

Воробьева И.С.<sup>1</sup>, Никитина В.В.<sup>1</sup>, Иваненко И.Л.<sup>1</sup>, Гладили Г.П.<sup>1</sup>, Коршунов Г.В.<sup>2</sup>**Влияние низкомолекулярных гепаринов на дисфункцию эндотелия сосудов у травматолого-ортопедических больных**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России<sup>2</sup>ФГБУ СарНИИТО Минздрава РоссииVorobeva I.S.<sup>1</sup>, Nikitina V.V.<sup>1</sup>, Ivanenko I.L.<sup>1</sup>, Gladilin G.P.<sup>1</sup>, Korshnov G.V.<sup>2</sup>**Influence low molecular weight heparins on endothelial dysfunction have trauma and ortopedic patients**<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky<sup>2</sup>Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics**Abstract**

The analysis of dynamics of indicators of endothelial dysfunction and vascular wall in patients with traumatological and orthopedic profile against the use of LMWH at standard doses revealed a change oxidat, endothelin-1, VEGF serum.

**Keywords:** low molecular weight heparins, VEGF, oxidat, endothelin-1, Persecutione

**Ключевые слова:** низкомолекулярные гепарины, дисфункция эндотелия, травматология, ортопедия

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) – одни из наиболее частых осложнений, развивающихся при лечении поврежденных и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА). Росту числа ВТЭО способствует увеличение тяжести повреждений, объема и травматичности оперативных вмешательств, а также увеличение доли пациентов пожилого возраста с большим числом сопутствующих заболеваний – факторов риска развития ВТЭО.

**Цель исследования:** выяснить влияние НМГ на эндотелиальную функцию сосудистой стенки у ортопедических больных.

**Материал и методы**

Обследованы 151 пациент в возрасте от 25 до 68 лет (51 мужчина и 100 женщин) с эндопротезированием тазобедренного сустава (49,7%), эндопротезированием коленного сустава (32,7%), а также другими оперативными вмешательствами на тазобедренном и коленном суставах (17,6%) и 20 практически здоровых человека (контрольная группа).

Всем обследованным проводили исследования системы гемостаза: определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ). Определение показателей коагуляционных тестов проводилось трижды (до операции, после операции на 2-3 день и при выписке больного из стационара). Исследование концентраций данных показателей в плазме крови проводилось на автоматическом коагулометре Severon alpha, technoclone (Австрия), а также и определение маркеров функции эндотелия сосудов: эндотелин-1, оксидата и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Определение показателей проводили трижды (до операции, после операции на 2-3 день и при выписке больного из стационара).

Всем пациентам назначали Эноксапарин («Клексан») в дозе 40 мг один раз в день подкожно на 2-3 день после операции и до момента выписки больного из стационара.

У 40 пациентов с повышенным содержанием VEGF провели обследование методом пиросеквенирования по профилю "Плазмоскрин. Плазменные факторы системы свертывания крови", контрольную группу составили 5 человек. Исследование генетического полиморфизма осуществляли на приборе - система генетического анализа PyroMark Q24 (производство "Qiagen", Германия). Использовались реагенты для выделения ДНК: "ДНК-сорб-В" (производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора); ПЦР и пиросеквенирование: "АмплиСенс Пироскрин", форма 6 "ПЛАЗМО-скрин" (производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) "PyroMark Gold Q96 Reagents" (производство "Qiagen", Германия).

Обработка данных осуществлялась при помощи пакетов компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoftInc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSSInc.), которые использовались для математического и статистического анализа полученных результатов. Для определения вида распределения данных в выборках, использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

**Результаты**

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1.

Установлено, что на 2-3 день от начала приема НМГ в сыворотке крови больных наблюдается снижение содержание оксидата, а после курса терапии НМГ возврат к исходным значениям.

Эндотелин-1 реагирует на введение НМГ во всех возрастных группах по-разному: в группе 25-40 лет к выписке наблюдается снижение концентраций, возврат к исходной цифре - в группе 41-60 лет, а рост концентраций при выписке наблюдается группе пациентов старше 60 лет.

Отмечено увеличение концентрации VEGF в сыворотке крови во всех группах пациентов, даже на фоне проведения терапии НМГ (табл.1).

Обращают на себя внимание выраженные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции у больных на введение НМГ, в то время как проведенные нами исследования функциональной активности системы гемостаза не обнаружили различий в показателях коагуляционных тестов на введение НМГ (табл.2).

Таблица 1. Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови у больных с тотальным эндопротезированием крупных суставов на фоне введения НМГ

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа	При поступлении	2-3 день после введения НМГ	При выписке
Оксистат (мкмоль/л)	25-40	269,6±51,0	486,3±68,4	460,7±90,9	432,5±92,7
	41-60	271,1±114,0	460,4*±59,4	221,8 ±78,6	433,9*±106,5
	>60	352,6±127,9	575,7*±89,6	308,6±82,8	566,8*±110,5
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	25-40	0,8±1,1	1,03*±0,04	0,76±0,8	0,72±0,3
	41-60	0,8±0,7	1,9**±0,4	1,36 ± 0,7	1,83**± 0,3
	>60	1,1±0,5	1,08±0,2	0,95±0,2	1,3±0,2
VEGF(пг/мл)	25-40	151,1±142,8	202,5±6,7	224,9±8,2	228,0±18,1
	41-60	197,8±158,4	217,6±19,4	239,2±24,6	234,1±9,0
	>60	207,8±54,1	228,0±72,8	234,1±28,1	242,2±25,4

Таблица 2. Активность показателей коагуляционных тестов в плазме крови у больных с тотальным эндопротезированием крупных суставов на фоне введения низкомолекулярных гепаринов

Показатель	Возраст, лет	Контрольная группа	При поступлении	После введения НМГ	При выписке
АЧТВ (сек.)	25-40	27,2±4,7	30,36±28,4	28,70±15,3	30,51±27,6
	41-60	27,7±5,6	40,2*±14,9	23,3*±18,4	40,0*±24,5
	↑ 60	26,4±8,2	47,5*±22,7	43,0*±37,2	48,5*±37,6
ПВ по Квику (%)	25-40	70,4±41,2	87,82*±61,7	85,21*±70,4	85*±77,5
	41-60	75,7 ±50,3	65,0±50,2	64,95±51,0	65,83±48,4
	↑ 60	68,8±36,2	57,0±44,1	55,95±21,3	53,5±39,1
Фибриноген (г/л)	25-40	2,48±1,18	3,1±1,18	3,1±0,17	3,2±2,22
	41-60	2,5±2,3	3,5±2,14	3,6±1,15	4,2*±1,19
	↑ 60	2,63±2,01	6,1**±4,3	5,8*±2,17	5,8*±3,18
ТВ (сек.)	25-40	11,9±8,4	10,79±8,5	10,35±4,38	10,84±7,16
	41-60	12,1±9,7	12,94±10,5	13,06±10,1	14,08*±10,3
	↑ 60	12,5±10,1	23,6**±17,88	24,25**±12,5	22,83**±19,6
РФМК (г/л*10 <sup>-2</sup> )	25-40	3,3±3,2	4,0±1,12	4,2±1,7	4,4±1,11
	41-60	3,5±2,6	7,6±3,85	7,7±3,82	7,8±5,74
	↑ 60	4,1±0,4	17,9*±15,4	16,6*±8,77	17,9*±13,45

При изучении генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям объектом клинического исследования являются уже известные полиморфные участки в геноме человека (генетические полиморфизмы), вовлеченные в патогенез заболевания, или генетические локусы, по данным популяционных исследований ассоциированные с риском возникновения заболевания.

Из исследуемой группы лиц было отобрано 40 больных с повышенным содержанием VEGF в сыворотке крови, с последующим дообследованием методом пиросеквенирования по профилю "Плазма-скрин", у которых выявлен ген Серпин-1 (PAI-1), кодирующий витамин К-зависимый протеолитический фермент, активизирующийся под действием тромбина. Это позволяет сделать заключение о том, что обнаруженный полиморфизм гена PAI-1, может приводить к снижению фибринолитической активности крови и повышать риск коронарных нарушений, что особенно актуально для пациентов в госпитальных условиях, имеющих большое количество факторов риска развития венозных осложнений в связи с длительной иммобилизацией конечности.

#### Выводы

1. Концентрации оксистата, эндотелина-1, VEGF сыворотки крови дают дополнительную информацию о состоянии внутрисосудистого воспаления на фоне введения НМГ больным травматолого-ортопедического профиля.
2. Необходимо дальнейшее изучение влияний введения НМГ на сосудистую стенку, с включением результатов генетического полиморфизма.