

УДК [616.151.5-07:616.12-008.331.1]-053.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ ВНЕШНЕГО, ВНУТРЕННЕГО И ОБЩЕГО МЕХАНИЗМОВ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Марина Владимировна ГОМЕЛЛЯ¹, Владимир Валентинович ДОЛГИХ¹, Евгений Семенович ФИЛИППОВ², Любовь Владимировна РЫЧКОВА¹

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

² ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

В статье представлены результаты исследования факторов свертывания внешнего, внутреннего и общего механизмов коагуляционного гемостаза детей со стабильной артериальной гипертензией. Выявлено достоверное увеличение активности факторов VIII, XI, X и V, снижение активности фактора XII, а также повышение активности и содержания фактора Виллебранда при стабильной артериальной гипертензии у детей, что свидетельствует о наличии скрытой гиперкоагуляции. Увеличение активности фактора VIII наблюдалось у 29,7 %, фактора XI – у 15,6 %, X – у 12,5 %, V – у 14,1 %, снижение активности фактора XII – у 12,5 %, увеличение активности и содержания фактора Виллебранда – у 37,5 % детей при стабильной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: коагуляционный гемостаз, артериальная гипертензия.

Нарушения системы гемостаза, согласно современным представлениям, играют важную роль в развитии осложнений при артериальной гипертензии (АГ) [1–5]. В ряде работ обсуждается значение изменений гемостаза в патогенезе развития дисфункции органов-мишеней, нарушений мозгового кровообращения, возникновения инфаркта миокарда [6, 7]. Ключевые этапы тромбообразования связаны с факторами свертывания крови VIII, IX, X, XI, XII, VII, II, V [7]. К сожалению, имеются лишь единичные публикации, посвященные исследованию гемостаза при АГ у детей и подростков, частота встречаемости которой среди них составляет 4,8–18,0 % [8]. В связи с этим нами было проведено исследование сопряженных изменений показателей факторов свертывания внешнего (VII), внутреннего (VIII, IX, XI, XII) и общего

(X, V, II) механизмов коагуляционного гемостаза, а также фактора Виллебранда у детей при стабильной АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН обследовано 205 детей в возрасте от 9 до 17 лет, из них 170 детей с эссенциальной АГ и 35 практически здоровых детей. Из числа 170 детей с эссенциальной АГ у 90 была стабильная АГ. Среди детей со стабильной АГ у 64 (71,1 %) выявлены протромботические нарушения гемостаза на основании проведения комплексного исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза (1 группа). Контрольную группу составили 35 практически здоровых детей (2 группа). У всех детей

Гомелля М.В. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории экологической педиатрии и реабилитации, ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, e-mail: marina_gomellya@mail.ru

Долгих В.В. – д.м.н., проф., зам. директора по науке

Филиппов Е.С. – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Рычкова Л.В. – д.м.н., зав. отделом экологической педиатрии

впервые определяли активность факторов свертывания внешнего (VII), внутреннего (VIII, IX, XI, XII) и общего (X, V, II) механизмов коагуляционного каскада методом коррекции активированного парциального тромбопластинового времени на дефицитной по соответствующему фактору плазме с реагентами фирмы Roche (Швейцария). Диапазон нормальных значений активности для фактора VIII составил 60–150 %, для фактора IX – 60–150 %, для фактора X – 70–120 %, для фактора XI – 60–140 %, для фактора XII – 60–140 %, для фактора VII – 60–150 %, для фактора II – 70–120 %, для фактора V – 70–120 %. Исследования проводили на автоматическом коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory, США). Активность фактора Виллебранда (ристоцетин-кофакторную активность) определяли на формализированных тромбоцитах по методу Born (реактивы фирмы Roche) на агрегометре PACKS-4 (Helen Laboratories, Великобритания). Содержание антигена фактора Виллебранда исследовали при помощи латексного набора на коагулометре STA-R Evolution (Roche Diagnostics) с реагентом фирмы Roche. У здоровых детей как активность, так и содержание фактора Виллебранда находились в пределах 60–150 %. Исследования гемостаза проводили на базе лаборатории гематологии Иркутского областного консультативно-диагностического центра.

Сравнение полученных результатов проводили по формулам математической статистики. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (*M*) и значения стандартной ошибки (*m*). Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Крамера – Уэлча и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей активности коагуляционных факторов было установлено, что у детей со стабильной АГ активность VIII фактора была значимо больше, чем у детей контрольной группы (на 62,4 %, $p < 0,001$) (см. таблицу). При этом у 19 (29,7 %) пациентов величина показателя превышала 150,0 %, у 13 (68,4 %) из них активность VIII фактора была в диапазоне от 150,0 до 159,0 %, у 5 (26,3 %) – в пределах 160,0–169,0 %, у 1 (5,3 %) – 170,0–180,0 %. Таким образом, у 29,7 % детей при стабильной АГ выявлено повышение активности фактора VIII.

На основе полученных результатов, а также литературных данных, свидетельствующих о том, что повышение активности фактора VIII является тромбофилическим состоянием [9, 10], можно предположить наличие патогенетической связи между гиперпродукцией фактора VIII и тромботическими осложнениями при эссенциальной АГ. У детей с АГ данные нарушения, 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.

При исследовании XI фактора свертывания установлено, что у 10 (15,6 %) детей при стабильной АГ его активность превышала 140,0 %, в целом по группе 2, будучи больше контрольных значений, на 42,4,0 % ($p < 0,001$) (см. таблицу). У 6 (60,0 %) из 10 этих пациентов активность XI фактора составляла от 140,0 до 169,0 %, у 4 (40,0 %) – от 170,0 до 199,0 %. Данные изменения указывают на то, что у 15,6 % детей при стабильной АГ имеется повышение активности фактора XI.

Таблица

Изменение показателей факторов свертывания крови у детей при стабильной АГ

Показатель, %	1 группа ($n = 64$)	2 группа (контрольная) ($n = 35$)
Активность фактора VII	–	$99,9 \pm 3,5$
Активность фактора VIII	$155,7 \pm 2,7$	$93,3 \pm 3,6^*$
Активность фактора IX	–	$86,0 \pm 3,8$
Активность фактора XI	$159,4 \pm 2,6$	$117,0 \pm 2,9^*$
Активность фактора XII	$39,8 \pm 3,5$	$102,3 \pm 3,4^*$
Активность фактора X	$146,0 \pm 3,0$	$89,2 \pm 3,9^*$
Активность фактора V	$141,6 \pm 3,9$	$89,5 \pm 3,9^*$
Активность фактора II	–	$110,5 \pm 3,2$
Активность фактора Виллебранда	$180,1 \pm 2,2$	$101,8 \pm 4,6^*$
Содержание фактора Виллебранда	$202,0 \pm 2,1$	$105,6 \pm 4,5^*$

Известно, что факторы VIII и XI участвуют в реализации внутреннего механизма свертывания крови. Активация свертывания по этому механизму происходит вследствие контакта крови с субэндотелием (коллагеном), что наблюдается при повреждении стенок кровеносных сосудов [9, 10]. Следовательно, можно предположить, что скрытая гиперкоагуляция по внутреннему пути, выявленная в наших исследованиях, может быть следствием длительной травмы стенок кровеносных сосудов при стабильной АГ у детей.

При изучении активности XII коагуляционного фактора установлено, что у детей группы 2 в среднем она была меньше контрольных величин на 62,5 % ($p < 0,001$) (см. таблицу), в том числе у 8 (12,5 %) детей – до значений менее 50,0 %. У 4 (50,0 %) из этих 8 пациентов активность XII фактора находилась в пределах от 50,0 до 40,0 %, у 4 (50,0 %) – от 39,0 до 30,0 %.

Согласно литературным данным, дефицит XII фактора способен вызывать тромбозы, главным образом из-за снижения фибринолитической активности плазмы, так как XII фактор участвует во внутреннем механизме фибринолиза [9, 10]. Следовательно, снижение активности XII фактора у 12,5 % детей при стабильной АГ может способствовать развитию и прогрессированию тромботических осложнений.

Наряду с этим в наших исследованиях наблюдались изменения активности коагуляционных факторов конечного этапа свертывания крови, которые выразились в увеличении активности X фактора (на 56,8 %, $p < 0,001$) и V фактора (на 52,1 %, $p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (см. таблицу). Повышение активности X и V факторов до значений более 120 % установлено соответственно у 8 (12,5 %) и у 9 (14,1 %) детей со стабильной АГ. При этом в первом случае у всех 8 пациентов (100,0 %) величина показателя составляла от 130,0 до 140,0 %, а во втором у 6 (66,7 %) из 9 пациентов активность V фактора была в диапазоне от 130,0 до 140,0 %, у 2 (22,2 %) – от 140,0 до 150,0 %, у 1 (11,1 %) – от 150,0 до 160,0 %.

На X факторе замыкаются оба механизма свертывания, при этом в процесс вовлекается фактор V, играющий роль ускорителя реакции [9, 10]. Вероятно, увеличение активности этих факторов связано с выявленными нами изменениями активности VIII, XI факторов при стабильной АГ у детей.

Изменений активности факторов VII (внешнего механизма), IX (внутреннего механизма)

и II (общего механизма) коагуляционного гемостаза у детей при стабильной АГ не выявлено.

Как известно, процесс коагуляции по внешнему (тканевому) пути предполагает контакт крови с поврежденными клетками, которые высвобождают тканевой фактор. Кроме этого фактор VII активируется фактором XIIa, а фактор VIIa ускоряет активацию фактора IX [9, 10]. Таким образом, можно предположить, что отсутствие изменений активности VII фактора может быть обусловлено выявленным в наших исследованиях снижением активности XII фактора при стабильной АГ у детей. А отсутствие изменений активности IX фактора при изучаемой патологии у детей может быть связано с отсутствием изменений активности фактора VII.

О наличии связи между нарастанием активности фактора VIII и ряда других с проявлениями эндотелиоза у детей со стабильной АГ свидетельствуют изменения активности и содержания фактора Виллебранда. При исследовании этого кофактора фактора VIII установлено, что у детей при стабильной АГ повышены его активность (на 78,3 %, $p < 0,001$) и содержание (на 96,4 %, $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (см. таблицу). При этом у 24 (37,5 %) пациентов активность фактора Виллебранда была больше 150,0 % (у 7 (29,2 %) больных – в диапазоне от 150,0 до 179,0 %, у 12 (50,0 %) – от 180,0 до 199,0 %, у 5 (20,8 %) – 200,0 % и более), а уровень антигена фактора Виллебранда – также у 24 (37,5 %) пациентов (у 3 (12,5 %) больных – в диапазоне от 150,0 до 179,0 %, у 2 (8,3 %) больных – от 180,0 до 199,0 %, у 19 (79,2 %) – 200,0 % и более).

Согласно литературным данным, повышение содержания фактора Виллебранда и увеличение размера его мультимеров может являться как фактором предрасположенности к тромбозам, так и неспецифическим признаком воспаления [9, 10]. Кроме этого фактор Виллебранда является прямым свидетелем повреждения эндотелия кровеносных сосудов. Повышение активности и содержания фактора Виллебранда в 37,5 % случаев при стабильной АГ свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия у обследованных нами детей.

Выявленные предтромботические нарушения при стабильной АГ у детей могут быть как приобретенными, так и врожденными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что у детей со стабильной АГ имеется скрытая гиперкоагуляция, характеризующаяся увеличением

активности факторов свертывания внутреннего (VIII, XI) и общего (X, V) путей свертывания крови, снижением активности фактора XII на фоне увеличенной активности и содержания фактора Виллебранда. Несмотря на отсутствие у обследованных детей клинически значимых тромботических событий, выявленная активация гемостаза, по нашему мнению, является потенциально опасной, создавая реальные предпосылки для возникновения тромботических осложнений (особенно при осуществлении инвазивных методов лечения и обследования). В этой связи детям с эссенциальной АГ необходим контроль за состоянием системы гемостаза и при необходимости – фармакологическая коррекция сдвигов в системе свертывания крови.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаем огромную благодарность и признательность зав. лабораторией гематологии Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра, к.б.н. Елене Иннокентьевне Нешиной за содействие и выполнение комплексного исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза (всего 32 показателя) у всех обследованных больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бугун О.В. Клинико-патогенетические варианты артериальной гипертензии у детей и подростков и обоснование рациональной терапии и реабилитационных программ: дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2008.

Bugun O.V. Clinical-pathogenetic variants of arterial hypertension in children and teenagers and the basis of the rational therapy and rehabilitation programs: abstract of thesis. ... doc. med. sci. Irkutsk, 2008.

2. Подчерняева Н. Тромбоз в педиатрической практике // Врач. 2006. (9). 20–23.

Podchernyaeva N. Thrombosis in pediatric practice // *Vrach.* 2006. (9). 20–23.

3. Чупрова А.В., Хозяинова Ж.В., Соловьев О.Н., Яхонтов Д.А. Состояние системы свертывания крови при артериальной гипертензии у детей // Педиатрия. 1998. (6). 48–52.

Chuprova A.V., Khozyainova Zh.V., Solov'ev O.N., Yakhontov D.A. The condition of blood coagulation system in children with arterial hypertension // *Pediatrics.* 1998. (6). 48–52.

4. Kjeldsen S.E., Julius S., Hender T. et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension analysis based on 11 major randomized Intervention trials // *Blood Press.* 2001. 10. 190–192.

5. Salomaa V., Rasi V., Kulantinal S. et al. Haemostatic factors a predictors of coronary events and total mortality // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. 22. (2). 353–358.

6. Keskin A., Tombuloglu M., Buyukkececi F. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension // *Jpn Heart J.* 1994. 35. (6). 757–763.

7. Spenser C.G.C., Gurney D., Blann A.D. et al. Platelet and haemorheological markers in high risk hypertensives are improved by tighter blood pressure control // *Am. J. Hypertens.* 2000. 13. 237A.

8. Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН, 1999. 220 с.

Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I. Pathogenesis of the essential arterial hypertension in children. Irkutsk: Izd-vo VSNC RAMN, 1999. 220 p.

9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 2-е, дополненное. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.

Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and the controlled therapy of the disturbances of hemostasis. The 2nd edition. M.: Newdiamed, 2001. 296 p.

10. Руководство по гематологии: в 3-х томах с прил; изд. 4-е / Ред. А.И. Воробьев. М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с.

The Guidance to Hematology; 3 Volumes with Appendixes: The 4th Edition / Ed. A.I. Vorobjov. M.: Newdiamed, 2007. 1275 p.

THE RESEARCH ON COAGULATION FACTORS OF EXTERNAL, INTERNAL AND GENERAL MECHANISMS OF COAGULATION HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH STABLE ARTERIAL HYPERTENSION

**Marina Vladimirovna GOMELLYA¹, Vladimir Valentinovich DOLGIKH¹,
Evgenii Semenovitch PHILIPPOV², Lyibov Vladimirovna RYCHKOVA¹**

¹ *Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS
664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16*

² *Irkutsk State Medical University
664003, Irkutsk, Red Revolt str., 1*

This article presents a study on factors of external, internal and general mechanisms of coagulation hemostasis in children with stable arterial hypertension. The significant increase of activity factors VIII, XI, X, V, decrease of activity factor XII, as well as increase of the factor Willebranda' activity and content in children with stable hypertension have been revealed, that testify to latent hypercoagulation. The increase of factor VIII activity was observed in 29,7 %, factor XI – 15,6 %, X – 12,5 %, V – 14,1 %, the decrease in factor XII – 12,5 %, the increase of factor Willebranda' activity and content – in 37,5 % of patients with stable arterial hypertension.

Key words: coagulation hemostasis, arterial hypertension.

Gomellya M.V. – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of environmental pediatrics and rehabilitation, assistant of the chair for pediatrics of the faculty for advanced training and occupational retraining, e-mail: marina_gomellya@mail.ru

Dolgikh V.V. – doctor of medical sciences, professor, the deputy director on scientific researches

Philippov E.S. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pediatrics of the faculty for advanced training and occupational retraining

Rychkova L.V. – doctor of medical sciences, the head of the department of environmental pediatrics