

А.В. Туев, В.Г. Желобов, А.В. Агафонов, Л.А. Некрутенко
ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЯХ

ГБОУ ВПО «ПГМА имени акад. Е.А. Вагнера Минздрава России»

Патологические сдвиги в системе гемостаза при заболеваниях кроветворных органов чрезвычайно разнообразны по механизмам развития и клиническим проявлениям. Они включают системную кровоточивость с кровоизлияниями во внутренние органы и головной мозг, профузные желудочно-кишечные кровотечения, а также ДВС-синдром с полиорганной недостаточностью, тромбозами в любом из сосудистых регионов, развитием артериальной недостаточности и инфарктов. При этом следует отметить, что у одного и того же пациента одновременно или последовательно могут развиваться все перечисленные нарушения со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Механизмы нарушений в системе свертывания крови при лейкозах до статочно понятны – это способность при лейкозах продуцировать и выделять в циркуляцию большое количество тканевого тромбопластина, повреждение эндотелиального монослоя с активацией внутреннего механизма свертывания, обусловленное свободными радикалами.[1,2,3,4] Что же касается анемических состояний, то при них причины гемостазиологических расстройств остаются недостаточно выясненными [5].

Целью настоящего исследования явилось выявление нарушений гемостаза при железодефицитных анемиях.

Материалы и методы. Исследуемая группа включала 30 больных с железодефицитной анемией (ЖДА). Основными критериями железодефицитной анемии служили гипохромный ее характер, снижение концентрации железа сыворотки крови и увеличение ОЖСС. Помимо лабораторных признаков заболевания существенное значение, особенно в дебюте диагностического процесса, имели клинические проявления. В первую очередь, речь идет о синдроме тканевой сидеропении патогномичном для этого патогенетического варианта анемии.

В исследование включались пациенты старше 30 лет. Средний возраст больных составил $44,5 \pm 5,9$ года. Среди факторов предшествующих заболеванию при ЖДА, наиболее актуальны хронические кровопотери и алиментарный дефицит железа, который имел место соответственно у 21 и 5 пациентов. У 4 больных ЖДА была следствием резорбционной недостаточности железа.

При анемических состояниях ведущим клиническим синдромом, безусловно, был циркуляторно-гипоксический синдром. Он имел место у 100% больных пациентов.

При ЖДА вторым по значимости был синдром тканевой сидеропении, который проявлялся сухостью кожи, поражением ее придатков в виде ломкости волос и ногтей, наличии койлонихий и поперечной исчерченности

ногтей. Такой яркий симптом тканевой сидеропении как *picachlorotica* был зарегистрирован у 21 больных (70%).

Показатели системы гемостаза, липидной перекисидации и функции эндотелия оценены у 25 практически здоровых лиц -12 мужчин и 13 женщин в возрасте от 30 до 65 лет. Средний возраст группы сравнения составил 42,9±4,68 года, что сопоставимо с возрастом больных исследуемой группы.

Оценка микроциркуляторного звена системы гемостаза производили по количеству тромбоцитов в единице объема крови, активности агрегационной функции тромбоцитов, функциональному состоянию их торцовых граней и состоянию внутрисосудистого свертывания крови.

Агрегационную функцию тромбоцитов оценивали по спонтанной агрегации (САТ) методом К.К. Wu, Т.С. Ноак в модификации Л.М. Хараша и соавт.

Наличие активации внутрисосудистого свертывания крови оценивали по этаноловому и протаминсульфатному тестам, предложенным Х. Годалу с соавт. и модифицированным В.Г.Лычевым, а также по концентрации растворимых фибринмономерных комплексов.

Оценка коагуляционного звена свертывающей системы крови производилась с помощью аутокоагуляционного теста (АКТ₁₀) по В. Berkarda с соавт. в укороченном варианте, активированного частично (парциально) тромбопластинового времени (АПТВ) по J. Саен, протромбинового времени (ПТВ) по А. Quik, концентрацию фибриногена (ФГ) по Р.А. Рутберг.

Скрининговым методом оценки активности системы фибринолиза является исследование инициации плазминовой системы по внутреннему механизму – XII-калликреин-зависимый фибринолиз (ХЗФ) по методу D. Ogston с соавт. в модификации А.Г. Архипова и Г.Ф. Еремина.

Переокисление липидов (ПОЛ) оценивали по ТБК-тесту, который является одним из наиболее распространенных методов определения продуктов липидной перекисидации. Метод основан на способности малонового диальдегида (МДА) при высокой температуре в кислой среде реагировать с 2-тиобарбитуровой кислотой с образованием триметинового комплекса.

Антиокислительную активную (АОА) плазмы и эритроцитарной массы оценивали по торможению ПОЛ в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц, в качестве маркера перекисидации – МДА. Исследование выполняли в дублях.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, по наличию которого судили о существовании эндотелиальной дисфункции, оценивали на ультразвуковом аппарате SONOS –4500 (фирмы “HewlettPackard” США) линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике Selermajer и соавт. [10]. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2,5-5 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр оценивали в покое. Стимулом, провоцирующим зависимость от эндотелия релаксацию периферических сосудов, была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения.

Диаметр и скорость кровотока оценивали после снятия манжеты. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного размера. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией.

Результаты и обсуждение. Показатели, отражающие состояние тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза при анемиях представлены в таблице 1.

Оценка тромбоцитарного звена системы гемостаза больных ЖДА выявила достоверное увеличение количества тромбоцитов по сравнению с контрольными величинами. Одновременно с этим скрининговый показатель функциональных возможностей тромбоцитов – САТ – был меньше, чем в группе сравнения.

Таблица 1 - Показатели системы гемостаза у больных ЖДА
(M±m)

Параметр	Группа сравнения n=25	ЖДА n=30
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	190,8±11,5	227,2±11,8 p=0,046
САТ, %	28,32± 1,12	26,33±0,26 p=0,034
АКТ ₁₀ , сек	10,31±0,20	10,47±0,20
АПТВ, сек	43,37±0,39	40,33±0,40 p=0,006
ПТВ, сек	16,42±0,18	17,53±0,29 p=0,007
Фибриноген, г/л	3,42±0,11	3,47±0,11
ХЗФ, мин.	10,37±0,41	10,83±0,48
РФМК, г/л	2,58±0,18	4,51±0,20 P=0,037

p- достоверность различий показателей с группой практически здоровых.

Некоторые изменения обнаружены при ЖДА и в коагуляционном звене. Продолжительность АПТВ в этой группе зафиксировано на цифрах достоверно меньших (p=0,006), чем в контроле. ПТВ больных железодефицитными анемиями существенно увеличено в сравнении с аналогичным показателем практически здоровых (p=0,007).

ХЗФ, маркирующий состояние системы фибринолиза, активированного от фактором контактной фазы (XIIa-ККС) не отличался по продолжительности от такового в группе сравнения.

При анемиях, обусловленных дефицитом железа, значительные сдвиги были обнаружены со стороны коагуляционного звена системы гемостаза в зависимости от продолжительности заболевания. Время АКТ, АПТВ в

группе с более длительным течением заболевания были достоверно продолжительнее, нежели аналогичные показатели группы пациентов с «коротким» анамнезом ($p=0,038$ и $p=0,029$ соответственно).

Концентрация фибриногена у больных с продолжительностью патологического процесса менее года была существенно выше фибриногена пациентов с «длительным» анамнезом ($p=0,042$).

Продолжительность заболевания и время ХЗФ при ЖДА оказались непосредственно связаны между собой. В группе больных с длительным течением заболевания время ХЗФ было достоверно больше, чем у пациентов с анамнезом менее года ($p=0,046$).

Математическая обработка полученной информации позволяет констатировать наличие достаточно тесных связей между мужским полом, возрастом, продолжительностью заболевания и спонтанной агрегации тромбоцитов ($r=0,42$, $p=0,036$; $r=0,51$, $p=0,028$; $r=0,56$, $p=0,007$).

Определенные изменения при ЖДА развиваются со стороны липидной пероксидации и антиокислительной активности. Достоверно ниже в исследуемой группе была АОА плазмы и эритроцитов ($p=0,0008$ и $p=0,0005$ соответственно).

Одним из наиболее важных факторов, оказывающим воздействие на показатели липидной пероксидации является степень тяжести анемического синдрома. На это указывают многочисленные исследования посвященные этой проблеме [6,7,8].

Так, у больных железодефицитными анемиями имело место более высокое содержание МДА в плазме ($p=0,027$) по сравнению с группой сравнения. Отрицательная корреляция зафиксирована между возрастом пациентов и состоянием антиоксидантной защиты эритроцитов ($r=-0,38$, $p=0,044$).

Корреляционный анализ показателей гемостаза, состояния системы ПОЛ-АОА и периферической крови при ЖДА представлен следующим:

- антиокислительная активность плазмы прямо коррелировала со САТ ($r=0,37$, $p=0,046$),

- АОА эритроцитов – с продолжительностью АКГ ($r=0,40$, $p=0,041$).

При математической обработке информации обнаружена положительная зависимость между концентрацией МДА плазмы АПТВ и продолжительностью ХЗФ ($r=0,39$, $p=0,043$ и $r=0,40$, $p=0,041$ соответственно). Непосредственная связь была также выявлена между содержанием МДА эритроцитов и ХЗФ ($r=0,37$, $p=0,046$).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет констатировать, что формирование железодефицитной анемии сопровождается существенными нарушениями гемостаза, преимущественно в его коагуляционном звене. Обнаруженные изменения можно трактовать как гипокоагуляцию. Наиболее вероятными причинами последней может быть, кроме собственно анемии, активация липидной пероксидации, снижение антиокислительного потенциала крови и системное поражение эндотелия свободными радикалами [6,7,9].

Одновременно с исследованием параметров метаболического состояния при ЖДА проводилось исследование вазодилатирующей функции эндотелия.

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия у больных железодефицитными анемиями составил $8,36 \pm 2,18\%$, тогда как у здоровых он был достоверно выше и равнялся $17,19 \pm 3,64\%$ ($p=0,0067$). Наиболее значимые нарушения вазодилатирующей функции эндотелия выявлены при ЖДА тяжелой степени, что проявилось приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия всего на $6,27 \pm 3,11\%$ ($p=0,0007$ по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения).

Математический анализ выявил позитивную связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и степенью тяжести анемии ($r=0,84$, $p=0,0003$). Влияние на функцию эндотелия параметров липидной пероксидации маркируется негативной связью между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r=-0,68$, $p=0,005$ и $r=-0,76$, $p=0,0004$) и положительной корреляцией эндотелийрелаксирующей функции и АОА плазмы ($r=0,81$, $p=0,0003$).

Таким образом, анализируя компартаменты метаболического состояния и вазорелаксирующую функцию эндотелия при железодефицитной анемии можно предположить, что формирование железодефицитной анемии сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, которая проявляется активацией липидной пероксидации и снижением ее антиокислительного потенциала. Наибольший вклад в формирование этого процесса вносят степень тяжести анемии, а значит выраженность гемической гипоксии. Гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его функции и нарушению со стороны системы гемостаза. Разнонаправленные сдвиги со стороны параметров гемостаза позволяют определить эти изменения как хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Последнее обстоятельство подтверждается нарушениями как со стороны внутреннего, так и внешнего механизмов коагуляционного гемостаза. Разнонаправленные сдвиги со стороны параметров гемостаза позволяют определить эти изменения как хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Об этом же свидетельствует оценка этанолового и протамин-сульфатного тестов и исследование РФМК. Паракоагуляционные тесты были позитивны у 8 больных ЖДА, а концентрация РФМК превышала нормальные показатели у 12 больных.

Выводы

1. Формирование железодефицитной анемии сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, проявляющейся снижением антиокислительного потенциала ее, причем наибольший вклад в формирование этого процесса вносят степень тяжести анемии, а значит выраженность гемической гипоксии

2. Гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его вазодилатирующей функции и, возможно, способности к выработке биологически активных веществ, принимающих участие в процессах свертывания крови.

3. Нарушения в системе гемостаза имеют место при ЖДА и проявляются гиперагрегацией, разнонаправленными сдвигами показателей, представляющих коагуляционное звено гемостаза, а также угнетением плазминовой системы.

4. Выявленные при анемиях изменения гемостаза можно трактовать как маркер внутрисосудистого свертывания, которое в той или иной мере присутствует при железодефицитных анемиях.

Список литературы

1. Асецкая И.Л., Егоров Д.Ю., Козлов А.В. Антиоксидантная система церулоплазмин-трансферрин при атеросклерозе в эксперименте и клинике // Вестник АМН СССР. – 1990. - № 12. – С. 41-45.
2. Затейщиков Д.А. Дисфункция эндотелия - есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений // Кардиология 1998. - №3. - С. 45-48.
3. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - №9. - С.68-80.
4. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Желобов В.Г. Метаболическая дезорганизация и эндотелиальная дисфункция при множественной миеломе // Пермский медицинский журнал, 2011, № 6. С. 90-94.
5. Копина М.Н. Гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных впервые выявленной железодефицитной анемией /Копина М.Н., Ю.Г. Гаевский// Вестник Новгородского государственного университета. – 2013. - № 7. – С. 21-24.
6. Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б. Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитными анемиями / П.Ф. Литвицкий, А.И. Дворецкий, Е.А. Заспа, С.Б. Болевич // Клиническая патофизиология. – 2006. № 1. – С. 10-14.
7. Ершов В.И. Клиника железодефицитной анемии и ишемической болезни сердца и патогенетическое значение свободно-радикальных процессов при них. Автореф. дис.... Д-ра мед. Наук – М., 1995
8. Желобов В.Г., Молчанова Е.В. Состояние липидного спектра крови и липидной пероксидации у больных анемическими состояниями // Материалы научно-практической конференции, посвященной 175 летию Пермской краевой клинической больницы. Пермь 2008. С.127-129.
9. Головин А.А., Конвай В.Д. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитных анемий // Терапевтический архив. – 1991. - № 2. – С. 85-87.

10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V,M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - № 8828. - P.1111 -1115.