

УДК: 616.61-06:616-005.1

Воскресенская Н.А.<sup>1,2</sup>, Орлова Г.М.<sup>1</sup>, Лужнова Н.Н.<sup>1,2</sup>, Андреева Е.О.<sup>2</sup>

## СОСУДИСТО–ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ С УРЕМИЧЕСКИМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск<sup>2</sup>ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск**Резюме**

**Цель исследования.** изучить состояние сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом.

**Материал и методы.** Оценка сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза проведена у 76 диализных пациентов. Определялось количество тромбоцитов крови, агрегация тромбоцитов с адреналином и с АДФ, содержание и активность фактора Виллебранда.

**Результаты.** Выявлено снижение показателей агрегации тромбоцитов с АДФ. Корреляционный анализ показал обратную сильную связь между уровнем паратиреоидного гормона и содержанием фактора Виллебранда у больных со вторичным гиперпаратиреозом, получающих диализную терапию более 36 месяцев:  $r = -0,9$ ,  $p = 0,04$ . Вторичный гиперпаратиреоз, вероятно, ассоциируется со снижением роли сосудисто – тромбоцитарного звена в осуществлении гемостаза у диализных больных с большой длительностью диализотерапии.

**Ключевые слова:** сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, вторичный гиперпаратиреоз, диализотерапия.

Voskresenskaya N.A., Orlova G.M., Luzhnova N.N., Andreeva E.O.

### VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS IN DIALYSIS PATIENTS WITH UREMIC HYPERTHYROIDISM

**Summary**

**Objective.** The aim is to study the statement of vascular-platelet link of hemostasis in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism.

**The material and methods.** The estimation of vascular-platelet link of hemostasis was taken in 76 dialysis patients. The quantity of blood trombocytes was found out the same as aggregation of trombosites with adre-naline and ADP, the maintenance and activity of Villebrand's factor.

**The results.** The reduction of aggregation of trombosites with ADP data is marked. Correlative analysis had shown back strong relationship between the level of parathyroid hormone and maintenance of Villebrand's factor in patients with secondary hyperparathyroidism taken dialysis therapy more than 36 months:  $r = -0,9$ ,  $p = 0,04$ . Secondary hyperparathyroidism must be associated with reduced role of vascular-platelet link in hemostasis in dialysis patients with longer dialysis therapy.

**Key words:** vascular-platelet hemostasis, secondary hyperparathyroidism, dialysis therapy.

**Введение.** Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – частое осложнение уремии. Его развитие ассоциировано с множеством факторов, главными из которых являются гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит активного витамина D, свойственные почечной недостаточности. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, гиперпаратиреоз регистрируется у 38,3– 66,2% диализных пациентов [1]. В иркутской нефрологической клинике гиперпаратиреоз обнаружен у половины диализных больных [3].

Нарушения гемостаза также нередко возникают у больных с терминальной почечной недостаточностью. У диализных пациентов наиболее часто встречаются тромбозы сосудистого доступа – нативной артериовенозной фистулы, сосудистого протеза [4].

В литературе сообщается об единичных исследованиях связи ГПТ и нарушений гемостаза. Так, по данным Remuzzi G et. al. (1981), увеличение концентрации паратиреоидного гормона в крови, обусловленное вторичным гиперпаратиреозом при уремии, приводит к торможению агрегации тромбоцитов *in vitro*, что может играть роль в патогенезе кровотечений, однако, доминирующая роль паратиреоидного гормона (ПТГ) не доказана [5]. Vigano`G

et. al (1989) не нашли корреляции между временем кровотечения и концентрацией интактного ПТГ и его фрагментов в крови пациентов, находящихся на программном гемодиализе [6].

В связи с малочисленностью исследований, посвященных связи ГПТ и нарушений гемостаза, противоречивостью их результатов, изучение системы гемостаза у диализных больных с ГПТ представляется весьма актуальным.

**Цель исследования:** изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом.

**Материал и методы исследования.** Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза проведена у 76 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Иркутской областной клинической больнице. Мужчин 46 (60,5%). Медиана возраста в общей группе пациентов 49 [35;59,5] лет. Возрастных различий между мужчинами и женщинами не выявлено,  $p = 0,1$ .

Диагноз ГПТ устанавливался в соответствии с критериями K-DOQI, 2003. Интактный ПТГ определялся электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Элексис 2010 (фирма Roche, Швейцария). Целевым уровнем паратиреоидного гормона в крови считали 150 – 300 пг/мл. Уровень ПТГ выше 300 пг/мл рассматривался как критерий гиперпаратиреоза.

В исследуемой группе ГПТ определен у 46 (60,5%) больных (группа ГПТ+), у остальных 30 (39,5%) больных ПТГ был в пределах целевого диапазона (группа ГПТ-). Существенных различий в половозрастной структуре между группами не обнаружено.

Структура почечной патологии – причины хронической почечной недостаточности (ХПН), следующая: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутосомно-доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло-интерстициальные нефропатии – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития почек и мочевых путей – 9 (11,8%), сосудистая (ишемическая) нефропатия – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) пациентов. Различий в структуре причин ХПН между группами ГПТ+ и ГПТ- не обнаружено.

Всем пациентам гемодиализ проводился 3 раза в неделю по 4 часа. Продолжительность диализотерапии в общей группе больных – от 1 до 234 месяцев, медиана 22,5 [8; 61] месяцев. Продолжительность диализотерапии у больных с ГПТ больше, чем у больных с нормальным уровнем ПТГ: 36 [3; 92] против 11,5 [5; 35] месяцев,  $p = 0,001$ . Сравнение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проводилось в группах больных, сформированных по длительности диализотерапии: 1 группа – 1-12 месяцев (в том числе 21,7% пациентов с ГПТ); 2 группа – 13-36 месяцев – 28,3% пациентов; 3 группа – 37 – 84 месяцев – 21,7% пациентов; 4 группа – более 84 месяцев – 28,3% пациентов.

Медикаментозная терапия («Терапия сопровождения») не имела существенных различий в группах больных ГПТ+ и ГПТ- и включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропозэстимулирующие средства и др. Пациенты не принимали препараты с антиагрегантным действием в течение одного месяца до включения в исследование.

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза производилась с использованием следующих методов: электронно-автоматический метод подсчета тромбоцитов крови, исследование агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, адреналин) методом Габбасова З.А. и соавт., основанном на анализе флюктуаций светопропускания образца обогащенной тромбоцитами плазмы с добавлением индукторов, на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA230 «Биола» (г. Москва). Определение концентрации и активности фактора Виллебранда оценивали по методике Баркагана З.С., Момота А.П. на автоматическом коагулометре ВСТ (Behring Coagulation Timer «DADE BEHRING», Германия-США).

Статистический анализ осуществлен с использованием пакета программ Statistica 6,0. Характер распределения признака оценивался по критерию Шапиро–Уилка. Распределение отличалось от нормального во всех случаях, поэтому сравнение признаков осуществлялось

методом Манна–Уитни. Для оценки связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Уровень тромбоцитов крови, показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и с адреналином, а также содержание и активность фактора Виллебранда у больных групп ГПТ+ и ГПТ- указаны в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей сосудисто – тромбоцитарного гемостаза у больных групп ГПТ+ и ГПТ-

Показатель	ГПТ+ N = 46	ГПТ- N = 30	p
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	204 [168; 248]	212 [166; 244]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек	58,9 [43,1; 80,1]	62,7 [41,3; 84]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, сек	59,1 [36,4; 75,4]	57,2 [43,8; 85,3]	>0,05
Содержание ф. Виллебранда, %	195,5 [155; 246]	168 [147,5; 223]	>0,05
Активность ф. Виллебранда, %	150 [125; 196]	145,5 [126; 168]	>0,05

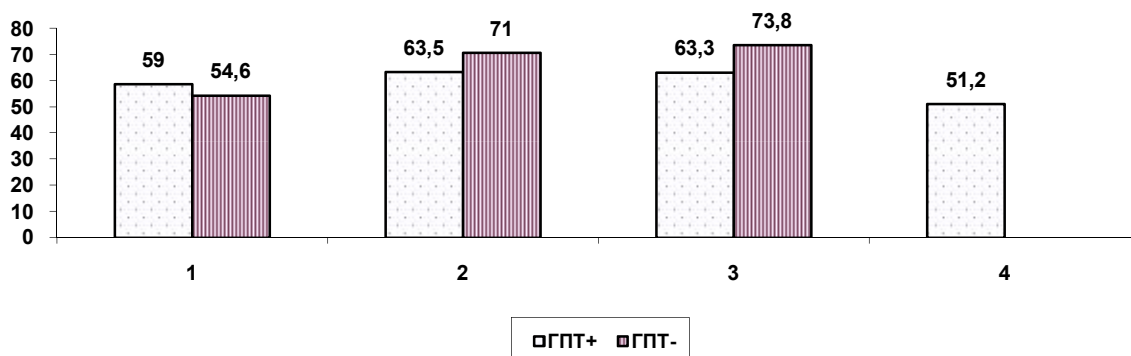
Как видно из таблицы 1, количество тромбоцитов в крови у диализных пациентов соответствует норме.

Агрегация тромбоцитов с АДФ у 10 (13,2 %) пациентов в норме, у 39 (51,3 %) пациентов определяется гипоагрегация, у 27 (35,5 %) – гиперагрегация. Агрегация тромбоцитов с адреналином у 9 (11,9 %) пациентов в норме, у 33 (43,4 %) пациентов снижена, у 34 (44,7 %) – повышена. Медиана агрегации тромбоцитов с адреналином в группах ГПТ+ и ГПТ- не отклонена от референтных значений. А средние показатели агрегации тромбоцитов с АДФ в обеих группах снижены. Сравнение тромбоцитарных показателей у больных групп ГПТ+ и ГПТ- не выявило значимых различий.

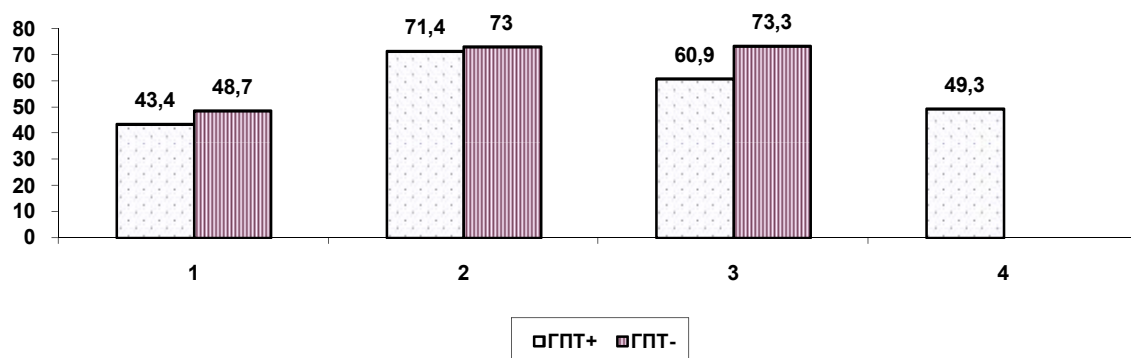
Содержание фактора Виллебранда в крови диализных больных повышено, однако активность этого фактора была в пределах нормы. Фактор Виллебранда продуцируется эндотелием сосудистой стенки. Повреждение эндотелия приводит к увеличению содержания в крови фактора Виллебранда – маркера эндотелиальной дисфункции. Терминальная почечная недостаточность сопровождается эндотелиальной дисфункцией [2]. 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 (ХПН). Косвенно предположение о влиянии процедур гемодиализа на уровень фактора подтверждается повышением содержания фактора Виллебранда по мере увеличения продолжительности диализотерапии. Так, у пациентов, лечатся регулярным гемодиализом в течение 12 месяцев, содержание фактора Виллебранда ниже, чем у пациентов с длительностью диализотерапии более 84 месяцев: 179 [145; 228] против 242 [254; 301]%, но статистически не значимо,  $p = 0,3$ . Содержание фактора Виллебранда в сравниваемых группах больных ГПТ+ и ГПТ- не различается.

Несмотря на повышение содержания фактора Виллебранда в крови, активность этого фактора, участвующего в формировании коагуляционного эффекта фактора VIII и в сосудисто–тромбоцитарном гемостазе, не отличается от нормы. Сохранение достаточной активности фактора Виллебранда поддерживает нормальную агрегацию тромбоцитов. Активность фактора Виллебранда в сравниваемых группах больных также не различается.

Анализ сосудисто–тромбоцитарных факторов у больных с ГПТ, распределенных по длительности диализотерапии (1-12 месяцев, 13-36 месяцев, 37-84 месяца и более 84 месяцев) не выявил существенных изменений количества тромбоцитов, показателей агрегации тромбоцитов, а также содержания и активности фактора Виллебранда. Сравнение с группой ГПТ- демонстрирует тенденцию к более низким показателям агрегации тромбоцитов у больных с гиперпаратиреозом, см. рис. 1,2. Создается впечатление об увеличении агрегационной способности тромбоцитов через 1 год диализа и некотором ослаблении их активности спустя 7 лет диализотерапии.



**Рис. 1.** Показатели агрегации тромбоцитов с АДФ у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с разной продолжительностью диализотерапии. Обозначения: 1 - 1-12 месяцев, 2 – 13-36 месяцев, 3 – 37-84 месяцев, 4 – больше 84 месяцев.



**Рис. 2.** Показатели агрегации тромбоцитов с адреналином у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с разной продолжительностью диализотерапии. Обозначения: 1 - 1-12 месяцев, 2 – 13-36 месяцев, 3 – 37-84 месяцев, 4 – больше 84 месяцев.

Корреляционный анализ выявил обратную сильную связь между уровнем ПТГ и содержанием фактора Виллебранда у больных с ГПТ, получающих диализную терапию в течение длительного времени (более 36 месяцев):  $r = -0,9$ ,  $p = 0,04$ .

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование позволило предположить, что вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется со снижением роли сосудисто-тромбоцитарного звена в осуществлении гемостаза у диализных больных с большой длительностью диализотерапии.

#### Литература:

1. Бикбов Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть 1 / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16 – №1. – С. 81-85.
2. Состояние активности про- и антиоксидантной системы как фактора риска эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности у больных с хроническими болезнями почек (ХБП) / Ф.С. Дзугоева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 38-39.
3. Частота вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек / Е.А. Хантакова [и др.] // Приложение к журналу «Первая краевая». Восточно-Сибирская межрегиональная научно-практическая конференция урологов и нефрологов. – Красноярск, 26-27 июня 2014. – С. 83-86.
4. Culp K. Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients / K. Culp, M. Flanigan, L. Taylor, M. Rothstein // Am J Kidney Dis. – 1995. – Aug;26(2). – P. 341-346.
5. Parathyroid hormone inhibits human platelet function / G. Remuzzi [et al.] // Lancet. – 1981. – Vol. 2. – P. 1321 - 1324.
6. Hyperparathyroidism does not influence the abnormal primary haemostasis in patients with chronic renal failure / Viganò G [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 1989. – №4. – P. 971-974.