

## **Исследование функциональной зависимости развития тромботических осложнений после ожоговой травмы от генетических полиморфизмов факторов свертывающей системы крови.**

*М.С. Платунова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (государственный университет)

Венозные тромботические осложнения (ВТО), включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), являются третьим по частоте причиной смертности в человеческой популяции. Пациенты с термической травмой относятся к категории больных, у которых риск развития ВТО наиболее высок. По данным НИИ СП им. Склифосовского ВТО развивается с частотой до 6,3% после тяжелой термической травмы.

В данной работе на основе результатов анализа был выработан критерий формирования группы больных с повышенным риском развития тромботических осложнений после тяжелой термической травмы. При этом было проведено типирование генетических полиморфизмов факторов свертывающей системы крови, для которых известна связь с наследственно тромбофилией, исследована связь факторов свертывающей системы крови с развитием тромботических осложнений; оценена величина относительного риска развития осложнений после термической травмы для исследованных полиморфизмов; подобрана регрессионная модель функциональной зависимости развития тромботических осложнений [1].

В период с января 2015 года по февраль 2016 было обследовано 60 пациентов, находящихся в Московском городском ожоговом центре в НИИ СП им. Склифосовского ДЗМ, среди которых наблюдалось 20 пациентов с тромботическими осложнениями. Проанализированы олигонуклеотидные генетические полиморфизмы, для которых ранее была продемонстрирована связь с тромбофилией: 20210 G>A протромбина (F2); лейденская мутация 1691 G>A коагуляционного фактора V (F5); 10976 G>A коагуляционного фактора VII (F7); F13: G>T; мутация -455 G>A бета фибриногена (FGB); мутация ингибитора активатора плазминогена PAI-1 -675 5G>4G; ITGA2: 807 C>T; 1565 T>C тромбоцитарного рецептора плазминогена (ITGB3). Демографические и клинические данные о пациентах взяты из историй болезни. Типирование проводилось методом примыкающих проб в Real Time ПЦР (RT-ПЦР). Результаты сопоставили с развитием или отсутствием ТО у пациента. Статистическую значимость обнаруженных ассоциаций проводили критерием хи-квадрат или точным критерием Фишера с поправкой Бонферрони на число сравнений [2].

По результатам типирования (рис 1) в исследованной выборке лейденской мутации обнаружено не было. Мутация фактора II была выявлена только у одного пациента в гетерозиготе. Остальные полиморфизмы встречались как в гомо- так и гетерозитном состояниях. Однако, в распределении PAI-1 мутантная аллель встречается в обоих состояниях с близкой частотой. Из литературных источников известно, что общее распределение полиморфизмов в исследованной выборке больных термической травмой имеет схожее распределение среди здоровой популяции.

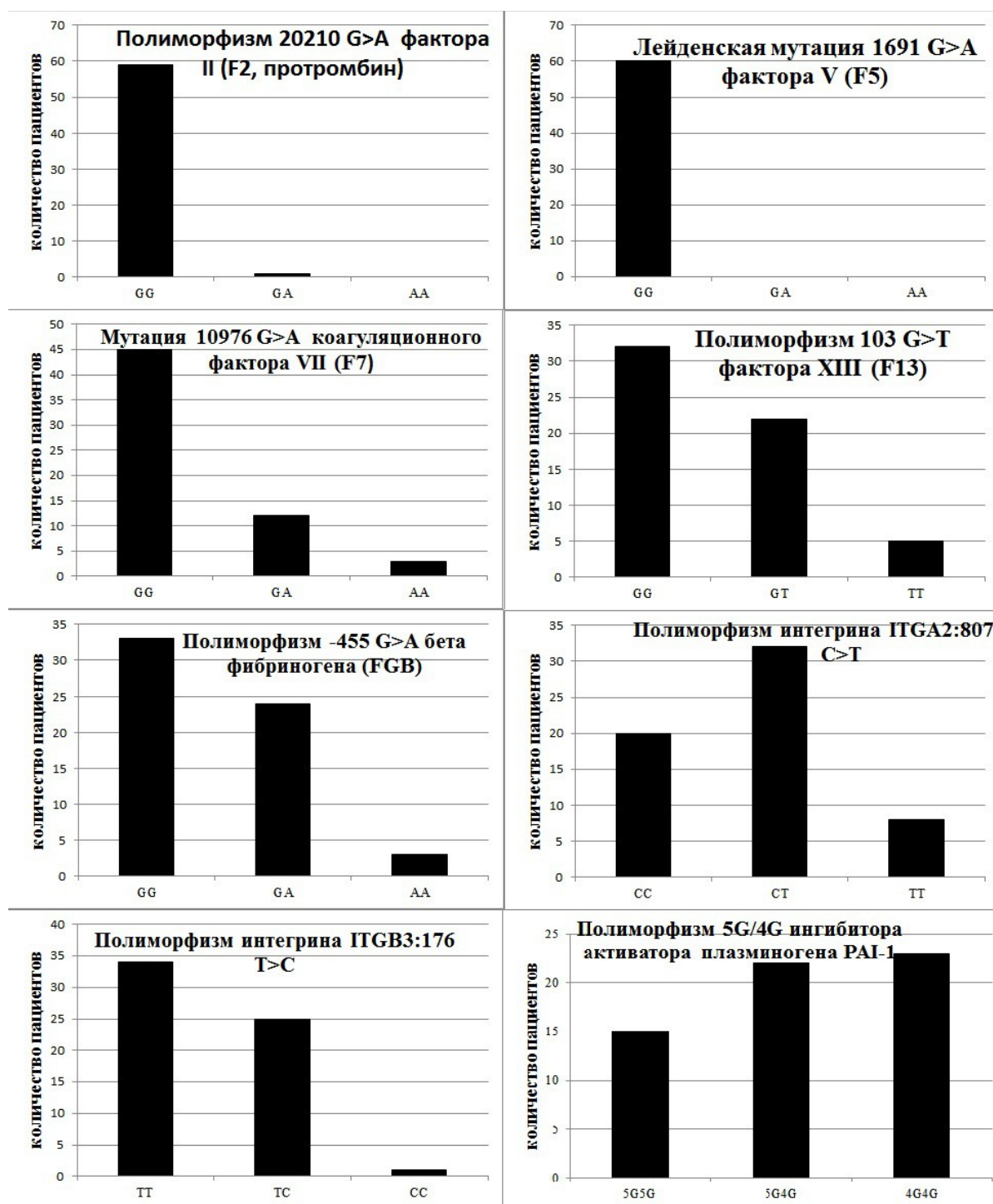


Рис 1. Результаты генотипирования. Горизонтальная ось- генотипы. Вертикальная ось- количество пациентов с данным генотипом.

Статистически значимую связь каждого отдельного гена с развитием ТО выявить точным критерием Фишера не удалось.

Следует отметить, что в многофакторном регрессионном анализе полиморфизмы PAI-1 и ITGB3 показали наилучшие уровни значимости среди остальных исследованных генетических полиморфизмов [3].

Поиск наилучшей регрессионной модели, описывающей функциональную зависимость развития ВТО от исследованных факторов, проводился методом перебора, при котором независимые переменные (пол, возраст пациента, относительная площадь ожоговой раны в % от общей площади

поверхности тела, относительная площадь глубокой ожоговой раны в % от общей площади поверхности тела, наличие термоингаляционной травмы, типированные генотипы) поочередно включались и исключались из уравнений регрессии. Зависимая переменная в модели- ВТО.

Наблюдение тромбоза	Предсказание тромбоза		Правильность результата, %
	НЕТ	ДА	
НЕТ	35	5	87,5
ДА	10	10	50

Рис 2. Точность определения клинического результата.

Наилучшая модель логистической регрессии была получена при значении величины  $p=0,009$ . В качестве независимых переменных выступали: PAI-1, ITGB3 и площадь ожоговой раны в %. Данная модель в 88% случаев позволяет дать точный прогноз отсутствия ВТО, что можно оценить как хороший результат (рис 2). В то же время, разработанная модель позволяет правильно предсказать развитие ВТО лишь в половине случаев, что говорит о недостаточно высокой чувствительности модели.

#### Литература

1. Воробьева Н.А. Тромбофилические состояния как фактор риска здоровья на севере//Тезисы НПК «Современная гематология. Проблемы и решения».- 2011.-С.39-45.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика.Пер. с англ.- М.: Практика,1998.-459с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М.: Медиа Сфера,2002.- 312с.