

На правах рукописи

Воскресенская Надежда Анатольевна

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С
ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА
ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ С ВТОРИЧНЫМ
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Орлова Галина Михайловна

Официальные оппоненты:

Кушнаренко Наталья Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, заведующий кафедрой

Протасов Константин Викторович - доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заместитель директора по науке и развитию, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского).

Защита диссертации состоится «16» декабря 2021 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел. (391) 212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России: <https://krasgmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.013.01,

кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на внедрение в медицину высоких технологий, успешное лечение хронических заболеваний, сопровождающихся поражением почек, по-прежнему прогрессивно растет количество случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Так, по данным регистра Российского диализного общества, количество пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), составило в 2007 г. 20212 человек, или 142,3 на 1млн. населения, а в 2018 г. уже 54953 больных или 374,4 больн./млн.

Уремия является причиной инвалидизации, а также смерти больных трудоспособного возраста. Наиболее значимыми и широко распространенными патологиями при хронической болезни почек, наряду с сердечно – сосудистыми болезнями, являются минерально-костные нарушения и нарушения в системе гемостаза. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеются изменения во всех компонентах системы гемостаза: сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном, в системе физиологических антикоагулянтов, фибринолитической системе, которые могут приводить как к кровотечениям, так и к тромбозам (Borra S et al, 1990; Doherty C.C. et al, 1993; Culp K et al, 1995; Nishimura M., Hashimoto T. et al, 2003; Daneschvar H.L. et al, 2008). Мнения авторов, изучавших изменения в системе гемостаза у диализных больных, далеко неоднозначны и разнятся по поводу нарушений во всех звеньях системы гемостаза. Возможные причины противоречивых результатов исследований системы гемостаза у диализных пациентов: исследования проводились без учета продолжительности лечения программным гемодиализом; изучение небольшого количества избирательных показателей гемостаза и др.

Исследования влияния уремического гиперпаратиреоза на систему гемостаза весьма малочисленны. Так, среди возможных факторов, вызывающих дисфункцию тромбоцитов, указывается влияние паратиреоидного гормона (ПТГ) (Remuzzi G., Benigni A., Dodesini P. et al, 1981), хотя его доминирующая роль и не доказана. Vigant et al, 1989 не нашли корреляции между временем кровотечения и концентрацией интактного паратгормона и его фрагментов в крови пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Таким образом, данные литературы о состоянии гемостаза у пациентов на гемодиализе весьма противоречивы, а у диализных больных с гиперпаратиреозом, можно сказать, отсутствуют. Между тем, изучение изменений гемостаза позволит улучшить лечение пациентов, что в конечном итоге положительно скажется на продолжительности и качестве жизни пациентов.

Степень разработанности темы исследования. В связи с противоречивостью результатов исследований гемостаза, в настоящее время отсутствует единое мнение по поводу изменений в системе гемостаза у пациентов с хронической болезнью почек. В отечественной литературе нет ни одной статьи о влиянии гиперпаратиреоза на систему гемостаза у пациентов на гемодиализе. Единичные работы выполнены в 80-х годах прошлого столетия зарубежными авторами.

В связи с этим необходимо продолжать исследования в данной области, что позволит в дальнейшем прогнозировать возникновение тромботических и геморрагических осложнений и осуществлять коррекцию терапии диализных больных.

Цель исследования: Изучить состояние системы гемостаза у больных с терминальной почечной недостаточностью и вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на программном гемодиализе.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние сосудисто – тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, систему фибринолиза у больных, находящихся на программном гемодиализе.

2. Исследовать параметры плазменного гемостаза и системы фибринолиза у диализных больных с гиперпаратиреозом в зависимости от длительности диализотерапии и выраженности гиперпаратиреоза.

3. Оценить показатели сосудисто – тромбоцитарного гемостаза у больных с гиперпаратиреозом в зависимости от длительности диализотерапии и уровня интактного паратиреоидного гормона крови.

4. Провести сравнительный анализ показателей коагуляционного, сосудисто – тромбоцитарного гемостаза, системы фибринолиза у диализных больных с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза.

5. Исследовать частоту обнаружения полиморфных вариантов генов тромбогенного риска и их ассоциации с клиническими и лабораторными показателями гемостаза у диализных пациентов с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза.

Научная новизна исследования. Впервые проведен комплексный анализ показателей системы гемостаза с учетом длительности лечения программным гемодиализом.

Впервые изучено влияние вторичного гиперпаратиреоза на сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолитическую систему. Определено, что у больных с гиперпаратиреозом активация плазменного гемостаза менее выражена, чем у больных без гиперпаратиреоза. Установлено, что гиперпаратиреоз способствует снижению активности тромбоцитарного звена гемостаза. Выявлено, что изменения некоторых показателей гемостаза зависят от периода диализотерапии и от уровня паратиреоидного гормона в крови.

Впервые проведен анализ ассоциации генетических маркеров тромбогенного риска и частоты тромбозов у пациентов с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза.

Теоретическая и практическая значимость. На основе проведенного исследования показано, что многочисленные факторы уремии и гемодиализа способствуют активации свертывания крови и ответному усилению фибринолиза. Вторичный гиперпаратиреоз ответственен за менее выраженную активацию плазменного гемостаза и за усиление фибринолиза. В наибольшей степени этот процесс ослабления гемостатической активности и усиления фибринолиза характерен для срока диализотерапии 13 – 36 месяцев. Влияние гиперпаратиреоза на сосудисто – тромбоцитарный гемостаз заключается в снижении агрегации тромбоцитов.

Проведенный анализ полиморфизма генов тромбофилии показал, что генотип TC полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора бета-3 фибриногена ITGB3: 1565 (Leu33Pro) ассоциирован с тромботическими осложнениями. Обнаружение полиморфизма гена фибринстабилизирующего фактора F XIII: G>T (Val34Leu) у больных с гиперпаратиреозом ассоциировано с развитием тромбозов.

Выявление неоднозначных изменений гемостаза у диализных больных с гиперпаратиреозом со всей очевидностью показывает необходимость регулярного контроля основных показателей системы гемостаза и коррекции лечения больных. Выполнение генетического исследования и обнаружение указанных выше полиморфизмов генов позволит отнести больного к группе больных с высоким риском тромбозов и принять профилактические меры. Разработаны конкретные практические рекомендации по профилактике тромботических и геморрагических осложнений у диализных больных.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе были проанализированы данные мировой и отечественной литературы, посвященные изучаемой проблеме. Вторым этапом исследования включал обследование 76 больных с

терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. Пациенты отобраны для исследования случайным образом согласно критериям включения и критериям исключения, утвержденным локальным этическим комитетом ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница». Все больные подвергались комплексному лабораторному и инструментальному обследованию. На третьем этапе проведен статистический анализ полученных данных. Оценивались основные показатели плазменного, сосудисто – тромбоцитарного гемостаза, а также системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза. Осуществлен сравнительный анализ изучаемых параметров у больных с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза. На четвертом этапе осуществлен анализ генетических полиморфизмов тромбогенного риска. Применение современных критериев диагностики гемостаза и гиперпаратиреоза, использование информативных методик статистического анализа позволили получить достоверные результаты и сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту:

1. У диализных больных под влиянием уремии и факторов, связанных с диализотерапией, происходят разнонаправленные изменения гемостаза: протромбогенные сдвиги коагуляционного гемостаза и ответное усиление фибринолиза; повышение содержания фактора Виллебранда и снижение агрегации тромбоцитов в первые 12 месяцев диализотерапии с последующим усилением агрегации тромбоцитов. Обнаруживаются отличия изменений гемостаза в различные периоды диализотерапии.

2. У диализных больных с гиперпаратиреозом активация плазменного гемостаза менее выражена, чем у больных без гиперпаратиреоза. Характер и выраженность изменений свертывания крови и фибринолиза у больных с гиперпаратиреозом отличаются в различные периоды диализотерапии и при разном уровне паратиреоидного гормона крови.

3. У диализных больных с гиперпаратиреозом с большой продолжительностью программного гемодиализа выявляется более низкая агрегация тромбоцитов по сравнению с больными без гиперпаратиреоза.

4. У диализных больных обнаружение полиморфизма генов тромбоцитарного рецептора бета-3 фибриногена ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro) ассоциировано с развитием тромботических осложнений. У диализных больных с гиперпаратиреозом обнаружение полиморфизма гена фибринстабилизирующего фактора F XIII: G>T (Val34Leu) ассоциировано с развитием тромботических осложнений.

Степень достоверности и апробации исследования. В исследование были включены 76 пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Согласно современным нормативам статистического анализа, объем выборки достаточен для выполнения задач исследования. Диагностика уремического гиперпаратиреоза осуществлялась в соответствии с российскими рекомендациями. Лабораторные исследования выполнялись на сертифицированном оборудовании. Протокол исследования принят локальным этическим комитетом исследований ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница (протокол №37 от 28 апреля 2012 г).

Результаты исследования оценивались при помощи математической обработки с применением пакета статистических программ «Statistica-6.0» for Windows. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и общая врачебная практика» Иркутского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 02.06.2021). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по внутренним болезням и кардиологии Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-

Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 29.06.2021).

Результаты исследования были представлены на конференции, посвященной Всемирному Дню Почки (г. Иркутск, 2013); научно – практической конференции «Неделя нефрологии в Москве» (Москва, 2013); Восточно-Сибирской межрегиональной научно-практической конференции урологов и нефрологов (г. Красноярск, 2014); Съезде терапевтов Иркутской области (г. Иркутск, 2015, 2016); областной научно – практической конференции «Традиции и современность – залог успеха», посвященной 95 – летию кафедры госпитальной терапии ИГМУ (Иркутск, 2016); научно – практической конференции «Современные проблемы терапии и кардиологии», посвященной 80 – летию проф. А.А. Дзизинского (Иркутск, 2016), на III Международной научно – практической конференции «Гематология. Инновации. Клинический опыт» (Иркутск, 2021).

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе отделения нефрологии ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница». Основные положения и выводы диссертации используются в образовательном процессе на циклах последипломного обучения врачей на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертационных работ, одна из них также – в издании, включенном в международную базу Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация оформлена согласно национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.100-2018 и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы, в которых представлены результаты собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка

литературы. Текст диссертации изложен на 105 страницах машинописного текста, иллюстрирован 20 таблицами и 3 рисунками. Список литературы содержит 123 источника, в том числе 23 на русском языке и 100 - на иностранном.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Основой диссертационной работы явились результаты клинического обследования и наблюдения 76 больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом в отделении диализа ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница».

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие тяжелой сопутствующей патологии (аритмии сердца, протезированные клапаны, диагностированные тромбофилии и др.), по поводу которых пациент до начала исследования получал терапию антикоагулянтами и дезагрегантами; сахарный диабет; системные заболевания соединительной ткани; онкопатология; гнойно-деструктивные заболевания, третичный гиперпаратиреоз.

Медиана (Me) возраста больных – 49 [35;59,5] лет. Мужчин в исследовании 61%. Причины хронической почечной недостаточности: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутосомно – доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло – интерстициальные нефропатии (ТИН) – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития мочевыводящей системы (ВАРМВС) – 9 (11,8%), сосудистая (ишемическая) нефропатия – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) пациентов.

Диагноз гиперпаратиреоза выставлялся при уровне паратиреоидного гормона крови выше 300 пг/мл в соответствии с международными и российскими рекомендациями. В исследование не включались пациенты, получающие терапию гиперпаратиреоза (препараты витамина D, кальцимитетики).

Все пациенты были разделены на 2 группы: с гиперпаратиреозом (45 пациентов) и без гиперпаратиреоза (31 пациент). Группа пациентов с гиперпаратиреозом была разделена на 3 подгруппы, по уровню интактного паратгормона: 300-599 пг/мл, 600-1000 пг/мл, > 1000 пг/мл.

Общая группа больных, группы с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза распределялись по продолжительности диализотерапии на 3 подгруппы: стаж диализа менее 12 мес, 13 – 36 мес и более 36 мес. Продолжительность диализотерапии в общей группе больных – от 1 до 234 месяцев, медиана 22,5 [8;61] месяцев.

В общей группе пациентов количество тромбозов - 38 случаев, в основном это тромбозы АВФ. Кровотечений – 10 случаев. Различий между группами с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза по количеству тромбозов и геморрагий не выявлено. В связи с разнообразием причин и механизмов тромбозов и геморрагий у диализных больных оценить клиничко – лабораторные параллели нарушений гемостаза не представляется возможным. В связи с чем осуществлен анализ лабораторных показателей гемостаза.

Всем пациентам гемодиализ проводился 3 раза в неделю по 4 часа. Забор крови осуществлялся перед очередной процедурой гемодиализа. Перерыв между процедурами гемодиализа у всех пациентов составил 2 суток. Содержание кальция в диализате – 1,5 ммоль/л.

У всех пациентов медикаментозная терапия («Терапия сопровождения») включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина – 2, бета – блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропозстимулирующие средства, у трети пациентов – антисекреторные средства, а также фосфат – биндеры (чаще карбонат кальция) и др. Пациенты не принимали препараты с антиагрегантным и антикоагулянтным (варфарин, новые оральные антикоагулянты) действием в течение не менее одного месяца до включения в исследование.

Группы гиперпаратиреоза (ГПТ+) и без гиперпаратиреоза (ГПТ-) не имели различий по полу, возрасту, почечной патологии, приведшей к ХПН, а также по частоте использования низкомолекулярных гепаринов во время процедуры гемодиализа, по сопроводительной терапии. Зафиксировано различие по средней длительности программного гемодиализа: 36 [13,5;88,5] месяцев в группе ГПТ+ против 11 [4;35] месяцев в группе ГПТ-, $p = 0,004$. Это обстоятельство учитывалось при дальнейшем анализе.

У 70 пациентов изучены генетические маркеры тромбофилии – полиморфизм генов тромбогенного риска:

- Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1 :-675 5 G> 4G).
- Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR): 1298 A>C (Glu429Ala)
- Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR). 677 C>T (Ala222Val).
- Фибриноген (FGB: - 455 G > A)
- Фибринстабилизирующий фактор F XIII: G>T (Val34Leu).
- Коагуляционный фактор F7: 10976 G>A (Arg353Gln).
- Коагуляционный фактор V, аномалия Лейдена F5: 1691 G>A (Arg506Gln).
- Коагуляционный фактор II, протромбин (F2: 20210 G>A).
- Тромбоцитарный рецептор бета-3 фибриногена ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro).
- Тромбоцитарный рецептор альфа-2 коллагена ITGA2: 807 C>T (Phe224Phe) .
- Метионинсинтаза MTR: 2756 A> G (Asp919Gly)
- Метионинсинтаза редуктаза MTRR: 66 A> G (Phe22Met).

Все анализы выполнены в сертифицированных лабораториях ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр».

Всем пациентам проведено обследование общеклиническое, биохимическое, а также коагулограмма с определением АПТВ, ПТВ, ТВ, фибриноген, XII фактор, МНО, активность антитромбина III, активность протеина С, активность плазминогена, протеин S, Д-димер, содержание и

активность фактора Виллебранда, РФМК, а также агрегатограммы тромбоцитов с АДФ и адреналином.

Результаты исследования подвергались математической обработке с применением пакета статистических программ «Statistica-6.0» for Windows. Вид распределения признака не подчинялся закону нормального распределения, поэтому применялись непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни – для сравнения двух независимых групп, при сравнении трех групп использовалась поправка Бонферрони. Анализ качественных признаков проводился с помощью критерия хи - квадрат (χ^2), анализ связи – с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена (критерий r). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При выявлении различий по частотам генотипов и аллелей, для оценки ассоциации вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе обработки материала было изучено состояние гемостаза в общей группе больных вне зависимости от наличия или отсутствия гиперпаратиреоза.

У диализных больных отмечается повышение уровня фибриногена крови (медиана 4.69[4.08/5.81] г/л). Повышение фибриногена свидетельствует о гиперкоагуляции и может быть признаком персистирующего повышенного внутрисосудистого свертывания крови, а также признаком системного воспаления, что не противоречит современным представлениям о терминальной почечной недостаточности как системном воспалении.

Обнаруженное нами увеличение РФМК в крови - 14[11/21] мг/дл – с одной стороны, показывает активацию внутрисосудистого свертывания крови, а с другой стороны, свидетельствует об усилении фибринолиза, и также может быть объяснено персистенцией внутрисосудистой гиперкоагуляции.

Увеличение D – димера - 0.92[0.37/1.82] мкг/мл - также свидетельствует об усилении фибринолиза в ответ на активацию свертывания крови.

Наиболее значимой причиной усиления фибринолиза, вероятно, следует

считать постоянное воздействие на эндотелий сосудов («сосудистый стресс») во время процедуры гемодиализа, приводящее к активности пламиногена и последующему усилению деградации фибриногена и фибрина.

По мере увеличения длительности диализотерапии тромбиновое время удлиняется, однако сохраняется в референсном диапазоне. Вероятно, это прежде всего является отражением регулярного введения гепарина во время процедуры гемодиализа.

Обращают на себя внимание более высокие показатели D – димера у больных с ГПТ, получающих диализотерапию в течение первого года по сравнению с больными, находящимися на регулярном гемодиализе больше года: 1.22 [0.77/1.86] против 0,53 [0,28/1,12] соответственно, $p = 0,036$. Наши данные косвенно подтверждают результаты исследования Г.В. Котляровой (2011) о том, что больные с более коротким сроком пребывания на гемодиализе имеют высокую активность свертывающей системы крови, нежели больные с более длительными сроками диализотерапии.

D-димер у пациентов, находящихся на диализе 13-36 месяцев, существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет: 0,37[0.25/0.64] против 1.22 [0.77/1.86], $p = 0,0012$ и 0.97[0.42/1.86] мкг/мл, $p = 0.037$. Создается впечатление о более слабой активации свертывания крови в этот период. Возможно, причинами этого являются: удаление из крови пациентов уремических токсинов, вызывающих активацию плазменных факторов свертывания; устранение анемии в результате применения комплекса антианемических воздействий и препаратов; регулярное введение антикоагулянтов; многократная травматизация эндотелия, ведущая к его «истощению» с уменьшением тромбогенности; ДВС – синдром и др. При стаже программного гемодиализа больше 3 лет вновь отмечается некоторое усиление гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, возможно, вследствие «срыва компенсации» функции эндотелия.

Изменения тромбоцитарного звена гемостаза также неоднозначны. Так, в первые 12 месяцев программного гемодиализа обнаружено снижение агрегации

тромбоцитов с индукторами: 46.5[27.7/65.5] % (с адреналином) и 54.6[39/73.1]% (с АДФ), см. таблицу 1. Однако по мере увеличения длительности диализотерапии происходит усиление агрегации тромбоцитов. Вероятно, изменения агрегации тромбоцитов отражают сложную реакцию сосудисто – тромбоцитарных механизмов гемостаза на регулярные процедуры гемодиализа. Определенную роль в формировании гипоагрегации тромбоцитов играет уремия, анемия, сопутствующая почечной недостаточности. В течение первого года диализотерапии, по мере уменьшения действия уремических токсинов, эффективного антианемического лечения и других позитивных воздействий гемодиализа и сопроводительной терапии происходит коррекция агрегации тромбоцитов. Постепенно нарастает тромбогенный эффект регулярных проколов сосудистой стенки при подключении аппарата для гемодиализа, становится более выраженной дисфункция эндотелия под влиянием гемодинамических изменений, дисэлектролитемии во время процедуры гемодиализа и т.д.

Таблица 1 – Сравнительный анализ показателей сосудисто – тромбоцитарного гемостаза у диализных больных с разной длительностью диализотерапии

Показатель	Длительность, мес			p
	0-12 N=26	13-36 N=20	> 36 N=30	
	1	2	3	
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	219[166/236]	202[151/242]	205,5[168/275]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	54.6[39/73.1]	70.7[46.6/81.5]	64,3[42.9/83,2]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	46.5[27.7/65.5]	72.1[51.8/99]	62.6[36.4/93,2]	1-2 = 0,005
Содержание ф.Виллебранда, %	168[145/225]	168[150/219,5]	199,5[154/255]	>0,05
Активность ф.Виллебранда, %	154[125/190]	166,5 [138.5/201,5]	153[128/200]	>0,05

Примечание: значимость различий (p) рассчитывалась при сравнении показателей больных с разной длительностью диализотерапии Указание в строке p>0,05 означает, что все различия по данному показателю несущественны; указаны лишь значения p при значимых различиях.

У диализных больных во все периоды диализотерапии выявлено повышение содержания (медиана 188 [155/228] %) и активности фактора Виллебранда, см. таблицу 1. Фактор Виллебранда продуцируется эндотелием сосудистой стенки. Повреждение эндотелия приводит к увеличению содержания фактора Виллебранда - маркера эндотелиальной дисфункции. Терминальная почечная недостаточность сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Регулярный гемодиализ за счет многократных пункций сосудов, длительного контакта крови с диализной мембраной, с поверхностью диализных магистралей также вносит свой вклад в повреждение эндотелия. Можно предположить, что повышение содержания фактора Виллебранда обусловлено дисфункцией эндотелия, свойственной диализной стадии хронической почечной недостаточности. Несмотря на существенное повышение содержания фактора Виллебранда в крови, активность этого фактора, участвующего в формировании коагуляционного эффекта фактора VIII и в сосудисто – тромбоцитарном гемостазе, повышена незначительно. Сохранение нормальной активности фактора Виллебранда поддерживает адекватную агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, анализ основных показателей коагуляционного и сосудисто – тромбоцитарного гемостаза выявил сложные и разнонаправленные нарушения свертывания крови у диализных пациентов. Можно предположить, что факторы, свойственные уремии, а также факторы, связанные с процедурой гемодиализа, активируют как протромбогенные процессы, так и антикоагуляцию. У большинства больных эти противоположные процессы находятся в сбалансированном состоянии, и лишь у небольшой группы больных дисбаланс свертывания и антисвертывания приводит к осложнениям: тромбозам или геморрагиям. Очевидно, что для прогноза тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

2 этап обработки материала – это сравнительный анализ состояния гемостаза у диализных больных с вторичным гиперпаратиреозом (группа

ГПТ+) и без гиперпаратиреоза (группа ГПТ-). Дальнейшему анализу подвергнуты лишь те изменения, которые различаются в группах с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза.

Создается впечатление, что активация плазменного гемостаза менее выражена у больных с гиперпаратиреозом. Об этом свидетельствует более низкий показатель D – димера: 0,63 [0,31;1,22] мг/л против 1,5 [0,65;2,85] мг/л, $p = 0,013$, в группе ГПТ+ и в группе ГПТ- соответственно.

Таблица 2– Сравнительный анализ показателей D – димера крови у пациентов с ГПТ и без ГПТ в зависимости от длительности диализотерапии

Показатель	ГПТ+			ГПТ-			p	
	N = 45			N = 31				
	Длительность, мес							
	0-12 N=9	13-36 N=13	37 и более N=23	0-12 N=17	13-36 N=7	37 и более N=7		
	1	2	3	4	5	6		
D-димер, мг/л	1,1 [0.53/1.7]	0.37 [0.24/0.55]	0.91 [0.31/1.8]	1.4 [0.94/2,37]	0.65 [0.26/6.53]	1.97 [0.72/3.73]	1-2= 0.004 2-3= 0.014	

При распределении больных по стажу диализотерапии выявляются более низкие показатели D – димера у больных с ГПТ по сравнению с больными без ГПТ во все периоды диализотерапии, см. таблицу 2. Незначимость различий между группами ГПТ+ и ГПТ-, вероятно, связана с малочисленностью групп без ГПТ. В связи с этим проведен анализ D – димера у больных со сроком программного гемодиализа до 12 месяцев и больше 12 месяцев, подтвердивший значимо более низкие значения D – димера у больных с ГПТ и большим стажем гемодиализа: 0,53 [0,28;1,12] в группе ГПТ+ против 1,29 [0,4;2,85] в группе ГПТ-, $p = 0,01$. В связи с обнаружением более низкого показателя D – димера у больных с ГПТ нельзя исключить прямое «антитромбогенное»

действие паратиреоидного гормона как мощного уремического токсина – на эндотелий сосудистой стенки и др. звенья гемостаза.

При распределении больных с гиперпаратиреозом на подгруппы в зависимости от выраженности гиперпаратиреоза выявлены существенно более низкие значения D – димера у больных с уровнем паратиреоидного гормона 300-599 пг/мл (0.52[0.31;0.77] мг/л) по сравнению с больными с ПТГ выше 1000 пг/мл (1.29[0.54;1.83] мг/л), $p=0,02$. С учетом этого обстоятельства и результатов корреляционного анализа можно предположить существование и непрямого, опосредованного воздействия паратиреоидного гормона на гемостаз. Одним из факторов, опосредующих влияние гиперпаратиреоза на гемостаз, возможно, является кальций, непосредственно участвующий в гемостазе. Безусловно, динамика кальциемии в связи с развитием гиперпаратиреоза не является единственным фактором, объясняющим изменения гемостаза у диализных больных. Тем более, что у больных без гиперпаратиреоза уровень Са не коррелирует ни с длительностью гемодиализа, ни с иПТГ.

В любом случае, наше исследование позволило обнаружить сложную ассоциацию ГПТ и коагуляции и фибринолиза, необходимы дальнейшие исследования по установлению конкретных механизмов этой взаимосвязи.

Связь уровня D – димера с ПТГ крови ранее не изучалась. Анализ полученных результатов позволяет предположить, что пациентам с ГПТ, получающих диализотерапию в течение второго и третьего года, свойственна стабилизация процессов свертывания, антисвертывания и фибринолиза, меньшая склонность к тромбозам. Однако у больных со стажем регулярного гемодиализа больше 3 лет, особенно с уровнем паратиреоидного гормона 1000 пг/мл и выше, риск тромботических осложнений возрастает.

Сравнение групп ГПТ+ и ГПТ- по показателям тромбоцитарного гемостаза обнаружило тенденцию к более низким показателям агрегации тромбоцитов у больных с гиперпаратиреозом. При сроке диализотерапии 37

месяцев и более различия между группами становятся статистически значимыми (см. рис.1, 2).

При объединении групп 13-36 месяцев и 37 и больше месяцев также получены статистически значимые различия. Так, у больных, находящихся на регулярном гемодиализе больше 12 месяцев, обнаруживаются существенные различия показателя агрегации тромбоцитов с адреналином: 66,2 [48/90,1] в группе ГПТ+ против 73 [49,1/82,8] в группе ГПТ-, $p = 0,04$.

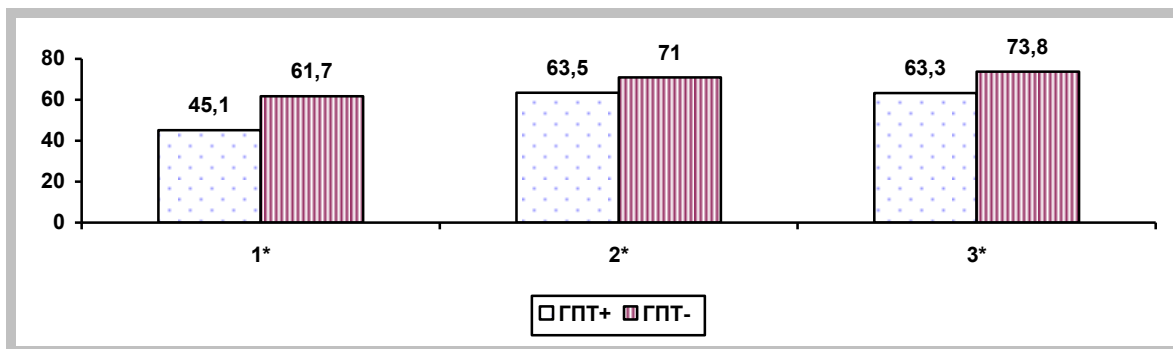


Рисунок 1. Показатели агрегации тромбоцитов с АДФ у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с продолжительностью диализотерапии 0 -12 мес (1), 13-36 мес (2) и 37 мес и больше (3). Примечание: * - p 0,05 – 0,1.

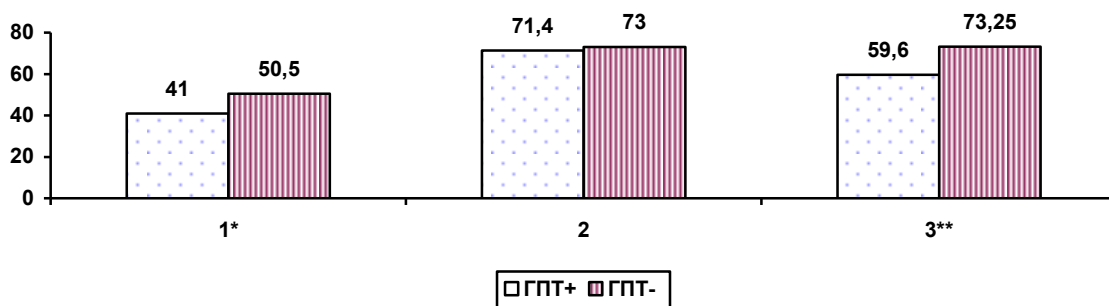


Рисунок 2. Показатели агрегации тромбоцитов с адреналином у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с продолжительностью диализотерапии 0-12 мес (1), 13-36 мес (2) и 37 мес и больше (3). Примечание: * - p 0,05 – 0,1; ** - $p < 0,05$.

В практической работе следует учитывать вероятность снижения активности сосудисто – тромбоцитарного звена гемостаза у диализных больных с гиперпаратиреозом. Возможно ингибирующее воздействие паратиреоидного гормона как уремического токсина на функцию тромбоцитов и фактор Виллебранда.

Третий этап исследования был посвящен поиску возможных генетических маркеров тромбофилии у диализных больных. Полиморфизмы генов тромбофилии выявлены у всех больных. Наиболее часто выявляется полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI -1. При распределении больных на группы в зависимости от наличия или отсутствия тромбозов различий в суммарной частоте полиморфизмов генов тромбофилии не обнаружено. Также отсутствуют различия в суммарной частоте выявления полиморфизмов генов тромбофилии у больных с гиперпаратиреозом и без гиперпаратиреоза.

Однако анализ частоты выявления каждого генетического маркера обнаружил существенные различия между больными с тромбозами и без тромбозов по частоте выявления полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора бета 3 фибриногена ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro): у больных с тромбозами его частота значимо выше, чем у больных без тромбозов (40% против 14,3%, $p = 0,016$). Расчет отношения шансов демонстрирует возможность считать полиморфизм этого гена фактором, ассоциированным с развитием тромбозов у диализных больных: ОШ 4,0[95%ДИ 1,25 – 12,8], $p = 0.016$.

У 15 из 17 пациентов с ГПТ с полиморфизмом гена фибринстабилизирующего фактора F XIII: G>T (Val34Leu) развились тромбозы, для сравнения: из 16 больных без ГПТ - обладателей полиморфизма этого гена, тромбозы зафиксированы лишь у 2, $p < 0,001$. Вероятно, полиморфизм G> T (Val34Leu) гена фибринстабилизирующего фактора XIII ассоциирован с развитием тромбозов у больных с вторичным гиперпаратиреозом: ОШ 10,5 [1,9 – 56,55], $p < 0,001$.

Наше стремление найти сочетание факторов (генетический маркер + лабораторные показатели), связанных с развитием тромбозов или геморрагий у диализных пациентов, оказалось безуспешным. Вероятно, это лишнее свидетельствует о сложности и разнонаправленности изменений коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза, сосудисто – тромбоцитарного звена гемостаза,

возникающих под влиянием уремических токсинов, нефрогенной анемии, дисэлектролитемии, ускоренного развития атеросклероза и прочее, а также под влиянием повторяющихся процедур гемодиализа у больных на программном гемодиализе. Вероятно, патогенез тромботических и геморрагических осложнений включает в себя не только нарушения механизмов гемостаза, но и широкий комплекс изменений сердечно – сосудистой системы, дисрегуляции водно – солевого обмена, белково – энергетической недостаточности и др.

Однако, на наш взгляд, цель нашего исследования достигнута. Проведенное исследование позволило установить, что вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется с более низкой активностью тромбоцитарного и плазменного звена в осуществлении гемостаза у диализных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. У диализных больных отмечаются следующие изменения коагуляционного гемостаза и фибринолиза: повышение уровня фибриногена крови, увеличение РФМК и D – димера в крови. По мере увеличения длительности диализотерапии отмечается удлинение тромбинового времени. При длительности программного гемодиализа 13 – 36 месяцев наблюдаются более низкие показатели D- димера по сравнению с более ранним и более поздним периодами диализотерапии.

2. У диализных больных отмечено повышение содержания фактора Виллебранда. В первые 12 месяцев программного гемодиализа агрегация тромбоцитов с индукторами снижена, но по мере увеличения длительности диализотерапии происходит усиление агрегации тромбоцитов.

3. У диализных больных с гиперпаратиреозом, наряду с изменениями коагуляционного гемостаза и фибринолиза, характерными для всей группы диализных пациентов, отмечаются более низкие значения D – димера по сравнению с пациентами без гиперпаратиреоза во все периоды диализотерапии. У диализных больных с умеренным повышением паратиреоидного гормона

показатель D – димера ниже, чем у больных с содержанием паратиреоидного гормона в крови выше 1000 пг/мл.

4. У диализных больных с гиперпаратиреозом, наряду с изменениями тромбоцитарного звена гемостаза, характерными для всей группы диализных пациентов, отмечается тенденция к более низким показателям агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без гиперпаратиреоза. А у диализных больных с гиперпаратиреозом и продолжительностью программного гемодиализа больше 3 лет регистрируются значимо более низкие показатели агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без гиперпаратиреоза.

5. У диализных больных с тромбозами выявляется большая частота полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора бета-3 фибриногена ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro). Этот фактор тромбофилии ассоциирован с развитием тромбозов у диализных больных: ОШ 4,0[95%ДИ 1,25 – 12,8]. Обнаружение полиморфизма гена фибринстабилизирующего фактора F XIII: G>T (Val34Leu) у больных с гиперпаратиреозом ассоциировано с развитием тромботических осложнений: ОШ 10,5 [1,9 – 56,55].

Практические рекомендации

Учитывая сложность и разнонаправленность изменений гемостаза у диализных больных в разные периоды программного гемодиализа необходима регулярная оценка основных показателей гемостаза и соответствующая коррекция лечебно - профилактических воздействий. Разработаны конкретные рекомендации по лабораторному контролю гемостаза.

С целью профилактики тромботических осложнений необходимо выявление пациентов со склонностью к тромбозам. Для этого целесообразно проведение генетического исследования для выявления полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора бета-3 фибриногена ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro), а у больных с гиперпаратиреозом - и полиморфизма гена фибринстабилизирующего фактора F XIII: G>T (Val34Leu).

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

С учетом выявленных взаимосвязей гиперпаратиреоза и нарушений коагуляционного, сосудисто – тромбоцитарного гемостаза, фибринолитической системы, необходимо изучение конкретных механизмов влияния паратиреоидного гормона на гемостаз. Необходимы проспективные исследования, уточняющие влияние лечения гиперпаратиреоза на динамику показателей гемостаза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гиперпаратиреоз и д – димер у диализных пациентов / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Сборник материалов научно – практической конференции «Неделя нефрологии в Москве, 20-24 ноября 2013 г. Нефрология и диализ. - 2013. – т.15. №4. – С. 327.

2. Частота вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек / Е.А. Хантакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Сборник материалов Восточно–Сибирской межрегиональной научно – практической конференции урологов и нефрологов. - Красноярск, 2014.- С. 83-86.

3. Фактор Виллебранда у диализных пациентов / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Сборник материалов съезда терапевтов Иркутской области «Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области». Иркутск, 2015. - С.41-42.

4. Сосудисто – тромбоцитарный гемостаз у больных с уремическим гиперпаратиреозом, получавших лечение программным гемодиализом / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - №2. - С. 28-31.

5. Гиперпаратиреоз и нарушения сосудисто – тромбоцитарного гемостаза у диализных больных: есть ли связь? / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Сборник материалов съезда терапевтов Иркутской области «Актуальные вопросы клинической медицины в иркутской области». Иркутск, 2016. - С.33-34.

6. Анализ сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у диализных больных с гиперпаратиреозом / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Сборник материалов областной научно – практической конференции, посвященной 95- летию кафедры госпитальной терапии ИГМУ. Иркутск, 2016. Изд-во ИГМУ, 2017. - С. 3-9.
7. Взаимосвязь уремического гиперпаратиреоза и коагуляционного гемостаза у диализных больных с разной длительностью диализотерапии / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Сборник материалов научно – практической конференции «Современные проблемы терапии и кардиологии», посвященной 80 - летию профессора А.А. Дзизинского. Иркутск, ИГМАПО. -2016. - С. 22-24.
8. Сосудисто – тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у диализных больных с гиперпаратиреозом / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2017. - Т.19, № 2. - С. 280 – 286.
9. Состояние коагуляционного гемостаза у диализных больных с уремическим гиперпаратиреозом / Н.А. Воскресенская [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - №6. - С. 117-119.
10. Изменение сосудисто – тромбоцитарного и плазменного гемостаза у диализных пациентов в разные периоды диализотерапии / Н.А. Воскресенская, Г.М. Орлова. – Текст : непосредственный // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2021. - №2. – С. 39-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ – Артерио -венозная фистула

АТ III - Антитромбин III

АПТВ - Активированное протромбиновое время

ВАРМВС – Врожденная аномалия развития мочевыводящей системы

ГД – Гемодиализ

ГПТ - Гиперпаратиреоз

ДВС – Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЗПТ – Заместительная почечная терапия

иПТГ – Интактный паратиреоидный гормон

ОШ – Отношение шансов

ПТВ - Протромбиновое время

ПТГ - Паратиреоидный гормон

РФМК - Растворимые фибрин-мономерные комплексы

ТВ - Тромбиновое время

ТПН - Терминальная почечная недостаточность