

УДК 616.61-78-06:616.126.3-02:616-005.1-08

О.Б.Сусла¹, І.Р.Мисула¹, А.І.Гоженко²**ОСОБЛИВОСТІ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО І КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ В ОСІБ ІЗ КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ**¹Кафедра внутрішньої медицини (зав. – проф. М.І.Швед)

Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського

²Кафедра загальної і клінічної патологічної фізіології ім. В.В.Підвисоцького (зав. – проф. А.І.Гоженко)
Одеського державного медичного університету

Резюме. Вивчено динаміку показників судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в осіб із кальцинозом клапанів серця, які знаходяться на програмному гемодіалізі. Встановлено, що кальцифікація клапанного апарату серця в умовах діалізної стадії хронічної хвороби нирок поєднується з гіперкоагуляцією, пригніченням фібринолізу та одночасною активацією адгезивно-

агрегаційних властивостей тромбоцитів, що вказує на протромбогенний характер розладів системи гемостазу, а також на тяжкість хронічного ДВЗ-синдрому.

Ключові слова: гемодіаліз, кальциноз клапанів серця, гемостаз, тромбоцити, гіперкоагуляція.

Вступ. У доступній літературі є чимало даних, що стосуються вивчення порушень у системі гемостазу у хворих, які знаходяться на хронічному гемодіалізі (ГД) [9], проте повідомлення щодо характеру зазначених змін за умов кальцинозу клапанів серця (ККС) в діалізній стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) поодинокі [8], а то й зовсім відсутні. Разом з тим добре відомо, що дисбаланс коагуляційної рівноваги, дефект тромбоцитарної ланки гемостазу, поряд із хронічним запаленням, оксидним стресом, ендотеліальною дисфункцією, гіпергомоцистеїнемією, порушенням мінерального метаболізму тощо складають групу факторів розвитку серцево-судинної патології в осіб із термінальною нирковою недостатністю [13]. Відстежується чіткий зв'язок процесів атерогенезу та гемокоагуляційних зрушень. На думку багатьох дослідників [10], основу летальних кардіоваскулярних ускладнень складає атеросклероз, розвиток якого пришвидшується на тлі ГД, а кальцифікація серця й судин є одним із маркерів генералізованого атеросклеротичного пошкодження. З іншого боку, ККС як наслідок некрозу, тромбозу і т.д., і як актуальна проблема сучасної нефрології, відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні серцево-судинних хвороб, включаючи формування вад серця, інфекційного ендокартиту та виникнення фатальних подій – артеріальних емболій і раптової смерті [11]. Залишається недостатньо визначеною роль негемостатичних чинників тромбогенності, таких, як кислотно-основний стан (КОС) крові та рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [4] у гемодіалітичних пацієнтів із клапанною кальцифікацією.

Мета дослідження. Визначити характер і роль порушень судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в механізмах кальцифікації клапанного апарату серця (КАС) в осіб, які знаходяться на хронічному ГД, а також встановити зв'язок ККС і негемостатичних чинників тромбогенності.

Матеріал і методи. У дослідження включено 74 пацієнти (чол. – 41, жін. – 33), які перебува-

ли на лікуванні програмним ГД у відділенні гемодіалізу Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні. Середній вік пацієнтів становив 47 [40, 56] років (24-66), тривалість ГД – 23,5 [7, 50] міс. (3-110). Хворих на хронічний гломеруло-нефрит було 51,4 %, хронічний пієлонефрит – 18,9 %, діабетичну нефропатію – 17,6 %, полікістоз нирок – 12,2 %. Стан мітрального, аортального клапанів (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали доплер-ЕхоКС дослідженням на апараті "Аіюка 2000" [1]. Залежно від наявності/відсутності ККС сформовано дві групи: 1-а група – кальцинозу немає – (n=41); 2-а група – кальциноз є – (n=33).

Всім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні й інструментальні тести. Досліджували наступні параметри гемостазу – судинно-тромбоцитарний гемостаз – кількість тромбоцитів (Т) за допомогою гематологічного аналізатора MS4, відсоток спонтанно агрегованих тромбоцитів (% САТ) за методом В.А.Лапотникова і співавт. (1982), відсоток адгезивних тромбоцитів (% АТ) за методом В.П.Міщенко і співавт. (1980); коагуляційний гемостаз – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) за методом З.С.Баркаган і А.П.Момоти (2001), протромбіновий час (ПЧ) А.І.Quick (1966), концентрацію фібриногену (ФГ) за гравіметричним методом за Р.А.Рутберга (1961). Фібринолітичну активність (ФА) визначали за методом Kowalski-Neviarowsky в модифікації В.П.Балуди, З.С.Баркаган (1995), який базується на визначенні часу лізису еуглобулінової фракції плазми крові. Кількість ЦІК досліджували преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 за методом Ю.А.Гриневича і А.Н.Алфєрова (1981). КОС крові вивчали, застосовуючи аналізатор кислотно-основної рівноваги і електродів крові ЗЦ-60 3.

ГД пацієнтам виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-4,5 години)

на апаратах "Штучна нирка" фірми "Gambro" (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за формулою натурального логарифму за J.T.Daugirdas (1993), складала не менше 1,25.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описанні кількісних ознак представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка [25 %; 75 %].

Результати дослідження та їх обговорення. Кальцифікація КАС виявлена в 44,6 % пацієнтів, які знаходяться на хронічному ГД: ізольований кальциноз мітрального клапана – у 23,0 %, аортального клапана – у 4,1 %, обох клапанів – у 17,6 %. Дослідження параметрів гемостазіограми в групах пацієнтів, які відрізняються за наявністю кальцинозу клапанів, встановлено, що в осіб із ККС були значимо вищі величини відсотків АТ і САТ, скорочення АЧТЧ і ПЧ, збільшення концентрації ФГ та подовження часу фібринолізу, порівняно з пацієнтами без кальцинозу КАС. Поряд із цим кількість Т у згаданих вище групах суттєво не відрізнялась (таблиця).

Аналізуючи динаміку показників судинно-тромбоцитарного гемостазу у гемодіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією, варто відзначити значну активацію в них кров'яних пластинок – посилення їх адгезії та агрегації, причому особливо підвищувалася спонтанна агрегація тромбоцитів (САТ). В останні роки САТ поряд із відомими предикторами атеротромбозу вважається незалежним чинником ризику [7]. Збільшення ступеня агрегації є маркером вираження атеросклеротичного процесу, що підтверджує роль тромбоцитів в утворенні локальних обструктивних пошкоджень коронарних артерій і гострих коронарних подій [2]. Зв'язок ККС і ІХС за умов термінальної ниркової недостатності підтверджу-

ється даними [12]. Гіперреактивність тромбоцитів поєднується з гіперфібриногенемією, яка з одного боку вказує на роль системного запалення в ініціації і прогресуванні клапанного кальцинозу [8], аз іншого – на підвищену тромбогенність крові такої категорії осіб [7]. Тонкі механізми, завдяки яким ФГ сприяє атерогенезу, а значить кальцинозу, залишаються гіпотетичними і можуть бути пов'язані з утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, запаленням, посиленням агрегації Т, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації м'язових клітин. Гіперфібриногенемія є незалежним предиктором коронарної хвороби серця [7]. Взагалі, дослідження коагуляційного гемостазу визначило гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичного потенціалу в гемодіалізних пацієнтів із клапанним кальцинозом за показниками ФГ, АЧТЧ і ПЧ (таблиця). Виходячи з динаміки параметрів АЧТЧ і ПЧ, можна припустити, що активація згортальної системи крові в даному випадку відбувалася переважно за внутрішнім шляхом, який ініціюється контактом крові із субендотелієм. Особливо цікавими, на наш погляд, були результати дослідження ФА крові за умов діалізної стадії ХХН залежно від наявності/відсутності ККС. Виснаження фібринолізу в гемодіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією вказує як на розвиток тромботичних ускладнень, так і на прогресування атеросклерозу [5]. В основі зниження ФА за цих умов, можливо, лежить порушення процесів синтезу і експресії ендотеліоцитами тканинного активатора плазміногена або ж дисбаланс між останнім і його інгібітором. Враховуючи тісний зв'язок фібринолітичної та антикоагулянтної систем [4], логічно вважати, що рівень фізіологічного антикоагулянта антитромбіну-Ш в осіб із клапанним кальцинозом, які знаходяться на програмному ГД, також буде зниженим, що, у свою чергу, буде сприяти виникненню тромбозів і розвитку ДВЗ-синдрому.

Отже, в умовах діалізної стадії ХХН у пацієнтів із ККС, розвивається цілий каскад порушень системи гемостазу, який носить характер тромбоцитарного варіанта хронічного ДВЗ-синдрому

Таблиця

Параметри гемостазу в гемодіалізних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Кальцинозу немає (n=41)	Кальциноз є (n=33)	Z(для U-критерію)	P
T, x10 ⁹ /л	187 [153; 225]	207 [187; 228]	Z=1,628	0,104
%САТ	17 [15; 20]	24 [18; 28]	Z=3,535	<0,001
%АТ	45,4 [34,9; 56,8]	57,9 [45,0; 68,9]	Z=2,045	0,041
АЧТЧ, с	34,5 [27,1; 35,8]	26,8 [25,5; 31,4]	Z=3,898	<0,001
ПЧ, с	17,5 [16,0; 18,0]	16,5 [16,0; 17,0]	Z=2,808	0,005
ФГ, г/л	4,0 [3,7; 4,41]	4,4 [4,2; 5,7]	Z=3,635	<0,001
ФА, хв	280 [265; 320]	305 [280; 380]	Z=2,152	0,031

[6], у патогенезі якого відіграє роль ушкодження ендотелію, і який може мати місце в реалізації метаболічних змін у КАС і бути чинником формування клапанної кальцифікації. Важливим є те, що для розвитку будь-якого патологічного процесу в клапанах серця необхідним є ураження ендотеліального шару [3]. Поєднання протромботичних розладів гемостазу (гіперагрегація кров'яних пластинок і гіперкоагуляція), на нашу думку, може свідчити про високий ризик тромбоемболії та відповідно гострих судинних подій.

У розвитку синдрому тромбофілії, згідно з даними літератури, чільне місце відводиться негемостатичним чинникам тромбогенності, проте відсутність інформації щодо ролі таких чинників, як КОС крові чи рівень ЦПК, у механізмах ККС в осіб, які знаходяться на хронічному ГД, спонукало нас на проведення дослідження в цьому напрямку. Встановлено, що у пацієнтів із ККС, на відміну від осіб без кальцинозу, концентрація ЦПК значимо вища (283 [218; 322] vs 213 [207; 291] ум.од.; $Z=2,521$, $p=0,012$). Водночас ми не виявили зв'язку клапанної кальцифікації і рН крові у гемодіалізних пацієнтів (7,314 [7,278; 7,349] ($n=27$) vs 7,299 [7,264; 7,328] ($n=31$); $Z=1,107$, $p=0,268$) відповідно. Імунні комплекси можуть активувати макрофагально-моноцитарний механізм коагуляції, що призводить до посилення продукції тканинного тромбoplastину і всіх вітамінів К-залежних чинників згортання [4].

Висновок

Кальциноз клапанів серця в осіб, які знаходяться на хронічному гемо діалізі, поєднується із суттєвими змінами в судинно-тромбоцитарній та коагуляційній ланках гемостазу, що виявляється в активації адгезивно-агрегаційних властивостей кров'яних пластинок, гіперкоагуляції та одночасним пригніченням фібринолітичної активності крові. Клапанна кальцифікація може бути тісно пов'язаною з гіперімунокомплексемією.

Перспективи подальших досліджень. Патогенетичне обґрунтування, розробка та вивчення ефективності медикаментозної корекції порушень гемостазу в осіб із клапанною кальцифікацією на програмному гемодіалізі.

Література

1. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. / У.Вилкенсхоф, И.Крук. – М.: Мед. лит., 2008. – 240 с.
2. Волков В.И. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты / В.И.Волков, О.Е.Запровальная // Кровообіг і гемостаз. – 2003. – № 1. – С. 18-25.
3. Захарова В.П. Клапанні вади серця: механізми альтерації, що визначають розвиток різних

патологічних процесів (за матеріалами гістологічних досліджень) / В.П.Захарова, Л.Я.Федонюк, О.В.Руденко // Вісн. наук. досліджень. – 2006. – № 3. – С. 14-16.

4. Михеева Ю.С. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа / Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есян // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 72-75.
5. Михеева Ю.С. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе / Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есян // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 21-25.
6. Мухаммед Анис Шамех. Корекція імунних і гемостазіологічних порушень у хворих на хронічний червоний вовчак із використанням антиагрегантів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Мухаммед Анис Шамех. – Харків, 2001. – 19 с.
7. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии / М.Ю.Жук, В.А.Метельская, Н.В.Перова [и др.] // Рос. кардиол. ж. – 2003. – № 5. – С. 11-17.
8. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis / D.Torun, S.Sezer, M.Baltali [et al.] // Ren. Fail. – 2005. – V. 27, № 2. – P. 221-226.
9. Cross-talk between inflammation, coagulation/fibrinolysis and vascular access in hemodialysis patients / E.Costa, S.Rocha, P. Rocha-Pereira [et al.] // J. Vase. Access. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 248-253.
10. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease / A.Y.Wang, S.S.Ho, M.Wang [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, № 3. – P. 327-332.
11. Massive cerebral embolism originated from ruptured infective mitral annular calcification in chronic hemodialysis patients / J.Nishida, T.Maeda, S.Yuda [et al.] // Echocardiography. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 107-108.
12. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end-stage renal disease / R.Sharma, D.Pellerin, D.C.Gaze [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 191, № 2. – P. 348-354.
13. Oksa A. Cardiovascular risk in patients with chronic kidney diseases: a time for new risk markers? / A.Oksa // Bratisl. Lek. Listy. – 2006. – Vol. 107, № 8. – P. 314-319.

**ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО
ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

А.Б.Сусла, И.Р.Мисула, А.И.Гоженко

Резюме. Изучена динамика показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных с кальцинозом клапанов сердца на программном гемодиализе. Установлено, что кальцификация клапанного аппарата сердца в условиях диализной стадии хронической болезни почек сочетается с гиперкоагуляцией, угнетением фибринолиза и одновременной активацией адгезивно-агрегационных способностей тромбоцитов, что указывает на протромбогенный характер нарушений системы гемостаза, а также на тяжесть хронического ДВС-синдрома.

Ключевые слова: гемодиализ, кальциноз клапанов сердца, гемостаз, тромбоциты, гиперкоагуляция.

**PECULIARITIES OF VASCULAR-THROMBOCYTIC AND COAGULATIVE
HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HEART VALVULAR CALCINOSIS,
UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS**

O.B.Susla, I.R.Mysula, A.I.Gozhenko

Abstract. The authors have studied the dynamics of the indices of vascular-thrombocytic and coagulating hemostasis in patients with heart valvular calcification that are undergoing programmed hemodialysis. It has been established that the calcification of the valvular apparatus of the heart under the conditions of the dialyzing stage of the chronic kidney disease is combined with hypercoagulation, inhibited fibrinolysis and a simultaneous activation of the adhesive – aggregative properties of thrombocytes, indicating a prothrombogenic character of abnormalities of the hemostatic system, as well as the severity of chronic DIC-syndrome.

Key words: hemodialysis, heart valvular calcinosis, hemostasis, platelets, hypercoagulation.

Ya.Horbachevs'kyi State Medical University (Ternopil')
State Medical University(Odesa)

Рецензент – проф. Ю.Є.Роговий

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P.89-92

Надійшла до редакції 29.04.2009 року

© О.Б.Сусла, І.Р.Мисула, А.І.Гоженко, 2009

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**“Актуальні питання діагностики,
профілактики та лікування захворювань
молочної залози”**

**22-23 жовтня 2009 року
м. Донецьк**

Адреса оргкомітету:

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького
МОЗ України
Донецький регіональний центр охорони дитинства і материнства
проспект Панфілова, 3
м. Донецьк, 83114
тел. (062) 305-60-71