

М.В. Гомелля

ИССЛЕДОВАНИЕ РИСТОЦЕТИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, ПАРАМЕТРОВ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА И КОАГУЛЯЦИОННОГО ФАКТОРА VIII ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Исследованы ристоцетин-агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, фактор свертывания VIII у 170 детей с эссенциальной артериальной гипертензией и 40 здоровых детей. Для детей с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих повышенный риск развития тромбозов, характерны отягощенный наследственный тромботический анамнез, увеличение ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов, активности и содержания фактора Виллебранда, очень близкая к значимой тенденция к увеличению активности фактора свертывания VIII.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, коагуляционный фактор VIII, артериальная гипертензия у детей

INVESTIGATION OF RISTOCETIN-INDUCED PLATELET AGGREGATION, PARAMETERS OF VON WILLEBRAND FACTOR AND THE COAGULATION FACTOR VIII AT ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

M.V. Gomellya

Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk
Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Ristocetin-induced platelet aggregation, von Willebrand factor and coagulation factor VIII of 170 children with essential arterial hypertension and 40 healthy children were investigated. Burdened hereditary thrombotic history, increase of ristocetin-induced platelet aggregation, activity and content of von Willebrand factor, very close to significant tendency to the increase of activity of coagulation factor VIII are typical for children with essential arterial hypertension with the increased risk of thrombosis.

Key words: platelet aggregation, von Willebrand factor, coagulation factor VIII, arterial hypertension in children

Несмотря на существенные успехи в лечении эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ), риск развития тяжелых тромботических осложнений при этом заболевании остается высоким [3, 4]. Значительная часть случаев смерти от тромботических осложнений при ЭАГ приходится на трудоспособный возраст (25–65 лет) [4, 8]. В настоящее время изучению системы гемостаза при ЭАГ у взрослых посвящено значительное количество исследований, что во многом способствовало снижению частоты осложнений данной патологии в общей популяции. В педиатрии научно-исследовательские работы в этом направлении, к сожалению, достаточно малочисленны [6, 7, 9, 10]. Между тем, частота встречаемости ЭАГ среди детей и подростков составляет 4,8–18,0 % [2, 4]. При этом роль коагуляционного фактора VIII в развитии предтромботических состояний (ПТС) при ЭАГ у детей изучена недостаточно. Для уточнения роли данного фактора свертывания крови в развитии повышенного тромбогенного риска при ЭАГ у детей нами было также проведено исследование сопряженных изменений параметров активности и содержания фактора Виллебранда (FW) и агрегации тромбоцитов с ристоцетином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН проведено обследование 210 детей в возрасте

9–17 лет. Сформированы основные клинические группы исследования: I группа (контрольная) – 40 практически здоровых детей; II группа – 65 детей с ЭАГ без предтромботических состояний (ПТС); III группа – 105 детей с ЭАГ, имеющие ПТС. Группы исследования не имели значимых различий по возрасту и полу.

Диагноз ЭАГ установлен в соответствии с современной классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2003) и Ассоциацией детских кардиологов России (2003). Отбор детей с ЭАГ в группы исследования с наличием ПТС осуществлялся при наличии одного или сочетании нескольких маркерных нарушений в системе гемостаза на основании двух- или трехкратного исследования гемостаза. Исследования гемостаза выполняли на базе лаборатории гемостаза Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра.

Сбор анамнеза жизни проводился при беседе с ребенком и его родителями, при анализе амбулаторной карты (ф. 112/у), выписки из родильного дома, а также специально подготовленной анкеты, включающей сведения об индивидуальном и семейном «тромботическом» анамнезе (у родственников I, II, III степени родства). Определение количества тромбоцитов проводили при помощи

фазовоконтрастной микроскопии на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i; индуцированной агрегации тромбоцитов с ристоцетином – на агрегометре AggRAM (Helena Laboratories) по методу Born; исследование ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда – на агрегометре AggRAM (Helena Laboratories) на формализированных тромбоцитах; содержание антигена фактора Виллебранда – на коагулометре STA-R Evolution с латексным набором; фактора свертывания крови FVIII (в методе коррекции активности дефицитной по фактору плазмы в АПТВ-тесте) – на коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory) с основными реагентами этой фирмы и на дефицитной по фактору плазме фирмы Roche. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Biostat и STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении оценки отягощенности тромбоцитического генеалогического анамнеза у всех детей, участвующих в исследовании, выявлено, что дети с ЭАГ и ПТС чаще имеют отягощенный тромбоцитический семейный анамнез (68,6 %), чем дети, имеющие только ЭАГ (47,7 %), и здоровые дети (20,0 %) ($\chi^2 = 6,48$; $p = 0,01$ и $\chi^2 = 25,70$; $p = 0,00001$ соответственно).

Количество тромбоцитов в I, II и III группах находилось в пределах референтных значений ($276,9 \pm 20,5$; $280,1 \pm 19$ и $278,5 \pm 19,5$ соответственно).

При проведении сравнительного анализа средних значений показателей индуцированной агрегации с ристоцетином выявлено значимое увеличение степени агрегации у детей из III группы, по сравнению с таковой у пациентов из II и I групп ($p = 0,0007$ и $p = 0,003$ соответственно) (табл. 1).

В III группе исследования увеличение степени агрегации с ристоцетином констатируется у

35 (33,3 %), увеличение скорости агрегации с ристоцетином – у 12 (11,4 %) пациентов ($p(F) = 0,00001$ в сравнении со здоровыми). У детей I и II групп изменений показателей агрегации выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствовали о наличии при ЭАГ у детей, имеющих повышенный тромбогенный риск, внутрисосудистой активации тромбоцитов в ответ на физиологический агонист агрегации – ристоцетин, что является косвенным признаком дисфункции эндотелия.

При исследовании показателей FW (одного из основных маркеров эндотелиоза) у детей с ЭАГ сравнительный анализ средних значений показателей FW у детей с ЭАГ и здоровых позволил выявить статистически значимые различия (табл. 2). При проведении попарного сравнительного анализа было определено, что в группе детей с ЭАГ и ПТС показатели активности и содержания FW статистически значимо отличались от аналогичных показателей в контрольной группе ($p = 0,007$ и $p = 0,00001$ соответственно) и в группе детей с ЭАГ без ПТС ($p = 0,00009$ и $p = 0,00001$ соответственно).

В III группе исследования выявлено повышение активности FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 107,60 до 124,15) у 29 (27,6%) детей, увеличение содержания FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 119,91 до 138,07) – у 31 (29,5 %) пациентов ($p(F) = 0,00001$ в сравнении со здоровыми (95% ДИ – от 91,10 до 102,56 и от 85,29 до 97,74 соответственно)), что свидетельствовало о наличии скрытой гиперкоагуляции и повреждении сосудистого эндотелия. Среди детей II группы в 2 (3,1 %) случаях было выявлено повышение активности FW и в 1 (1,5 %) случае – увеличение содержания FW ($p(F) = 0,00001$ и $p(F) = 0,00001$ соответственно в сравнении с III группой). У детей I группы изменений показателей FW выявлено не было.

При детальном анализе показателей FW у пациентов III группы было установлено повышение

Таблица 1
Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов с ристоцетином у обследованных детей с ЭАГ, имеющих и не имеющих ПТС, и здоровых детей ($M \pm \sigma$)

Показатели		Группы исследования		
		Здоровые дети ($n = 40$)	Дети с ЭАГ без ПТС ($n = 65$)	Дети с ЭАГ и ПТС ($n = 105$)
Ристоцетин-агрегация	v	47,31 $\pm$ 15,64	48,90 $\pm$ 15,07	50,31 $\pm$ 16,22
	%	64,12 $\pm$ 19,85	68,32 $\pm$ 15,85	78,63 $\pm$ 21,98*.*

Примечание: v – скорость агрегации; % – степень агрегации; * – $p_{M-U} < 0,001$ при сравнении с контролем; * – $p_{M-U} < 0,01$ при сравнении с показателями II группы.

Таблица 2
Параметры FW и FVIII у обследованных детей с ЭАГ, имеющих и не имеющих ПТС, и здоровых детей ($M \pm \sigma$)

Активность факторов свертывания (%)	Здоровые дети ($n = 40$)	Дети с ЭАГ без ПТС ($n = 65$)	Дети с ЭАГ и ПТС ($n = 105$)
Активность FW	96,83 $\pm$ 16,68	92,45 $\pm$ 24,64	115,88 $\pm$ 32,68*.*
Содержание FW	91,51 $\pm$ 18,13	95,02 $\pm$ 22,71	128,99 $\pm$ 36,17**.*
FVIII	95,34 $\pm$ 25,95	95,37 $\pm$ 25,04	104,28 $\pm$ 30,79

Примечание: * – $p_{M-U} < 0,01$ при сравнении с контролем; ** – $p_{M-U} < 0,0001$ при сравнении с контролем; * – $p_{M-U} < 0,0001$ при сравнении с показателями II группы.

активности FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 107,60 до 124,15) и содержания FW (более 150,0 %) (95% ДИ – от 119,91 до 138,07), по сравнению с группой контроля (95% ДИ – от 91,10 до 102,56 и от 85,29 до 97,74). Из 29 пациентов с повышенной активностью FW уровень активности данного фактора был в пределах от 150,0 до 164,0 % у 7 (24,1 %) больных, у 17 (58,6 %) больных – в пределах 165,0–199,0 %, а у 5 (17,2 %) пациентов – 200,0–220,0%. Из 31 пациента с увеличенным содержанием FW уровень содержания данного фактора был в пределах от 150,0 до 164,0 % у 4 (12,9 %) больных, у 20 (64,5 %) больных – в пределах 165,0–190,0 %, а у 7 (22,6 %) пациентов – 210,0–220,0 %.

Полученные результаты исследования FW корреспондируют с литературными данными [6, 9] и получили убедительное подтверждение при исследовании ристоцетин-агрегации тромбоцитов, ристоцетин-кофакторной активности и содержания антигена FW при ЭАГ у детей.

Сравнительный анализ средних значений FVIII у детей с ЭАГ и здоровых приведен в таблице 2. Как видно из таблицы 2, показатели FVIII у детей с ЭАГ имели большие значения, чем в группе здоровых детей, что свидетельствует о гиперкоагуляционной направленности свертывающей системы крови у пациентов с ЭАГ. Важно отметить, что активность FVIII имела тенденцию к увеличению ($p = 0,05$), практически очень близкую к значимой.

В III группе исследования повышение FVIII (более 150,0 %) (95% ДИ – от 98,32 до 110,23) выявлено у 18 (17,1 %) пациентов ($p(F) = 0,00001$), в сравнении со здоровыми (95% ДИ – от 86,43 до 104,26). Так, при ЭАГ увеличение активности факторов свертывания внутреннего пути коагуляционного гемостаза проявлялось повышением активности FVIII у 10,6 % пациентов. У детей I и II групп изменений активности факторов свертывания выявлено не было. Из 18 пациентов с ЭАГ с повышенной активностью FVIII уровень активности данного фактора был в диапазоне от 150,0 до 159,0% у 12 (66,7 %) больных, у 5 (27,8 %) больных – в пределах 160,0–169,0 %, а у 1 (5,5 %) пациента – в пределах 170,0–180,0 %.

Таким образом, важно отметить, что у детей с ЭАГ активность FVIII имела очень близкую к значимой тенденцию к увеличению ($p = 0,05$). Полученные нами данные результаты свидетельствуют о том, что при ЭАГ у детей и подростков активность FVIII отличается от данного показателя у взрослых, то есть имеет свои особенности, так как в исследованиях у взрослых выявлено повышение уровня FVIII при ЭАГ, особенно при ухудшении данного заболевания [5]. Известно, что повышение активности FVIII является тромбофилическим состоянием [1]. Мы предполагаем, что тенденция к увеличению FVIII, выявленная у детей и подростков, является начальными изменениями FVIII, которые у взрослых в последующем становятся фоном или даже пусковым механизмом развития претромботических нарушений в условиях течения ЭАГ. В связи с перечисленным, на наш взгляд, требуется коррекция данных нарушений у детей и подростков с ЭАГ дезагрегационными и антиоксидантными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что для детей и подростков с ЭАГ, имеющих повышенный тромбогенный риск, характерны отягощенный наследственный тромботический анамнез, увеличение ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов, активности и содержания фактора Виллебранда, очень близкая к значимой тенденция к увеличению активности FVIII. Полученные данные свидетельствуют о нарушении гемостазиологической функции эндотелия у детей с ЭАГ и ПТС. Вышеизложенное позволяет говорить о том, что повышенный тромбогенный риск на фоне дисфункции эндотелия формируется уже на ранних этапах становления ЭАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза; 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. – Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН, 1999. – 220 с.
3. Кисляк О.А. Многофакторный подход к лечению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском // Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 41–49.
4. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 7–18.
5. Мамаев А.Н., Федоров Д.В., Вострикова Н.В. и др. Частота выявления гиперпродукции коагуляционного фактора VIII у больных с артериальной гипертензией // Сборник научных трудов «Проблемы патологии системы гемостаза». – Барнаул, 2007. – С. 148–149.
6. Нефедова Ж.В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 48 с.
7. Подчерняева Н. Тромбоз в педиатрической практике. // Врач. – 2006. – № 9. – С. 20–23.
8. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (4). – Приложение 4.
9. Чупрова А.В., Хозяинова Ж.В., Соловьев О.Н., Яхонтов Д.А. Состояние системы свертывания крови при артериальной гипертензии у детей // Педиатрия. – 1998. – № 6. – С. 48–52.
10. Nowak-Gotti U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // Hamostaseologie. – 2008. – Vol. 28. – № 1–2. – P. 16–20.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders; 3rd ed. – M.: N'judiamed, 2008. – 292 c.
2. Dolgih V.V., Kolesnikova L.I. Pathogenesis of essential arterial hypertension in children. – Irkutsk: Izd-vo VSNC SO RAMN, 1999. – 220 s.
3. Kisljak O.A. Multyfactor approach to the treatment of patients with high cardiovascular risk // Lechebnoe delo. – 2009. – № 3. – S. 41–49.

4. Leont'eva I.V. Problem of arterial hypertension in children and teenagers // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2006. – № 5. – S. 7–18.
5. Mamaev A.N., Fedorov D.V., Vostrikova N.V. i dr. Frequency of revealing of hyperproduction of coagulation factor VIII in patients with arterial hypertension // Sbornik nauchnyh trudov «Problemy patologii sistemy gemostaza». – Barnaul, 2007. – S. 148–149.
6. Nefedova Zh.V. Metabolic and neurophysiological aspects of arterial hypertension in children and teenagers: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Novosibirsk, 2007. – 48 s.
7. Podchernjaeva N. Thrombosis in pediatric practice. // Vrach. – 2006. – № 9. – S. 20–23.
8. Recommendations on the diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and teenagers // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2009. – № 8 (4). – Prilozhenie 4.
9. Chuprova A.V., Hozjainova Zh.V., Solov'ev O.N., Jahontov D.A. State of system of blood coagulation at the arterial hypertension in children // Pediatrija. – 1998. – № 6. – S. 48–52.
10. Nowak-Gotti U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // Hamostaseologie. – 2008. – Vol. 28. – № 1–2. – P. 16–20.

Сведения об авторах

Гомелля Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Information about the authors

Gomellya Marina Vladimirovna – candidate of medical sciences, scientific officer of the laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology of Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, docent of the department of pediatrics of the faculty of advanced training and professional retraining of the specialists of Irkutsk State Medical University (Timiryazeva str., 16, Irkutsk, Russia, 664003; tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)