

В.В. Долгих¹, М.В. Гомелля¹, Е.С. Филиппов², Л.В. Рычкова¹**ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ**¹ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (Иркутск)²ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

При лабильной и стабильной артериальной гипертензии (АГ) выявлено практически одинаковое количество больных со снижением системы протеина С (ПС), антитромбина-III (АТ-III), протеина С (ПС) и аномалией Лейдена. При стабильной АГ снижение системы ПС было более выраженным. Снижение ПС выявлено только у детей при стабильной АГ. При стабильной АГ отмечалось достоверно большее количество больных со снижением протеина S (ПС). У детей с АГ целесообразно комплексное исследование гемостаза.

Ключевые слова: физиологические антикоагулянты, артериальная гипертензия

CHANGES IN THE SYSTEM OF PHYSIOLOGICAL ANTICOAGULANTS AT ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDRENV.V. Dolgikh¹, M.V. Gomellya¹, E.S. Filippov², L.V. Rychkova¹¹Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

At labile and stable hypertension (AH) practically we revealed equal number of patients with decreased activity of protein C system (PS), antithrombin-III (AT-III), protein C (PS), Leiden anomaly. With stable hypertension decreased activity of PS was more pronounced. Reduced activity of PS was found only in children with stable hypertension. Significantly greater number of patients with decreased activity PS were revealed at stable hypertension. Comprehensive study of hemostasis is advisable in children with AH.

Key words: physiological anticoagulants, hypertension

Хорошо известно, что тромботические осложнения нередко сопровождают АГ [3, 5]. Кроме того, на сегодняшний день представлено немало данных о патогенезе гемодинамических и иных нарушений в генезе тромботических нарушений при этой патологии [4, 6–9]. В этой связи проблеме нарушений свертывания крови при АГ посвящено значительное количество фундаментальных исследований, что подчеркивает ее актуальность. Частота встречаемости АГ среди детей и подростков – 4,8–18,0 % [1, 2]. Между тем, в педиатрии этот важный вопрос изучен недостаточно, что дало нам основание для исследования физиологических антикоагулянтов при лабильной и стабильной АГ у детей.

Цель работы: изучить частоту и уровень изменений активности системы ПС, АТ-III, PS, резистентности фактора V (ФV) к антикоагулянтному действию системы ПС (Лейденской аномалии) у детей с лабильной и стабильной АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН обследовано 205 детей в возрасте от 9 до 17 лет, из них 170 детей с ЭАГ и 35 практически здоровых детей. Из числа 170 детей с ЭАГ у 80 была лабильная АГ, у 90 – стабильная АГ. У детей с лабильной АГ у 41 (51,2 %) выявлены протромботические нарушения гемостаза на основании проведения комплексного исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза (1-я группа), у детей со стабильной АГ данные нарушения были выявлены в 64 (71,1 %) случаях (2-я группа).

Контрольную группу составили 35 практически здоровых детей. У всех детей впервые исследовали активность системы ПС, АТ-III, PS, наличие Лейденской аномалии методом хромогенных субстратов. Нормы активности: системы ПС–70–130 %, АТ-III–80–120 %, PS–60–140 %, PS–60–140 %, резистентности фактора V (ФV) к антикоагулянтному действию системы ПС (Лейденской аномалии) ≥ 120 сек. Исследование показателей проводили на автоматическом коагулометре STA-R Evolution (Roche Diagnostics) с реактивами фирмы Diagnostica Stago (Roche) на базе лаборатории гематологии Иркутского областного консультативно-диагностического центра.

Все дети, перед включением их в данное исследование, либо их родители (в случае не достижения 15-летнего возраста), подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, октябрь 2008).

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (M) и значения стандартной ошибки (m). Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Excel с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версии 6,0 (StatSoft, США). Для установления значимого различия использовался непараметрический критерий Крамера – Уэлча, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей физиологических антикоагулянтов было установлено, что у 3 (7,3 %) детей при лабильной АГ активность системы ПС была снижена (менее 70,0 %) и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 59,0 % ($p < 0,001$). При стабильной АГ активность системы ПС была снижена (менее 70,0 %) у 4 (6,3 %) детей и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 65,0 % ($p < 0,001$). В контрольной группе изменений активности системы ПС выявлено не было. При этом активность системы ПС при стабильной АГ была достоверно ниже аналогичного показателя при лабильной АГ на 23,0 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности системы ПС, но при стабильной АГ снижение активности системы ПС было более выраженным.

Известно, что система ПС является преобладающей системой первичных физиологических антикоагулянтов, осуществляющей ограничение коагуляции путем инактивации факторов (Ф) Va и VIIIa. Скрининг нарушений в системе ПС определяет сочетанный или изолированный дефицит ПС и PS, а также резистентность ФV к действию ПС, что в свою очередь имеет диагностическое значение при тромбофилиях, так как данные нарушения являются факторами повышенного тромбогенного риска. Следовательно, выявленное снижение активности системы ПС у детей при лабильной и в большей степени при стабильной АГ может способствовать развитию и прогрессированию тромботических осложнений.

При исследовании активности ПС было выявлено, что у 4 (6,3 %) детей при стабильной АГ активность данного антикоагулянта была снижена (менее 60,0 %) и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 47,0 % ($p < 0,001$). Изменений активности ПС у детей при лабильной АГ и контрольной группы не было выявлено (табл. 1).

Как известно, ПС является естественным антикоагулянтом, ингибитором ФVa, ФVIIIa и его дефицит клинически значим, так как создает наклонность к

рецидивирующим тромбозам уже в молодом возрасте. Кроме этого, известно, что активированный ПС свои функции осуществляет с помощью других компонентов системы, в том числе – эндотелиального рецептора ПС. Следовательно, снижение активности ПС только при стабильной АГ может быть обусловлено более продолжительной гемодинамической травмой сосудистого эндотелия, чем при лабильной АГ, что закономерно снижает его атромбогенные свойства.

Следовательно, на основе полученных результатов, а также литературных данных о том, что снижение активности ПС является тромбофилическим состоянием, можно предположить о наличии патогенетической связи между снижением активности ПС и тромботическими осложнениями при стабильной АГ. Выявленные изменения у детей при стабильной АГ, возможно, являются фоном или даже пусковым механизмом развития предтромботических нарушений.

При исследовании активности PS было выявлено, что у 2 (4,9 %) детей при лабильной АГ активность исследуемого антикоагулянта была снижена (менее 60,0 %) и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 35,1 % ($p < 0,01$). При стабильной АГ было установлено, что у 3 (4,7 %) детей активность PS была снижена (менее 60,0 %) в среднем на 61,5 % ($p < 0,001$) при сравнении с контрольными величинами. В контрольной группе изменений активности PS не было выявлено. При этом активность системы PS при стабильной АГ была достоверно ниже аналогичного показателя при лабильной АГ на 26,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности системы PS, но при стабильной АГ снижение активности системы PS было более выраженным.

Как известно, PS выполняет функцию физиологического антикоагулянта в виде кофактора ПС путем инактивации факторов Va и VIIIa и, как упоминалось выше, ПС (как кофактор ПС) осуществляет свои функции при посредстве других компонентов системы, в том числе – эндотелиального рецептора ПС. Не исключается, что более выраженное снижение активности системы PS больных при стабильной АГ,

Таблица 1

Показатели физиологических антикоагулянтов у детей при ЗАГ (M ± m)

Группы исследования	p	Показатели				
		система ПС (%)	AT-III (%)	ПС (%)	PS (%)	лейденовская аномалия (сек)
1 группа (n = 41)		58,0 ± 4,6	75,0 ± 3,9	–	63,0 ± 4,2	90,4 ± 6,2
2 группа (n = 64)		35,0 ± 3,1	76,0 ± 3,8	49,5 ± 3,1	36,6 ± 1,8	101,8 ± 5,3
Контрольная группа (n = 35)		100,0 ± 3,6	99,3 ± 3,5	96,5 ± 3,5	98,1 ± 3,5	143,1 ± 4,2
	p_{1-2}	< 0,05	> 0,05	–	< 0,05	< 0,05
	p_{1-3}	< 0,001	< 0,01	–	< 0,01	< 0,001
	p_{2-3}	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: n – количество обследованных, M – среднее значение результатов исследования в группах, m – стандартная ошибка средней, p_{1-2} – различия в показателях между 1 и 2 группами (по критерию Крамера – Уэлча), p_{1-3} – различия в показателях между 1 группой и контролем (по критерию Крамера – Уэлча), p_{2-3} – различия в показателях между 2 группой и контролем (по критерию Крамера – Уэлча).

чем при лабильной АГ, может быть обусловлено более длительной гемодинамической травмой стенок кровеносных сосудов, чем при лабильной АГ.

Также наблюдалось изменение активности АТ-III, которое выразилось в снижении его активности (менее 80,0 %) при лабильной АГ на 24,3 % ($p < 0,01$), при стабильной АГ – на 23,3 % ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы. В контрольной группе изменений активности АТ-III не было выявлено (табл. 1). При лабильной АГ снижение активности АТ-III (менее 80,0 %) было выявлено у 1 (2,4 %) ребенка, при стабильной АГ – у 2 (3,1 %) детей. Статистически значимых различий активности АТ-III при лабильной АГ с аналогичным показателем при стабильной АГ выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ было выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности АТ-III.

Известно, что АТ-III – универсальный основной ингибитор почти всех ферментных факторов свертывания, основной плазменный кофактор гепарина, имеющий диагностическое и прогностическое значение при тромбофилиях. АТ-III синтезируется в эндотелии и клетках печени. Снижение активности АТ-III при лабильной и стабильной АГ у детей может быть обусловлено гемодинамической травмой сосудистого эндотелия и может свидетельствовать о скрытой склонности к тромбозам при данной патологии.

При изучении резистентности ФВ к антикоагулянтному действию системы ПС было установлено, что у 2 (4,8 %) детей при лабильной АГ исследуемый показатель был понижен (менее 120,0 сек) в среднем на 52,7 сек ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой. При стабильной АГ у 2 (3,1 %) детей резистентность ФВ к действию системы ПС была понижена (менее 120,0 сек) в среднем на 41,3 сек ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой. В контрольной группе Лейденовская аномалия была выявлена у 1 (2,9 %) ребенка (табл. 1). Статистически значимых различий резистентности ФВ к действию системы ПС при лабильной АГ с аналогичным показателем при стабильной АГ выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ было выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих Лейденовскую аномалию.

Хорошо известно, что Лейденовская аномалия наследуется по доминантно-аутосомному типу и является причиной высокого риска тромбоза. Выявление Лейденовской аномалии требует проведения генетических методов исследований у детей с ЭАГ и кровных родственников больных для профилактики тромботических осложнений.

Таким образом, нарушения в системе физиологических антикоагулянтов при лабильной и стабильной АГ у детей характеризовались снижением активности практически всех исследуемых показателей. При лабильной и стабильной АГ выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности системы ПС, PS, АТ-III и Лейденовскую аномалию. Но, при стабильной АГ снижение активности системы ПС, PS было более выраженным, чем при лабильной АГ. Кроме этого, изменение актив-

ности ПС выявлено только у детей при стабильной АГ. Выявленные изменения свидетельствуют о более высоком тромбогенном риске при стабильной АГ, чем при лабильной АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с ЭАГ выявленные нарушения в системе физиологических антикоагулянтов, возможно, являются фоном (тем более, что при АГ имеется продолжительная травма сосудистого эндотелия, что закономерно снижает его атромбогенные свойства) или даже пусковым механизмом развития предтромботических нарушений при АГ. Несмотря на отсутствие у обследованных больных клинически значимых тромбозов, гиперкоагуляционная направленность гемостаза является потенциально опасной, создавая реальные предпосылки для возникновения указанных осложнений (особенно при инвазивных методах лечения и обследования). Учитывая полученные результаты и литературные данные о том, что снижения активности физиологических антикоагулянтов являются тромбофилическими состояниями, можно предположить наличие патогенетической связи между данными нарушениями и тромботическими осложнениями при ЭАГ. Для исключения наследственных тромбофилий у детей с АГ необходимо проведение генетических методов исследования. В дальнейшем необходимо обязательное обследование на тромбогенный риск кровных родственников больных для установления причин тромбофилий. Целесообразно включать методы исследования гемостаза в план диагностических мероприятий при АГ, начиная с детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугун О.В., Рычкова Л.В., Долгих В.В. Двадцатичетырехчасовое мониторирование артериального давления в диагностике эссенциальной артериальной гипертензии // Бюл. СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 49–53.
2. Погодина А.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков // Кардиология – 2006: материалы VIII Всерос. науч.-образоват. форума. – 2006. – С. 111–112.
3. Нефедова Ж.В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 43 с.
4. Подчерняева Н. Тромбоз в педиатрической практике // Врач. – 2006. – № 9. – С. 20–23.
5. 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.
6. Biller J. Stroke in the young // Cerebrovascular disorders. – Philadelphia, PA, 1999. – P. 283–316.
7. Salomaa V., Rasi V., Kulantinal S. et al. Haemostatic factors a predictors of coronary events and total mortality // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22, N 2. – P. 353–358.
8. Woodward M., Lowe G.D., Rumley A. et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation

markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease // Br. J. Haematol. – 1997. – Vol. 97. – P. 785–797.

10. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1969–1973.

REFERENCES

1. Bugun O.V., Rychkova L.V., Dolgikh V.V. Twenty-four hour blood pressure monitoring in diagnosis of essential hypertension // Bul. SO RAMN. – 2003. – N 2. – P. 49–53.

2. Pogodina A.V., Dolgikh V.V., Rychkova L.V. Epidemiological aspects of hypertension in children and adolescents // Cardiology. – 2006: Materials of VIII Scientific-educat. forum. – 2006. – P. 111–112.

3. Nefedova Zh.V. Metabolic and neurophysiological aspects of hypertension in children and adolescents: abstract of M.D. dissertation. – Novosibirsk, 2007. – 43 p.

4. Podchernyaeva N. Thrombosis in pediatric practice // Vrach. – 2006. – N 9. – P. 20–23.

6. Chuprova A.V., Khozyainova J.V., Solovyov O.N., Yakhontov D.A. State of blood coagulation system in children with arterial hypertension // Peditria. – 1998. – N 6. – P. 48–52.

7. Biller J. Stroke in the young // Cerebrovascular disorders. – Philadelphia, PA, 1999. – P. 283–316.

8. Salomaa V., Rasi V., Kulantinal S. et al. Haemostatic factors a predictors of coronary events and total mortality // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22, N 2. – P. 353–358.

9. Woodward M., Lowe G.D., Rumley A. et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease // Br. J. Haematol. – 1997. – Vol. 97. – P. 785–797.

10. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1969–1973.

Сведения об авторах

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, раб. тел. 8 (3952) 20-76-36)

Гомелля Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ НЦ ПЗС и СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, раб. тел. 8 (3952) 20-76-36), ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, раб. тел. 8 (3952) 24-38-25, дом. тел. 8 (3952) 46-21-88; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Филиппов Евгений Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, раб. тел. 8 (3952) 24-38-25, дом. тел. 8 (3952) 54-13-50)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической педиатрии ФГБУ НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, раб. тел. 8 (3952) 24-68-21, дом. тел. 8 (3952) 537003)

Information about the authors

Dolgikh Vladimir Valentinovich – professor, M.D., Deputy Director of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Irkutsk, Timiryzev str., 16, 664003, tel.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: clinica@irk.ru)

Gomellya Marina Vladimirovna – candidate of medical sciences, scientific worker of the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Disease of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, assistant lecturer of the Department Pediatrics of Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Timiryzev str., 16, 664003, tel.: 8 (3952) 20-76-36; Krasnogo Vosstanya str., 1; tel.: 8 (3952) 24-38-25, 8 (3952) 46-21-88; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Filippov Evgeniy Semionovich – professor, M.D., Head of the Department of Pediatrics on the faculty of training and retraining of specialists of Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Krasnogo Vosstanya str., 1; tel.: 8 (3952) 24-38-25, 8 (3952) 54-13-50)

Rychkova Lubov Vladimirovna – M.D., Head of the Department of Clinical Pediatrics of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Irkutsk, Timiryzev str., 16; 664003, tel.: 8 (3952) 24-68-21, 8 (3952) 537003; e-mail: clinica@irk.ru)