

РОЛЬ ОТКЛОНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ПОТЕНЦИАЛА В ПЕРСИСТЕНЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Глазова Т.Г., Ларюшкина Р.М., Рывкин А.И., Линькова Ю.А., Побединская Н.С., Соколова Т.Б., Кечина Е.А., Бибик Ю.В.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава
Кафедра педиатрии ФДППО

РЕЗЮМЕ Исследуются сложные механизмы изменения вазодинамического и реологического равновесия и их роль в прогрессировании бронхиальной астмы (БА) у детей. У 70 детей, страдающих БА, было изучено состояние сосудистого (количество десквамированных эндотелиоцитов) и тромбоцитарного звеньев гемостаза (морфометрические: средний объем, тромбоцит, анизоцитоз и функциональные: адгезивно-агрегационная активность, концентрация серотонина, катехоламинов, малонилдальдегида, нитрат-ионов, холестерина, общих фосфолипидов) в различные периоды течения заболевания. В ходе исследования была выявлена зависимость функционального состояния кровяных пластинок от антитромбогенного потенциала, обусловленная периодом и степенью тяжести БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, гемостаз, реология.

В последнее время определяется тенденция к изучению гемостатических функций легких у больных БА. В этом аспекте особое внимание уделяется исследованию легочного «эндогенного фильтра» и нарушений функциональных свойств тромбоцитов, так как появились единичные сообщения, свидетельствующие о непосредственном участии кровяных пластинок в генезе бронхоспазма. Несмотря на это, до настоящего времени отсутствуют данные о комплексном изучении компонентов тромбоцитарного звена свертывающей системы крови во взаимосвязи с антитромбогенным потенциалом при БА у детей.

Целью данного исследования стало выявление изменений отдельных компонентов

сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у детей с БА, с тем чтобы обосновать их значимость в механизмах хронического аллергического воспаления и построения комплекса корригирующих мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 70 детей, страдающих БА. Контрольную группу составили 10 здоровых детей.

Исследование тромбоцитарного компонента гемостаза проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе «Cobas Vega» фирмы «Roche-ABX».

Функциональные характеристики кровяных пластинок оценивались по внутриклеточному уровню нитрат-ионов [5], содержанию

Glazova T.G., Lariushkina R.M., Ryvkin A.I., Linkova Y.A., Pobedinskaya N.S., Sokolova T.B., Kechina E.A., Bibik Y.V.

ROLE OF VASOTHROMBOCYTIC POTENTIAL DEVIATIONS IN BRONCHIAL ASTHMA PERSISTENCE IN CHILDREN

ABSTRACT Complicated mechanisms of vasodynamic and rheologic balance changes and their role in bronchial asthma progress in children are examined. State of vascular link (quantity of desquamated erythrocytes) and that of thrombocytic link of hemostasis (morphometric: mean volume, thrombocrit, anisocytosis, and functional: adhesive-aggregational activity, concentration of serotonin, catecholamines, malonyldialdehyde, ions nitrate, cholesterol, common phospholipids) were studied in 70 children with bronchial asthma at different stages of the disease. Dependence of blood plates' functional state on antithrombogenic potential was revealed in the course of examination. The dependence revealed is caused by period and severity degree of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, children, hemostasis, rheology.

общих фосфолипидов (ОФЛ) и холестерина (ХС) методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбтон» [4], а также интенсивности перекисного окисления липидов в их мембранах (Gagi и соавт., 1986) и концентрации в них биологически активных веществ (БАВ — серотонина, катехоламинов — методом Фальке-Хилларпа (1988).

Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов изучалась качественным экспресс-методом визуальной оценки на предметном стекле с ристомидином по А.С. Шитиковой (1984).

Оценка функции внешнего дыхания проводилась по компьютерной спирометрии на приборе «Spirosift—3000».

Статистическая обработка данных осуществлялась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между показателями устанавливались коэффициенты парной корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования тяжелая БА была диагностирована у 12,8% детей, среднетяжелая — у 77,2%, легкая — у 10%. Наиболее часто в качестве причинных факторов сенсibilизации дыхательных путей выступали бытовые (у 40%) и эпидермальные аллергены (у 46%), нередко документировалась поливалентная аллергия (у 12,8%).

Установлено, что в приступный период БА пул изучаемых клеток находится в состоянии физиологической и метаболической активации, о чем свидетельствует увеличение скорости их агрегации ($3,57 \pm 0,2$ с), возрастание в них уровня малонового диальдегида (МДА) ($2,67 \pm 0,04$ нмоль/мл) и нитрат-ионов ($1,19 \pm 0,05$ ммоль/л) в сравнении с контролем ($1,59 \pm 0,03$ нмоль/л и $0,3 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно). В эту фазу заболевания также достоверно ($p < 0,05$) увеличивалось содержание в кровяных пластинках серотонина до $3,2 \pm 0,06$ у.е. и катехоламинов до $2,7 \pm 0,05$ у.е., что превышает контрольные значения почти в 3 раза ($1,0 \pm 0,04$ и $1,27 \pm 0,04$ у.е. соответственно).

Выявленное усиление липоперекисных процессов, по всей вероятности, является одним из механизмов нарушения ультраструктурной организации мембран тромбоцитов, что через увеличение захватываю-

щей способности этих клеток по отношению к БАВ опосредованно приводит к активации агрегации кровяных пластинок и росту их прокоагулянтных свойств.

В свою очередь ускоренная агрегация изучаемых клеток и развивающаяся при этом реакция высвобождения из тромбоцитов биоаминов, являющихся вазоконстрикторами, вызывает развитие ангиоспазма, повышение внутрисосудистой проницаемости и по принципу положительной обратной связи потенцирует отклонение эндотелиального гемостатического баланса. Это суждение подтверждается выявленным в этот период БА повреждением интимы сосудов в виде достоверного увеличения количества десквамированных эндотелиоцитов ($19,8 \pm 0,6 \cdot 10^4$ /л) (у здоровых детей — $5,1 \pm 0,01 \cdot 10^4$ /л).

В острую фазу заболевания регистрируются отклонения в мембранной пластичности тромбоцитов, о чем косвенно свидетельствует увеличение уровня ХС ($70,91 \pm 0,2\%$), коэффициента ХС/ОФЛ и ОФЛ ($29,09 \pm 0,3\%$). Повышение мембранной микровязкости изучаемых клеток нарушает, по всей видимости, функционирование их ферментных систем, изменяет активность поверхностных рецепторов.

Необходимо отметить, что выраженность и направленность изучаемых показателей находилась в прямой зависимости от тяжести БА. Так, наибольшая степень активации тромбоцитарного звена гемостаза зарегистрирована при тяжелом (скорость агрегации — $2,5 \pm 0,2$ с, NO_3 — $1,7 \pm 0,3$ ммоль/л, МДА — $3,38 \pm 0,2$ нмоль/л, серотонин — $3,9 \pm 0,02$ у.е., катехоламины — $3,1 \pm 0,05$ у.е.) и среднетяжелом (скорость агрегации — $3,45 \pm 0,05$ с, NO_3 — $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л, МДА — $2,51 \pm 0,0$ нмоль/л, серотонин — $3,2 \pm 0,06$ у.е., катехоламины — $3,24 \pm 0,03$ у.е.) варианте заболевания в сравнении с легким (скорость агрегации — $4,75 \pm 0,3$ с, NO_3 — $0,77 \pm 0,25$ ммоль/л, МДА — $1,95 \pm 0,04$ нмоль/л, серотонин — $2,52 \pm 0,1$ у.е., катехоламины — $1,3 \pm 0,08$ у.е.).

Выявленное увеличение внутриклеточного содержания нитрат-ионов, по всей видимости, свидетельствует о том, что образуемый кровяными пластинками оксид азота, являющийся короткоживущей молекулой, подвергается окислению с переходом в нитраты в большей степени при тяжелой и среднетяжелой БА. Это, вероятно, свидетельствует о степени вовлеченности NO_3 в

процессы регуляции активности аллергического воспаления, сопровождающегося увеличенной проницаемостью сосудистой стенки, которая, в свою очередь, зависит от метаболической активности тромбоцитов.

Подобная же направленность изменений была выявлена и при анализе антитромбогенного потенциала (количество десквамированных эндотелиоцитов увеличилось при тяжелом варианте до $27,0 \pm 0,2 \cdot 10^4/\text{л}$, среднетяжелом — до $21,7 \pm 0,5 \cdot 10^4/\text{л}$, легком — до $10,8 \pm 0,01 \cdot 10^4/\text{л}$).

Итак, в острую фазу заболевания выявлены отклонения параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся ослаблением антитромбогенного потенциала, усилением необратимой агрегации кровяных пластинок, процессов липопероксидации, повышением внутриклеточного содержания биоаминов, нитрат-ионов и увеличением жесткости цитомембран тромбоцитов, что косвенно отражает повышение коагуляционных и реологических свойств крови.

В период клинической ремиссии БА отклонения сохранялись, но степень их выраженности была меньшей по сравнению с острой фазой. Так, удлинение скорости агрегации кровяных пластинок составила $6,48 \pm 0,2$ с, что в 1,8 раз превышает значения приступного периода. Кроме этого, выявлялось снижение среднего объема тромбоцитов ($8,01 \pm 0,2$), коэффициента вариации тромбоцитометрической кривой, увеличения тромбокрита ($0,28 \pm 0,04\%$).

Следует отметить, что параллельно выявленным адгезивно-агрегационным изменениям тромбоцитов и антитромбогенного потенциала в эту фазу заболевания удержи-

вались и отклонения функциональных характеристик кровяных пластинок, о чем свидетельствовало сохраняющееся накопление продуктов липопероксидации (МДА — $2,23 \pm 0,02$ нмоль/мл), окислительного метаболита оксида азота (NO_3 — $0,42 \pm 0,2$ ммоль/л) и изменение липидного бислоя кровяных пластинок (ХС — $66,5 \pm 0,3\%$, ОФЛ — $33,5 \pm 0,4\%$). В эту фазу отмечено и снижение повреждающего действия биоаминов на легочный эндотелий, что косвенно подтверждается уменьшением уровня БАВ в изучаемых клетках (серотонин — $2,47 \pm 0,1$ у.е., катехоламины — $1,8 \pm 0,03$ у.е.).

В постприступный период сохранялась и эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствовало не достигшее уровня контроля количество циркулирующих эндотелиоцитов ($16,6 \pm 0,01 \cdot 10^4/\text{л}$). Снижение уровня десквамации эндотелия в этой фазе, вероятно, говорит об уменьшении выраженности иммуноопосредованных механизмов эндотелиальной дисфункции и увеличении тромборезистентности сосудистой стенки.

Таким образом, нами доказана связь антитромбогенного потенциала и микроцитарного гемостаза с периодом и степенью тяжести БА у детей. Мы полагаем, что артериальная гипоксемия, являющаяся результатом бронхиальной обструкции, приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов и сопровождается выделением целого ряда БАВ, что наряду с компонентами иммунного воспаления является пусковым компонентом в активации функции тромбоцитов. Они, в свою очередь, не только «запускают» внутрисосудистое свертывание, но и поддерживают воспалительные реакции в легких, становясь непосредственным участником этого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов С.Ю., Диндяев С.В. Некоторые информативные и методические аспекты флуоресцентно-гистохимического анализа нейромедиаторных биоаминов, Иваново // Депо. ВИНТИ. — 1988. — № 7876. — С. 88.
2. Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д., Волкова Е.В., Зуева Е.Е., Мозговая Е.В. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клин. и лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50.
3. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов / А.Л. Берковский, С.А. Васильев, Л.В. Жердеева и др. — М., 1999. — 29 с.
4. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций плазмы крови // Лаб. дело. — 1982. — № 4. — С. 26(218)—29(221).
5. Скуп Д., Уэст Д. Основы аналитической химии: Пер. с англ. — М.: Мир, 1979. — 223 с.
6. Hladovec S. // *Physiol. Bohemoslov.* — 1978. — Vol. 27. — P. 140—144.
7. Weis H.J. *Palatellet physiologi and abnormalities of platel function.* // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — № 293. — P.531—537.
8. Yagi R., Omhava H., Chishi N. // *Analyt. Biochem.* — 1979. — Vol. 95. — P. 351—358.

Поступила 21.09.2007 г.