

В.В. Сыволап, С.П. Жеманюк

## Особенности агрегации тромбоцитов и вегетативного баланса у практически здоровых лиц с дефицитом массы тела

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов • вариабельность сердечного ритма • дефицит массы тела

Изучены параметры агрегации тромбоцитов и вариабельность сердечного ритма у 20 практически здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 23 лет в зависимости от индекса массы тела. Установлено статистически значимое повышение количества и агрегационных свойств тромбоцитов у лиц с индексом массы тела меньше 20 кг/м<sup>2</sup>.

### Особливості агрегації тромбоцитів, вегетативного балансу у практично здорових осіб з дефіцитом ваги тіла

В.В. Сиволап, С.П. Жеманюк

Досліджено параметри агрегації тромбоцитів у 20 практично здорових осіб віком від 19 до 23 років в залежності від індексу ваги тіла. Встановлено статистично значуще підвищення кількості та агрегаційних властивостей тромбоцитів у осіб із індексом ваги тіла менше за 20 кг/м<sup>2</sup>.

**Ключові слова:** агрегація тромбоцитів • вариабельність серцевого ритму • дефіцит ваги тіла*Патологія.* – 2008. – Т. 5, № 1. – С. 88-91

### The peculiarities of platelet aggregation, balance of the autonomous nervous system in healthy individuals with underweight body

V.V. Syvolap, S.P. Zhemanyuk

It was investigated the parameters of platelet aggregation in 20 healthy individuals of age from 19 to 23. The statistically significant enhanced level of platelet aggregation was established in individuals with BMI less 20.

**Key words:** platelet aggregation • heart rate variability • underweight body*Pathologia.* 2008;5(1):88-91

В настоящее время повышенная агрегация тромбоцитов рассматривается в качестве предиктора развития сердечно-сосудистых катастроф [14]. Роль и прогностическое значение массы тела в повышении риска развития сердечно-сосудистых событий остается спорным [6,11]. Избыточная масса тела рассматривается в качестве одного из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [10]. Так, результатами Фремингемского исследования убедительно доказано влияние повышенной массы тела на кардиоваскулярный риск [7,13,14]. Однако, по данным литературы [8,15], не только лица с ожирением, но и с низкой массой тела могут относиться к группе лиц с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. По данным систематического обзора [15], лица с низким индексом массы тела ИМТ (<20 кг/м<sup>2</sup>) имели достоверно более высокий риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами с нормальным ИМТ (20-24,9 кг/м<sup>2</sup>). В доступной нам литературе отсутствуют данные об изменении вегетативного баланса и агрегации тромбоцитов у практически здоровых лиц с дефицитом массы тела.

**Цель работы** – изучение показателей агрегации тромбоцитов и вариабельности ритма сердца (ВРС) у практически здоровых лиц молодого возраста с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup>.

### Методы исследования

Обследованы 20 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 23 лет (средний возраст – 19,7±0,24 года). Из них 9 мужчин (средний возраст – 19,6±0,26) и 11 женщин (средний возраст – 19,8±0,4).

Волонтеры были ознакомлены со структурой исследования, с целями, задачами, а также информированы о проведении необходимых диагностических процедур. У всех пациентов было получено письменное согласие на проведение исследования. Никто из лиц, принявших участие в исследовании, не получал специального медикаментозного или немедикаментозного лечения, направленного на улучшение реологических свойств крови.

Исследование проводилось на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными Запорожского государственного медицинского университета в кардиологическом отделении 6-ой городской клинической больницы г. Запорожья.

Исследование включало оценку вариабельности ритма сердца и агрегационных свойств тромбоцитов.

Исследование вариабельности сердечного ритма проводилось с учетом рекомендации Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизио-

логии [17]: утром в изолированной от внешних воздействий комнате, в условиях относительного покоя, натощак; перед началом обследования пациентам для адаптации к окружающим условиям было отведено 5-10. Для регистрации ВСП использовался метод записи ЭКГ в течение 5 мин в стандартных отведениях. Регистрация проводилась в положении лежа на спине, при ровном дыхании. Регистрация проводилась на аппарате "Cardiolab" (ХАИ-Медика, г.Харьков). Оценка тонуса вегетативной нервной системы рассматривается как доступный неинвазивный метод стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [3].

Агрегационную способность тромбоцитов оценивали методом, предложенным Born (метод светорассеивания) [1]. Метод основан на измерении оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы до и после введения в нее индуктора агрегации (аденозиндифосфаттринатриевую соль (АДФ), адреналин и др.). Использовали АДФ в конечной концентрации 0,625 мкмоль/л; 1,25 мкмоль/л и 2,5 мкмоль/л, и адреналин в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л.

Под воздействием индуктора происходит изменение формы тромбоцитов, образование агрегатов пластинок, изменение числа свободных тромбоцитов, что ведет к уменьшению оптической плотности раствора, и, в свою очередь, повышению светопропускания. В ходе исследования происходит непрерывное измерение коэффициента светопропускания исследуемого раствора (тромбоцитарной плазмы крови). Агрегационные свойства тромбоцитов оценивались на агрегометре AP 2110, "СОЛАР" (Беларусь). Отображение результатов представлено в виде графиков изменения оптической плотности раствора.

Забор крови проводили утром натощак самотеком из кубитальной вены сухой стерильной иглой широкого калибра. Для исследования забор крови осуществлялся из кубитальной вены в объеме 20,0 мл. Кровь набирали в сухую пластиковую центрифужную градуированную пробирку. Кровь стабилизировали путем внесения 0,1 моль/л (3,8%) водного раствора лимоннокислого 3-х замещенного натрия в объеме 9:1 соответственно. Стабилизированная кровь до центрифугирования хранилась не более 1 часа.

Исследование проводили с богатой и бедной тромбоцитами плазмой. Центрифугирование проводилось при комнатной температуре. Богатую тромбоцитами плазму получали центрифугированием цитратной крови в течение 5-7 мин при 1000 об/мин. Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием цитратной крови в течение 20-30 мин при 3000 об/мин. Богатая тромбоцитами плазма перед исследованием отстаивалась в течение 30 мин при комнатной температуре.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, inc.). Показатели описа-

тельной статистики представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между изучаемыми показателями в группах оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

### Результаты и их обсуждение

Индекс массы тела вычислялся в соответствии с критериями ВОЗ [16]. Волонтеры были разделены на 2 группы. В первую группу вошли лица ( $n=13$ ), у которых ИМТ был больше 20 кг/м<sup>2</sup>, во вторую группу - лица ( $n=7$ ) с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup>.

В таблице 1 представлены показатели агрегации тромбоцитов у практически здоровых лиц с дефицитом массы и нормальной массой тела.

Мы не выявили достоверных различий показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у практически здоровых лиц с дефицитом и нормальной массой тела. В тоже время, обнаружены достоверные различия между показателями АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и их количеством у лиц с дефицитом массы тела и нормальной массой тела.

Различия показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были статистически значимы ( $p < 0,05$ ) при использовании индуктора в концентрации 0,625 и 1,25 мкмоль/л, и утрачивались при повышении концентрации АДФ до 2,25 мкмоль/л.

У лиц с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup> наблюдалось достоверное повышение агрегационных свойств тромбоцитов по сравнению с практически здоровыми лицами с ИМТ больше 20 кг/м<sup>2</sup>. Так, при исследовании агрегационных свойств тромбоцитов с АДФ в концентрации 0,625 мкмоль/л обнаружено увеличение степени агрегации тромбоцитов на 61,84 % ( $p=0,006$ ), времени агрегации тромбоцитов на 74,53 % ( $p=0,032$ ), скорости агрегации тромбоцитов на 50,83 % ( $p=0,008$ ).

При исследовании агрегационных свойств тромбоцитов с АДФ в концентрации 1,25 мкмоль/л у лиц с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup> было выявлено достоверное увеличение степени агрегации тромбоцитов на 43,58% ( $p=0,026$ ) и скорости агрегации тромбоцитов - на 29,30% ( $p=0,005$ ), по сравнению с практически здоровыми лицами с нормальной массой тела.

Лица с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup> имели достоверно большее число тромбоцитов в периферической крови на 28,05% ( $p=0,027$ ) по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Вероятно, данная закономерность связана с гендерными различиями тромбоцитарного гомеостаза, поскольку в группу практически здоровых лиц с дефицитом массы тела вошло 85% представительниц женского пола. Аналогичные результаты получены в ряде исследований [4,5,12].

При изучении состояния вегетативного баланса (табл. 2) нами не выявлено достоверных различий изучаемых временных и спектральных показателей

Таблица 1. Показатели агрегации тромбоцитов в зависимости от ИМТ

Показатели	ИМТ>20 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ<20 кг/м <sup>2</sup>	F	p	Δ%
Степень АДФ-индуцированной (0,625 мкмоль/л) агрегации, %	16,0±2,80	41,9±9,54	10,28	0,006	61,84
Время (АДФ 0,625 мкмоль/л), сек	56,3±4,48	221,0±91,39	5,64	0,032	74,53
Скорость АДФ-индуцированной (0,625 мкмоль/л) агрегации, %/мин	19,5±3,14	39,7±6,81	9,38	0,008	50,83
Степень АДФ-индуцированной (1,25 мкмоль/л) агрегации, %	27,3±4,58	48,4±8,3	5,89	0,026	43,58
Время, (АДФ 1,25 мкмоль/л), сек	88,2±42,27	245,1±93,80	3,11	0,095	-
Скорость АДФ-индуцированной (1,25 мкмоль/л) агрегации, %/мин	37,1±2,62	52,5±4,47	10,15	0,005	29,30
Степень АДФ-индуцированной (2,5 мкмоль/л) агрегации, %	46,6±5,63	54,9±7,12	0,80	0,382	-
Время (АДФ 2,5 мкмоль/л), сек	188,0±57,63	279,0±76,74	0,89	0,359	-
Скорость АДФ-индуцированной (2,5 мкмоль/л) агрегации, %/мин	53,5±4,08	56,8±2,87	0,30	0,590	-
Степень агрегации, адреналин 5 мкмоль/л, %	83,5±2,81	84,3±3,50	0,03	0,862	-
Время адреналин индуцированной агрегации (5 мкмоль/л), сек	571,1±7,14	570,3±12,18	0,003	0,952	-
Скорость адреналин индуцированной агрегации (5 мкмоль/л), %	15,0±2,34	13,6±2,48	0,003	0,952	-
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup>	3712461±285108,5	5160000±632143,0	5,82	0,027	28,05

Таблица 2. Показатели ВСР в зависимости от ИМТ у практически здоровых лиц молодого возраста

Показатели	ИМТ>20 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ<20 кг/м <sup>2</sup>	F	P	Δ%
ЧСС, уд/мин	79,5±1,97	77,1±4,47	0,31	0,587	-
mRR, мс	761,2±20,26	794,9±47,42	0,58	0,455	-
SDNN, мс	65,5±7,17	57,3±6,58	0,56	0,463	-
RMSSD, мс	49,9±8,96	35,2±5,88	1,27	0,275	-
pNN50, %	21,3±4,92	13,9±4,76	0,96	0,341	-
TP, мс <sup>2</sup>	4701,5±1111,61	3443,7±814,65	0,59	0,453	-
VLF, мс <sup>2</sup>	1214,4±209,66	1433,6±346,37	0,33	0,572	-
LF, мс <sup>2</sup>	1406,6±320,87	964,4±257,97	0,85	0,369	-
LF norm, nu	54,1±5,33	57,8±4,45	0,21	0,653	-
HF, мс <sup>2</sup>	1853,4±714,08	732,4±188,56	1,27	0,275	-
HF norm, nu	45,9±5,33	42,2±4,45	0,21	0,653	-
LF/HF	1,9±0,61	1,5±0,27	0,20	0,660	-

ВСР у практически здоровых лиц с дефицитом массы и нормальной массой тела.

У обследованных лиц с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup> была выявлена обратная корреляционная связь между скоростью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (1,25 мкмоль/л) и SDNN ( $r=-0,79$ ;  $p=0,03$ ) и TP ( $r=-0,75$ ;  $p=0,04$ ). Как известно, показатели мощности спектра в диапазоне общих частот (TP) и SDNN могут служить маркерами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. При этом, чем ниже значения TP и SDNN, тем выше риск кардиальных осложнений. Обнаруженная нами отрицательная корреляционная связь между скоростью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и TP, SDNN, служит подтверждением наличия взаимосвязи между низкой вариабельностью ритма сердца и повышением агрегационных свойств тромбоцитов, а также подчер-

кивает их обоюдную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, у практически здоровых лиц с дефицитом массы тела отмечается достоверное повышение количества тромбоцитов и увеличение их агрегационной способности, которые ассоциируются со снижением вариабельности ритма сердца на фоне сохраненного вегетативного баланса ВНС.

### Выводы

1. У практически здоровых лиц с ИМТ<20 кг/м<sup>2</sup> количество тромбоцитов в 1,39 раза больше в периферической крови по сравнению с лицами с ИМТ>20 кг/м<sup>2</sup>.

2. У лиц с ИМТ<20 кг/м<sup>2</sup> отмечается увеличение показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с лицами с нормальной

массой тела. Степень агрегации тромбоцитов больше в 2,62 раза, время агрегации в 2,93 раза, скорость агрегации в 2,04 раза при использовании АДФ в качестве индуктора агрегации в концентрации 0,0625 мкмоль/л, и степень агрегации больше в 1,77 раза, скорость агрегации в 1,42 раза при использовании АДФ в качестве индуктора агрегации в концентрации 1,25 мкмоль/л.

3. Не выявлено статистически значимых отличий показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в концентрации индуктора 5,0 мкмоль/л в группах лиц с ИМТ больше и меньше 20 кг/м<sup>2</sup>.

4. Статистически значимые отличия показателей variability ритма сердца в группах лиц с ИМТ больше и меньше 20 кг/м<sup>2</sup> не выявлены. При этом у обследованных с ИМТ меньше 20 кг/м<sup>2</sup> обнаружена обратная корреляционная связь между скоростью АДФ-индуцированной агрегации (1,25 мкмоль/л) и SDNN ( $r=-0,79$ ;  $p=0,03$ ); скоростью АДФ-индуцированной агрегации (1,25 мкмоль/л) и TP ( $r=-0,75$ ;  $p=0,04$ ).

### Литература

1. Зубовская Е. Т., Светлицкая С. Г. Методы исследования системы гемостаза - Мн: Бел.МАПО, 2004. - 83с.
2. Жарінов О.Й., Черняк-Ройко У. П. Дослідження варіабельності ритму серця: чи з'являться нові узгоджені рекомендації? // Український кардіологічний журнал. - 2007. - № 6. - [Цит. 2008, 4 лютого]. - Доступний з: <[http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/fr\\_index.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/fr_index.htm)>.
3. Новые методы электрокардиографии под ред. / С. В. Грачева, Г. Г. Иванова, А. Л. Сыркина. - Москва: Техносфера, 2007. - 552 с.
4. Butkiewicz A. M., Kemon H., Dymicka-Piekarska V. et al. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopenic indices in healthy women and men. / Thrombosis Research. - 2006. - Vol. 118. - №2. - P. 199 - 204.
5. Charles, Luenda E., Desta Fekedulegn et. al. Obesity, whiteblood cell counts, and platelet counts among police officers // Obesity. - 2007. - Vol. 15. - P. 2846 - 2854.
6. Christian A. H., Mosca L. Abstract 3551: Waist Circumference, Body Mass Index, and Their Association with Cardiometabolic and Global Risk Among Whites and Racial/Ethnic Minorities // Circulation. - 2007. - Vol. 116. P. II\_803 - II\_804.
7. Ingelsson E., Sullivan L. M., Fox C. S. et. al. Burden and Prognostic Importance of Subclinical Cardiovascular Disease in Overweight and Obese Individuals // Circulation. 2007. - Vol. 116. - P. 375 - 384.
8. Jin R., Grunkemeier G. L., Furnary A. P., et. al.. Obesity a Risk Factor for Mortality in Coronary Artery Bypass Surgery? // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 3359 - 3365.
9. Kip K. E., Marroquin O. C., Kelley D. E. et. al. Clinical Importance of Obesity Versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 706 - 713.
10. Kurth T., Gaziano J. M., Rexrode K. M. et. al. Prospective Study of Body Mass Index and Risk of Stroke in Apparently Healthy Women // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1992 - 1998.
11. McAuley P., Myers J., Abella J. et. al. Abstract 3600: An Obesity Paradox Among Apparently Healthy Male Veterans // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. II\_815.
12. Meade T. W., Vickers M. V., Thompson S. G. et. al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability // Br Med J. - 1985. - Vol. 290. - P. 428 - 432.
13. Mora S., Yanek L. R., Moy T. F. et. al. Interaction of Body Mass Index and Framingham Risk Score in Predicting Incident Coronary Disease in Families // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1871 - 1876.
14. O'Donnell C. J., Larson M. G., Feng D. et. al. Genetic and Environmental Contributions to Platelet Aggregation: The Framingham Heart Study // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. 3051 - 3056.
15. Romero-Corral A., Montori V. M., Somers V. K. et. al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // The Lancet. - 2006. - Vol. 368. - №9536. - P. 666 - 678.
16. Shetty P.S., James W.P.T. Body mass index - A measure of chronic energy deficiency in adults. - Rome, 1994. - [Cited 2008, 4 Feb.]. - Available from <<http://www.fao.org/docrep/T1970E/t1970e00.HTM>>.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.

Поступила 20.02.2008 г.

### Сведения об авторах:

**Сыволап В.В.** – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными Запорожского государственного медицинского университета;

**Жеманюк С.П.** – магистр кафедры пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными Запорожского государственного медицинского университета.

### Адрес для переписки:

Жеманюк Светлана Павловна, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными. Тел.: (0612) 52-40-88