

ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

© 2006 Т.В.Павлова¹

В статье приведены результаты изучения региональных и возрастных особенностей показателей внутрисосудистой активности тромбоцитов, используемых для диагностики "предтромбоза" и контроля эффективности дезагрегантной терапии. Выявлены статистически достоверные различия этих показателей у жителей г. Санкт-Петербурга и г. Самары, вызывающие необходимость использования в практике нормативов, специально разработанных для каждого региона. Описана зависимость внутрисосудистой активности тромбоцитов от возраста, характеризующаяся сложной динамикой.

В настоящее время основной причиной смерти и нетрудоспособности населения во всех странах мира является артериальная, венозная и системная тромбоэмболия [1, 3]. Известно, что ведущую роль в формировании тромба в артериальном русле принадлежит в первую очередь тромбоцитам, которые принимают также активное участие в развитии и венозного тромбоза [1, 2, 4]. Таким образом, своевременная диагностика повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов и адекватная дезагрегантная терапия являются необходимым условием профилактики тромбозов.

Морфофункциональное состояние тромбоцитов в кровотоке изучалось с помощью метода морфологической оценки повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов [5]. В основе данного метода лежит немедленная фиксация венозной крови раствором глутаральдегида с последующим исследованием кровяных пластинок под фазовоконтрастным микроскопом. Этот метод позволяет сохранять внутрисосудистую морфологию тромбоцитов и отражает их функциональное состояние в кровотоке.

В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство тромбоцитов интактны и имеют характерную дискоидную форму и практически гладкую поверхность. При воздействии факторов активации происходит изменение формы тромбоцитов, от-

¹Павлова Татьяна Валентиновна, кафедра кардиологии и кардиохирургии ИПО Самарского государственного медицинского университета, 443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, 43.

ражающее процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита — дискоцита к активированным клеткам — дискоэхиноциту, т.е. дискоциту, у которого на поверхности появляются отростки, далее к сфероциту, имеющему форму шара, и сфероэхиноциту, у которого не только форма становится сферичной, но и возрастает число отростков.

Метод морфофункциональной оценки повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов позволяет дифференцировать различную активность кровяных пластинок, а также определять относительное количество агрегатов в исследуемом образце. Данный метод оказался наиболее чувствительным для диагностики гиперкоагуляционного состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза в патологических условиях и оценки адекватности проводимой дезагрегантной терапии [2, 3]. Установлено, что и у практически здоровых людей в циркулирующей крови часть тромбоцитов находится в активированном состоянии.

Целью нашей работы являлось вычисление региональных нормативов показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов и выявление их зависимости от возраста.

Было обследовано 38 здоровых добровольцев, однако из общей выборки в анализ были включены только те случаи, которые полностью удовлетворяли необходимым условиям нашего исследования: наличие всех изучаемых параметров, отсутствие необоснованно "выскакивающих" величин, тип и характер распределения данных, соответствующие или близкие к нормальному. Случаи наблюдения, принятые к дальнейшей разработке (всего 33 человека), были оценены с использованием общепризнанной статистической программы Statistica-6.0 Rus. В качестве изучаемых показателей в анализ были включены: общее количество тромбоцитов (Тр), процентное содержание дискоцитов (Д), дискоэхиноцитов (ДЭ), сфероцитов (С), сфероэхиноцитов (СЭ), общее число активных форм (АФ), число тромбоцитов в агрегатах (ТрА), число малых (МА) и больших агрегатов (БА) (табл. 1). Расчет проводился по предлагаемой авторами методике [6].

Первым этапом нашей работы были распределение контрольной группы из жителей г. Самары по полу и возрасту и их сравнительная оценка. Средний возраст всех представителей контрольной группы — $34,9 \pm 1,61$, при этом группа характеризуется нормальным бимодальным распределением. В группу входило 22 женщины (средний возраст $34,05 \pm 3,76$) и 11 мужчин (средний возраст $37,5 \pm 7,32$). Однофакторный дисперсионный анализ показал отсутствие статистически достоверного влияния пола на большинство изучаемых параметров, что позволило рассматривать контрольную группу в целом без учета распределения по полу. При разделении контрольной группы по полу, характер распределения по возрасту оказался идентичным в обеих группах — бимодальный как у женщин, так и у мужчин. Это также

Таблица 1

**Описательная статистика переменных, характеризующих
внутрисосудистую активность тромбоцитов**

Переменная	Тр, ×109/л	Д, %	ДЭ, %	С, %	СЭ, %	АФ, %	ТрА, %	МА, %	БА, %
Среднее	203,2	89,8	9,7	0,5	0,1	10,3	7,1	3,6	0,1
Ошибка	8,419	0,302	0,287	0,088	0,038	0,308	0,512	0,314	0,037
Медиана	201,0	90,0	9,5	0,5	0,0	10,0	6,6	3,4	0,1
Минимум	130	86,0	5,0	0,0	0,0	6,0	0,7	0,3	0,0
Максимум	378,0	94,0	14,0	2,0	1,0	14,0	12,1	8,9	1,0
Нижний квартиль	176,0	89,5	9,0	0,0	0,0	9,5	5,4	2,7	0,0
Верхний квартиль	219,0	90,5	10,0	1,0	0,0	11,0	9,3	4,3	0,1
Персен- тиль 5,0	135,0	86,5	7,0	0,0	0,0	7,5	2,0	0,5	0,0
Персен- тиль 95,0	326,0	92,5	13,0	1,5	0,5	13,5	11,9	6,2	0,6

указывает на то, что проводить дальнейшие статистические исследования можно без разделения выборки по полу.

В табл. 1 представлены основные статистические параметры, характеризующие изученные показатели. Средние значения всех переменных расположены очень близко к значениям медианы (серединному наблюдению в выборке), что свидетельствует о нормальности распределения в нашей выборке. Нами вычислен 50% квартильный интервал, необходимый для увеличения выраженности изучаемых закономерностей при изучении регрессии переменных от возраста. Персентиль (95% размах) характеризует распределение объектов в пределах $\pm 3\sigma$.

На следующем этапе работы было проведено сравнение наших данных с величинами, используемыми в г. Санкт-Петербурге. Для этой цели был использован подход, который в современной научной литературе получил название "метаанализ". В основу этого подхода положен принцип "обобщаемости" ("генерализации") данных, полученных разными авторами и в разных исследованиях после их предварительной логической и статистической проверки на сопоставляемость.

Проведенный анализ показал, что результаты нашего исследования полностью соответствуют по своей размерности средних величин и их ошибок размерности выборки по г. Санкт-Петербургу. В то же время расчеты достоверности различий по значениям t-критерия Стьюдента показали, что отдельные параметры из выборки по г. Самаре отличны от параметров вы-

борки г. Санкт-Петербурга. Как видно из приведенных данных (табл. 2), средние значения и пределы нормальных колебаний различаются для разных регионов. Наиболее значимые различия выявлены между числом СЭ, С, Д, АФ и ТрА. В то же время такие показатели, как Тр, ДЭ, МА, БА, несмотря на кажущееся различие, статистической достоверности не имеют.

Таблица 2

**Сравнение параметров активности тромбоцитов в выборках
из населения г. Самары и г. Санкт-Петербурга**

Переменная	Средние значения переменных М±стандартная ошибка m				t-критерий Стьюдента
	г. Самара		г. Санкт-Петербург		
	М	m	М	m	
Тр, ×109/л	203,2	8,419	223,7	11,1	−1,47
Д, %	89,7	0,302	86,6	0,307	7,33
ДЭ, %	9,7	0,287	9,8	0,268	−0,38
С, %	0,5	0,088	1,7	0,076	−10,16
СЭ, %	0,1	0,038	1,3	0,079	−13,92
АФ, %	10,3	0,308	12,8	0,298	−5,84
ТрА, %	8,4	0,475	6,8	0,040	3,36
МА, %	3,6	0,314	3,16	0,021	1,25
БА, %	0,1	0,039	0,13	0,006	−0,68

Примечание. Критическое значение t-критерия Стьюдента принято равным 2,042

Таким образом, рассчитанные нами пределы нормальных значений тромбоцитарной активности для жителей г. Самары являются специфичными для нашего региона, и большинство из них достоверно отличаются от аналогичных показателей, рассчитанных для группы здоровых людей, проживающих в г. Санкт-Петербурге.

Выявленные различия побудили нас осуществить попытку углубить наши представления о возможных вариантах сочетаний изменчивости отдельных показателей. Для этого на третьем этапе статистической обработки материала мы использовали многофакторный анализ с обобщениями Хартмана для выявления скрытых факторов, показывающих наличие связей между признаками объекта.

Метод многофакторного анализа с обобщениями позволил установить наличие трех ведущих факторов, влияющих на вариативность изучаемых показателей (рис. 1). Однако на представленном графике каменистой осыпи видно, что наиболее устойчивые и комплексно действующие характеристики выявлены для двух факторов.

При этом установлено, что первый фактор интенсивно увеличивает долю Д, при этом отмечается достоверное уменьшение числа ДЭ и АФ. Второй фактор вызывает уменьшение числа СЭ и ТрА, третий фактор оказывает положительное влияние только на С, что видно по величине фак-

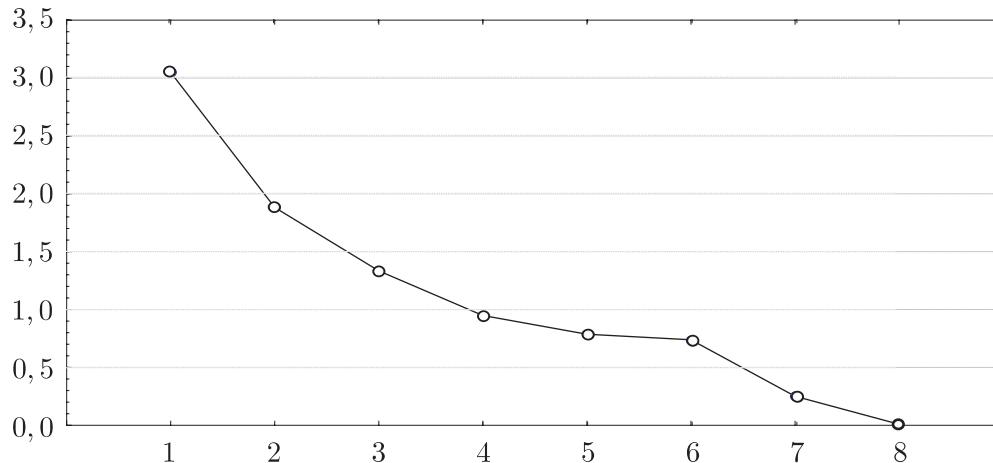


Рис. 1. График "каменистой осыпи" числа значимых внешних факторов воздействия на активность тромбоцитов

торной нагрузки на изучаемые объекты, которая считается значимой при уровне больше 0,7 (табл. 3).

Таблица 3

Факторная нагрузка на переменные

Переменная	Факторные нагрузки		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Тр	0,264535	0,143111	0,515123
Д	0,988443	0,080673	-0,096903
ДЭ	-0,964704	0,076680	-0,166184
С	-0,169726	-0,194701	0,733381
СЭ	-0,172644	-0,757150	0,313794
АФ	-0,970748	-0,036266	0,164158
ТрА	0,011333	-0,907982	0,005175
МА	0,138013	-0,648679	-0,346875
БА	-0,060811	0,062817	0,532354

Таким образом, было установлено, что изучаемые признаки наших объектов наблюдения находятся под влиянием различных внешних по отношению к системе гемостаза факторов. Кроме того, данный вид анализа доказывает отсутствие значимой линейной корреляции между изучаемыми признаками, кроме показателя активных форм тромбоцитов. Возможно, именно влияние этих внешних по отношению к системе гемостаза факторов и объясняет различия в показателях активности тромбоцитов у жителей г. Санкт-Петербурга и г. Самары.

Одной из целей нашего исследования являлось изучение выраженности показателей, характеризующих активность тромбоцитов, в разных возрастных группах. Результаты исследований, посвященных выявлению зависимости выраженности свертывания крови от возраста, свидетельствуют о на-

клонности к гиперкоагуляции в старших возрастных группах. При исполь-

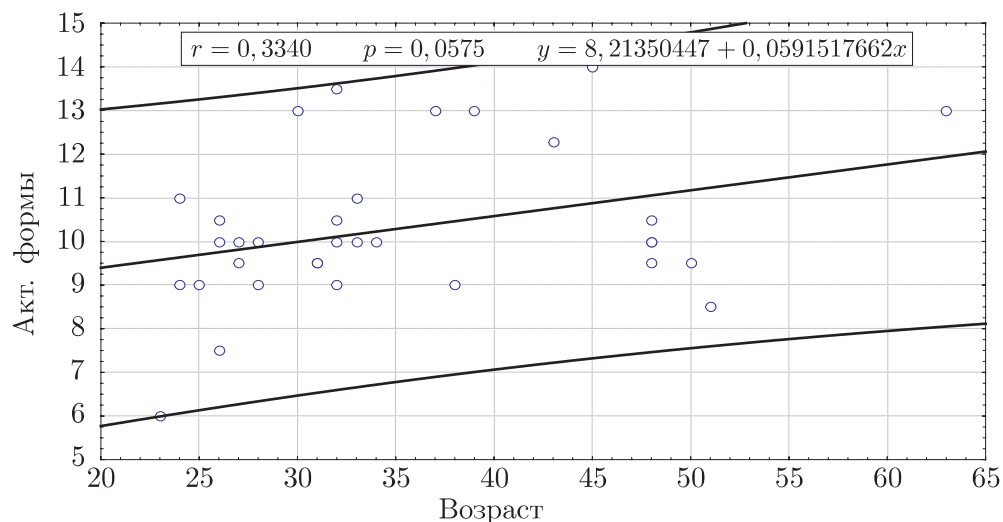


Рис. 2. Линейная зависимость числа активных форм тромбоцитов от возраста

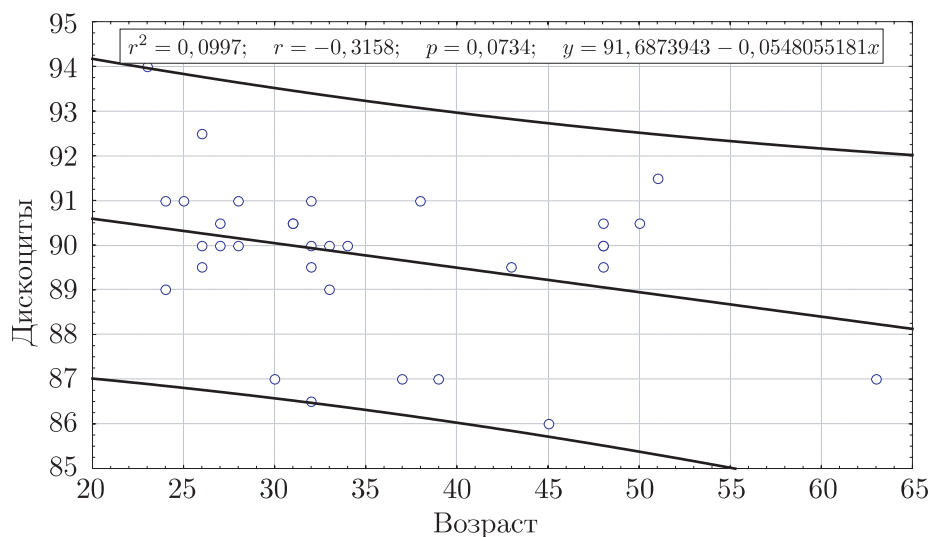


Рис. 3. Линейная зависимость числа интактных тромбоцитов (дискоцитов) от возраста

зовании линейной регрессии типа $y = a + bx$ выявляется прямая зависимость между уровнем показателей повышения активности тромбоцитов (АФ) и возрастом (рис. 2). При этом зависимость носит обратный характер между количеством интактных тромбоцитов (Д) и возрастом (рис. 3). Однако оценка коэффициента детерминации (r^2) рассчитанных линейных моделей показала невысокую степень соответствия параметров регрессии империческим данным (r^2 в этом случае < 10 при $p = 0,07$). Это вызвало необходимость использования для дальнейшего изучения связей возрастных изменений и показателей тромбоцитарной активности нелинейных функций.

В частности, использовался метод регрессионного анализа на основе оценки дистанции взвешенных последних квадратов. Предложенный подход более точно отражает динамику показателей и характеризует процессы с учетом неравномерного воздействия факторов на отдельные объекты. В результате его применения было установлено, что число активных форм действительно увеличивается с возрастом, но до 40–42 лет, после чего наблюдается спад их числа вплоть до 50–52 лет, а затем вновь отмечается рост активности тромбоцитов (рис. 4). Соответственно, нелинейная регрессия интактных тромбоцитов от возраста имеет зеркально противоположный характер: снижение числа Д до 40–42 лет, далее рост их числа до 50–52 лет и вновь снижение в старших возрастных группах (рис. 5). Установленные возрастные особенности показателей тромбоцитарной активности оказались устойчивыми и при использовании полиномов 3–5 степеней.

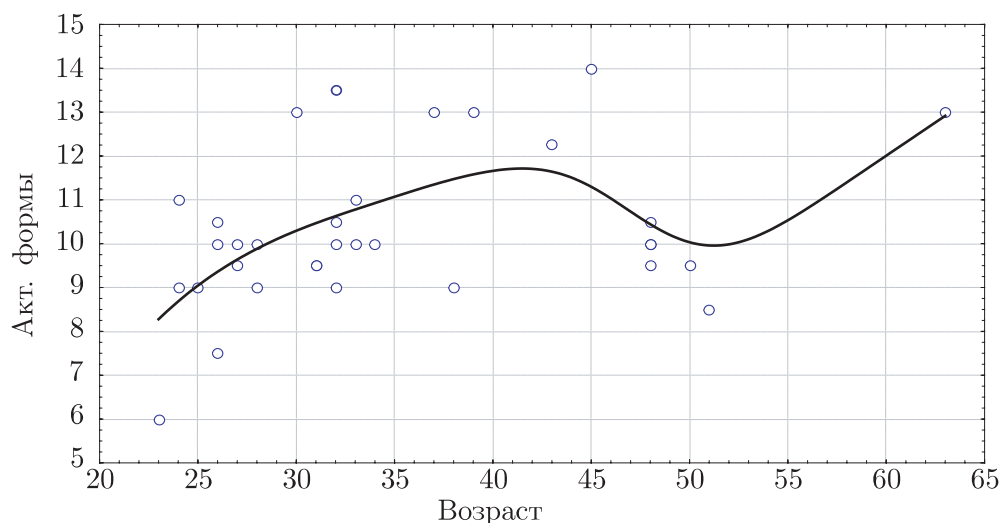


Рис. 4. Линейная зависимость числа интактных тромбоцитов (дискоцитов) от возраста (на основе оценки дистанции взвешенных последних квадратов)

Мы посчитали целесообразным вычислить нормативные показатели тромбоцитарной активности в разных возрастных группах с учетом выявленной волновой динамики (табл. 4).

Из представленной таблицы видно, что изучаемые показатели действительно характеризуются волнообразной активностью в зависимости от возраста. В возрастном периоде 45–54 лет отмечается увеличение интактных и снижение активных форм тромбоцитов. Описания данного феномена в доступной нам научной литературе найти не удалось, и он требует дальнейшего изучения.

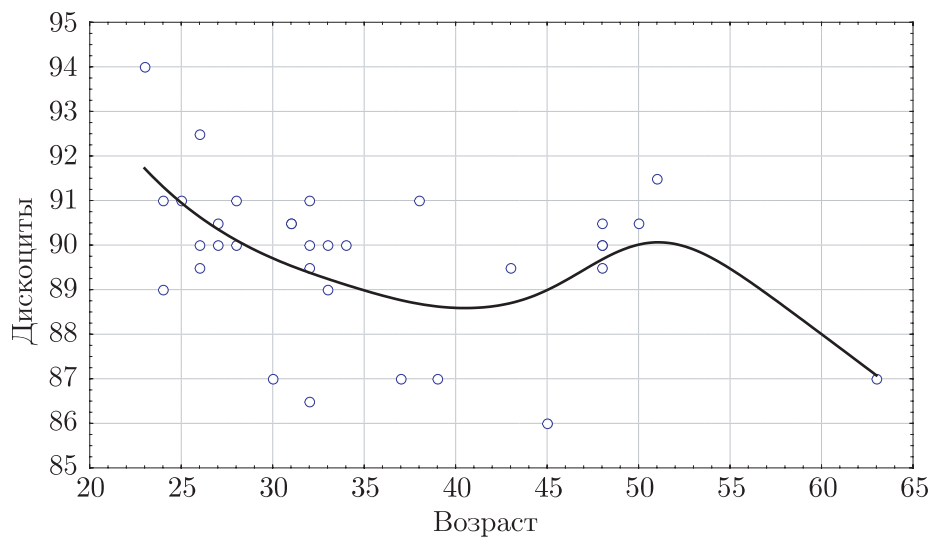


Рис. 5. Зависимость числа интактных тромбоцитов (дискоцитов) от возраста (на основе оценки дистанции взвешенных последних квадратов)

Таблица 4

Нормативные показатели тромбоцитарной активности в разных возрастных группах

Возраст/Показатель	Д	АФ
24 – 29	87,4 – 90,6 – 93,8	6,1 – 9,4 – 12,6
30 – 34	86,6 – 89,8 – 93,0	7 – 10,2 – 13,2
35 – 39	85,7 – 89,0 – 92,2	8,0 – 11,0 – 14,2
40 – 44	84,1 – 87,6 – 91,1	9,5 – 12,4 – 16,1
45 – 49	85,1 – 88,5 – 92	8,5 – 11,5 – 15,1
50 – 54	87,0 – 90,5 – 93,8	6,3 – 9,5 – 12,8
> 55	75,0 – 86,0 – 89,0	10,0 – 14,0 – 18,0

Выводы

1. Пределы нормальных колебаний показателей активности тромбоцитов у здоровых жителей г. Самары отличаются от аналогичных показателей людей, проживающих в г. Санкт-Петербурге.
2. Показатели активности тромбоцитов имеют четкую связь с возрастом, характеризующуюся сложной динамикой.
3. Указанные выше особенности необходимо учитывать при оценке показателей активности тромбоцитов у здоровых людей.

Литература

- [1] Баркаган, З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе / З.С.Баркаган // Консилиум. – 2000. – №6. – С. 61–65.
- [2] Белязо, О.Е. Нарушения системы гемостаза и особенности антиагрегантной терапии при тромбозах различной локализации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Е.Белязо. – СПб., 2000. – 34 с.
- [3] Вавилова, Т.В. Система гемостаза у больных с механическими искусственными клапанами сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В.Вавилова. – СПб., 2004. – 34 с.
- [4] Котовщикова, Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбофилиями различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ф.Котовщикова. – Барнаул, 1996. – 24 с.
- [5] Шитикова, А.С. Изменения формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации / А.С.Шитикова // Клинико-лабораторная диагностика предтромботических состояний. – СПб., 1991. – С. 38–52.
- [6] Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов / А.С.Шитикова [и др.]. – СПб., 1996. – 17 с.

Поступила в редакцию 7/VII/2006;
в окончательном варианте — 7/VII/2006.

PLATELETS' INTRAVASCULAR ACTIVITY: THE REGIONAL AND AGE-SPECIFIC PECULIARITIES

© 2006 T.V.Pavlova²

Results of the study of regional and age-specific peculiarities of platelets' intravascular activity which are used for diagnostics of prethrombosis and control for effectiveness of antiplatelet therapy are presented in the paper. Comparative analysis has revealed statistically valid differences of the platelets' intravascular activity between populations of Saint-Petersburg and Samara. The necessity of working up the regional standards of platelets' intravascular activity is discussed. Dependence of the platelets' intravascular activity on age is described.

Paper received 7/VII/2006.
Paper accepted 7/VII/2006.

²Pavlova Tatiana Valentinovna, Dept. of Cardiology and Cardiosurgery, Samara State Medical University, Samara, 443070, Russia.