



О. О. Потапов, О. П. Кмыта, Н. С. Шекера, К. А. Пабот

Зміни показників системи гемостазу в пацієнтів із черепно-мозковою травмою залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми

Ключові слова: черепно-мозкова травма, гемостаз, поліморфізм генетичний, PAI-1.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою проблемою сучасної клінічної медицини, що має не тільки медичну, але й соціальну значущість. Особливої уваги заслуговує такий важливий аспект перебігу ЧМТ, як дослідження лабораторних динамічних змін показників системи гемостазу в потерпілих для прогнозування результатів лікування із урахуванням асоціативних зв'язків із генетичними факторами.

Мета роботи – проаналізувати лабораторні зміни показників системи гемостазу хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1).

Матеріали і методи. Дослідження засноване на вивченні 200 спостережень хворих з ізольованою ЧМТ, які перебували на стаціонарному лікуванні у нейрохірургічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні у 2011–2013 роках, і 95 практично здорових осіб групи контролю.

Під час дослідження здійснили аналіз зв'язку змін показників системи гемостазу, а саме визначали: активований частковий тромбoplastинний час, протромбіновий індекс, вміст тромбоцитів крові, толерантність плазми до гепарину, активований час рекальцифікації плазми крові, фібринолітичну активність за часом лізису еуглобулінового згортка, фібриноген плазми крові із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ на 1, 3, 7 і 14 добу після госпіталізації та осіб групи контролю.

Результати. Підтверджено таку циклічність змін у хворих із ЧМТ: спостерігали схильність до гіперкоагуляції під час дослідження на 1 добу зі зміною на гіпокоагулятивні прояви до 3 доби (зі збереженням нормальних показників фібринолітичної активності). На 7 добу превалювали гіперкоагулятивні прояви з наступною нормалізацією досліджуваних лабораторних показників на 14 добу.

Висновок. За результатами аналізу динамічного дослідження рутинних показників системи гемостазу можна зробити висновок щодо відсутності зв'язку змін досліджуваних показників із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ та у практично здорових осіб. Наша робота підтверджує необхідність більш глибокого моніторингу фібринолітичної системи, бо рутинні лабораторні методи дослідження системи гемостазу не завжди інформативні щодо зрушень системи фібринолізу в потерпілих із ЧМТ.

Изменения показателей системы гемостаза у пациентов с черепно-мозговой травмой в зависимости от вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа

А. А. Потапов, А. П. Кмыта, Н. С. Шекера, Е. А. Пабот

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является важной проблемой современной клинической медицины, имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отдельного внимания заслуживает такой важный аспект течения ЧМТ, как исследование лабораторных изменений показателей системы гемостаза в динамике у пострадавших для дальнейшего прогнозирования результатов лечения с учётом ассоциативных связей с генетическими факторами.

Цель работы – проанализировать лабораторные изменения показателей гемостаза у больных с ЧМТ в зависимости от генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1).

Материалы и методы. Исследование основано на изучении 200 наблюдений больных с изолированной ЧМТ, находившихся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении Сумской областной клинической больницы в 2011–2013 годах, и 95 практически здоровых лиц, составивших группу контроля.

Проведён анализ связи изменений показателей системы гемостаза, а именно определяли: активированное частичное тромбoplastинное время, протромбиновый индекс, содержание тромбоцитов крови, толерантность плазмы к гепарину, активированное время рекальцификации плазмы крови, фибринолитическую активность, фибриноген плазмы крови с генотипами по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ на 1, 3, 7 и 14 день после госпитализации и лиц группы контроля.

Результаты. Подтверждена следующая цикличность изменений у пациентов с ЧМТ: наблюдали склонность к гиперкоагуляции при исследовании в первые сутки с изменением на гипкоагулятивные проявления до 3 суток (с сохранением нормальных показателей фибринолитической активности). На седьмой день превалировали гиперкоагулятивные проявления с последующей нормализацией исследуемых лабораторных показателей на 14 день.

Выводы. По результатам анализа динамического исследования рутинных показателей системы гемостаза можно сделать вывод об отсутствии связи изменений исследуемых показателей с генотипами по -675 4G / 5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ и у практически здоровых лиц. Наша работа подтверждает необходимость более глубокого мониторинга фибринолитической системы, так как рутинные лабораторные методы исследования системы гемостаза не всегда информативны относительно сдвигов системы фибринолиза у пострадавших с ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, гемостаз, полиморфизм генетический, PAI-1.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 61–63

Hemostatic profile changes in patients with traumatic brain injury with regard to the genotypes of -675 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene

O. O. Potapov, O. P. Kmyta, N. S. Shekera, K. A. Pabot

Traumatic brain injury (TBI) is a significant problem in modern clinical medicine that has both medical and social importance. Analysis of hemostatic changes is a very important aspect of clinical course of TBI and should be paid special attention on it. This analysis is necessary to make prognosis for the treatment outcomes taking into account associations with genetic factors.



The aim of research was to analyze hemostatic profile changes in patients with TBI with regard to the genotype of -675 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene (PAI-1).

Methods and materials. The research was based on the investigation results of 200 patients with isolated TBI, who were undergoing in-patient treatment at the neurosurgery department at Sumy Regional Clinical Hospital in 2011–2013, and 95 apparently healthy individuals of the control group.

The following change cycling was confirmed during the study: a tendency to hypercoagulability on the 1st day transforming into a state of being incapable of coagulation on the 3rd day. On the 7 day hypercoagulability signs dominated and by the 14 day the laboratory findings had gradually become normal.

Conclusions. According to the analysis of routine hemostatic profile parameters (activated partial thromboplastin time, prothrombin index, platelet count, plasma tolerance to heparin, activated recalcification time, euglobulin clot lysis assay, plasma fibrinogen level) we concluded that there is no association between the studied parameters and the genotypes of the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene in patients with TBI and controls. Our study confirms the necessity of further monitoring of fibrinolytic system, since routine laboratory tests of haemostasis are not always informative as for the fibrinolytic disorders in patients with TBI.

Key words: Traumatic Brain Injury, Hemostasis, Profile, Genetic Polymorphism, Plasminogen Activator Inhibitor 1.

Zaporozhye medical journal 2016; №2 (95): 61–63

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою проблемою сучасної клінічної медицини, що має не тільки медичну, але й соціальну значущість. Поширеність ЧМТ в Україні щорічно становить у середньому 400–420 випадків на 100000 населення, смертність – 2,4 на 10000 населення. Частота ЧМТ у різних регіонах України коливається від 2,3 до 6,0%, становлячи в середньому 4–4,2%, тобто майже 200 тис. осіб на рік [1]. Особливої уваги заслуговує такий важливий аспект перебігу ЧМТ, як дослідження динамічних змін показників системи гемостазу в потерпілих для прогнозування результатів лікування з урахуванням асоціативних зв'язків із генетичними факторами [2,3].

Мета роботи

Аналіз зв'язку змін показників системи гемостазу у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1).

Матеріали і методи дослідження

Дослідження засноване на вивченні 200 спостережень хворих з ізольованою ЧМТ, які перебували на стаціонарному лікуванні у нейрохірургічному відділенні КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня» СОР у 2011–2013 роках, і 95 практично здорових осіб, які становили групу контролю.

Поділ хворих, формулювання діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показань до хірургічного втручання здійснювали відповідно до наказу МОЗ України № 380 від 25.04.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія». Дослідження схвалене етичним комітетом медичного інституту Сумського державного університету. Статистичне опрацювання результатів (використовували критерій Фішера, однофакторний дисперсійний аналіз, t-критерій Стьюдента) виконували за допомогою програми SPSS Statistics-17.

Усіх хворих поділили на дві групи відповідно до оцінювання свідомості та тяжкості травми за шкалою ком Глазго (Glasgow Coma Scale) під час госпіталізації. Першу групу (81 хворий) становили потерпілі з легкою ЧМТ (ЛЧМТ). До другої групи відібрали 119 хворих із тяжкою ЧМТ (ТЧМТ).

Серед хворих із ЧМТ чоловіків було 167 (83,5%), жінок – 33 (16,5%). Середній вік потерпілих – $39 \pm 0,81$ року. Середній вік осіб контрольної групи – $40 \pm 1,2$ року. Жінок було 50 (52,6%), чоловіків – 45 (47,4%).

Визначення -675 4G/5G (rs 1799768) алельного поліморфізму промотора гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів за С. J. Doggen та співавт., 1999, із модифікаціями G. Balta, 2002 [4]. Порівняння частоти різних варіантів поліморфізму, що досліджували, у групах хворих із ЧМТ і в контрольній групі дало такі результати: співвідношення генотипів 4G/4G, 4G/5G і 5G/5G у I групі становило 27,2%, 40,7% і 32,1%, у II – 24,4%, 46,2% і 29,4% відповідно, а в контрольній групі – 28,4%, 51,6% і 20,0%.

Під час нашого дослідження здійснили аналіз зв'язку змін показників системи гемостазу, а саме визначали: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТИ), вміст тромбоцитів (PLT) крові, толерантність плазми до гепарину (ТПГ), активований час рекальцифікації плазми крові (АЧР), фібринолітичну активність за часом лізису еуглобулінового згортка (ФА), фібриноген плазми (ФП) крові у хворих із ЧМТ та осіб групи контролю залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Відзначені лабораторні дослідження здійснили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [5,6] у хворих із ЧМТ під час госпіталізації на 3, 7 і 14 добу, в осіб групи контролю – лише один раз.

Результати та їх обговорення

Під час аналізу результатів дослідження не встановили залежності ($p > 0,05$) між генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і змінами показників АЧТЧ, ПТИ, ТПГ, АЧР, ФА та ФП у групах дослідження, що відповідало прогнозованим змінам системи гемостазу у хворих із ЧМТ [7]. Підтверджена така циклічність змін: спостерігали схильність до гіперкоагуляції під час дослідження протягом 1 доби зі зміною на гіпокоагулятивні прояви до 3 доби (зі збереженням нормальних показників ФА). На 7 добу преувальовали гіперкоагулятивні прояви із наступною нормалізацією досліджуваних лабораторних показників на 14 добу.



Результати розрахунку середніх показників АЧТЧ, ПТІ, РЛТ, ТПГ, АЧР, ФА та ФП протягом дослідження не залежали від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ та у групі контролю за критерієм Фішера, даними однофакторного дисперсійного аналізу та за t-критерієм Стюдента ($p > 0,05$).

Аналіз вмісту тромбоцитів крові як депо PAI-1 не виявив залежності ($p > 0,05$) від виду ЧМТ і генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 як у хворих, так і в осіб групи контролю. У всіх хворих показники кількості тромбоцитів крові залишалися в межах норми в динаміці дослідження.

Висновки

За результатами аналізу динамічного дослідження таких рутинних показників системи гемостазу, як АЧТЧ, ПТІ, вміст тромбоцитів крові, ТПГ, АЧР, ФА, ФП, можна зробити висновок щодо відсутності зв'язку показників системи гемостазу із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ і у здорових осіб.

Перспективи подальших досліджень. Наша робота підтверджує необхідність більш глибокого моніторингу фібринолітичної системи, бо рутинні лабораторні методи дослідження системи гемостазу не завжди інформативні щодо зрушень у системі фібринолізу в потерпілих із ЧМТ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Гук А.П. Епідеміологія черепно-мозкової травми в Україні / А.П. Гук // Матеріали V з'їзду нейрохірургів України. – Ужгород : УАН, 2013. – С. 38.
1. Васильев С.А. Роль наследственности в развитии тромбозов / С.А. Васильев, В. Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – №3. – С. 32–40.
2. Khan S. Hereditary thrombophilia / S. Khan, J.D. Dickerman // *Thromb. J.* – 2006. – Vol. 4. – P. 15–38.
3. Balta G. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs / G. Balta, C. Altay, A. Gurgey // *Am. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 71. – №2. – P. 89–93.
4. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол и др. – М.: Литтерра, 2011. – 136 с.
5. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. Противосвертывающая система. Система фибринолиза / А.А. Козлов, А.Л. Берковский, Н.Д. Качалова и др. – М.: Принт, 2013. – 25 с.
6. Ахунбейли А.А. Изменения системы гемостаза и активности 5-нуклеотидазы в крови у больных в остром периоде после ушиба головного мозга / А.А. Ахунбейли, В.С. Рагимов, А.А. Фатуллаева // *Клінічна хірургія*. – 2010. – №7. – С. 37–40.

References

1. Huk, A. P. (2013) Epidemiology of traumatic brain injury in Ukraine [Epidemiology of traumatic brain injury in Ukraine].

Proceedings of 5th Congress of Neurosurgeons of Ukraine. Uzhgorod. [In Ukrainian].

2. Vasiliev, S. A., & Vinogradov, V. L. (2007) Rol' nasledstvennosti v razvitiі trombozov [Role of heredity in thrombosis development]. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 3, 32–40. [in Russian].
3. Khan, S., & Dickerman, J. D. (2006) Hereditary thrombophilia. *Thromb. J.*, 4, 15–38. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
4. Balta, G., Altay, C., & Gurgey, A. (2002) PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am. J. Hematol.*, 71(2), 89–93.
5. Kozlov, A. A., Natrus, L. V., Chernovol, P. A., et al. (2011) *Laboratornaya diagnostika sistemy gemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostatic system]. Moscow: Litterra. [in Russian].
6. Kozlov, A. A., Berkovskij, A. L., Kachalova, N. D. (2013) *Posobiie dlya vrachej-laborantov po metodam issledovaniya plazmennogo gemostaza. Protivosvertvyayushchaya sistema. Sistema fibrinoliza* [Manual for laboratory doctors on plasma hemostasis research methods. Anticoagulation system. Fibrinolysis system]. Moscow: Print Publ. [in Russian].
7. Akhunbejli, A. A., Ragimov, V. S., Fatullaeva, A. A. (2010) Izmeneniya sistemy gemostaza i aktivnosti 5-nukleotidazy v krovi u bol'nykh v ostrom periode posle ushiba golovnogogo mozga [Changes of hemostasis system and activity of 5-nucleotidase in the blood of patients during an acute period after the brain contusion]. *Klinichna khirurgiia*, 7, 37–40. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Потапов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нейрохірургії та неврології медичного інституту, Сумський державний університет.
 Кмыта О. П., асистент каф. нейрохірургії та неврології медичного інституту, Сумський державний університет, E-mail: alex_kmyta@ukr.net.
 Шекера Н. С., студентка 5 курсу медичного інституту, Сумський державний університет.
 Пабот К. А., студентка 5 курсу медичного інституту, Сумський державний університет.

Сведения об авторах:

Потапов А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нейрохирургии и неврологии медицинского института, Сумский государственный университет.
 Кмыта А. П., ассистент каф. нейрохирургии и неврологии медицинского института, Сумский государственный университет, E-mail: alex_kmyta@ukr.net.
 Шекера Н. С., студентка 5 курса медицинского института, Сумский государственный университет.
 Пабот Е. А., студентка 5 курса медицинского института, Сумский государственный университет.

Information about authors:

Potapov O. O., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Neurology in Medical Institute of Sumy State University.
 Kmyta O. P., Assistant of the Neurosurgery and Neurology Department in Medical Institute of Sumy State University, E-mail: alex_kmyta@ukr.net.
 Shekera N. S., 5th year student in Medical Institute of Sumy State University.
 Pabot K. A., 5th year student in Medical Institute of Sumy State University.

Поступила в редакцию 10.03.2016 г.