

УДК 616-005.1-08+161.124.21:616.12-008.331.1:616.61-78

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

У.В. Харламова, О.Е. Ильичева,

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»

Харламова Ульяна Владимировна – e-mail: top120@yandex.ru

У больных с артериальной гипертензией, находящихся на программном гемодиализе, верифицировано наличие взаимоотношений между структурно-функциональными параметрами миокарда и показателями гемостаза, отражающие параллельность процессов формирования дисфункции сердца и свертывающей системы крови.

Ключевые слова: гемостаз, артериальная гипертензия, программный гемодиализ.

At patients with the arterial hypertension, being on a program hemodialysis, presence of mutual relations between structurally functional parameters of a myocardium and the hemostasis indicators, reflecting parallelism of processes of formation of dysfunction of heart and curtailing system of blood is verified.

Key words: programme hemodialysis, arterial hypertension, hemostasis.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее значимых факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом [1]. В развитии артериальной гипертензии у диализных больных большое значение принадлежит фактору объемной перегрузки, способствующему ремоделированию сосудов, которое в свою очередь сопровождается увеличением постнагрузки на миокард левого желудочка и вызывает его гипертрофию (ГЛЖ) [2]. На протяжении многих лет основное место в изучении артериальной гипертензии отводилось исследованию показателей гемодинамики. За последние годы появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при артериальной гипертензии [3]. Однако изменения показателей гемостаза и структурно-функциональных параметров миокарда, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных, изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить взаимосвязь эхокардиографических параметров миокарда и основных звеньев системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией, находящихся на лечении программным гемодиализом.

Материалы и методы

Обследовано 98 пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом в период 2008–2010 гг. на базе МУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска.

Критерии включения в исследование: 1. больные с терминальной стадией ХПН, находящиеся на лечении гемодиализом; 2. информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерий исключения из исследования: отказ пациента от обследования.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) по методу Н.С. Короткова. Лабораторное исследование включало общий анализ крови, определение концентрации альбумина, кальция, фосфора с последующим определением произведения кальций-фосфор (СахР, ммоль/л). Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Общая характеристика обследуемых пациентов

Показатели	
Пол (мужчины/женщины) абс. и в %	57/41 (58,2%/41,8%)
Средний возраст, лет	45,1±3,2
Длительность диализа, мес.	39,6±4,1
Причины развития ХПН, абс. и в %:	
Пиелонефрит	30 (30,6%)
Гломерулонефрит	37 (37,8%)
Поликистоз и другие врожденные аномалии почек	31 (31,6%)
САД, мм рт. ст.	150,5±5,2
ДАД, мм рт. ст.	94,9±4,5
Нб, г/л	102,7±5,6
Альбумин, г/л	35,5±3,1
СахР, ммоль/л	4,5±2,1

Гемодиализ проводили на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F 8 и F 10 HPS. Продолжитель-

ность сеанса гемодиализа составляла 4-5 часов 3 раза в неделю. Обеспеченная доза диализа (индекс spKT/V) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса.

Расширенное гемостазиологическое исследование выполнено по общепринятым методикам на лазерном агрегометре «Биола LA 230-2» (Россия) и полуавтоматическом коагулометре «CD4» (Швейцария). Проводилось изучение агрегационной функции тромбоцитов, коагуляционного гемостаза (определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время, активированное время рекальцификации (ABP), фибриноген); антикоагулянтной активности (антитромбин III), тестов активации свертывания крови (растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК); фактор Виллебранда. Забор крови проводился из артериальной магистрали перед проведением процедуры гемодиализа до введения низкомолекулярного гепарина.

Эхокардиография (ЭхоКГ), эхо- и доплер-эхокардиография выполнена на аппарате «HP Sonos 100 CF» с использованием датчика 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях по методике Н.М. Мухарлямова, Ю.Н. Беленкова (1981) с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества, оценивались: состояние клапанного аппарата сердца, конечный систолический и диастолический размеры (КСР, КДР), конечный систолический и диастолический объемы (КСО, КДО), фракция выброса (ФВ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), масса левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R.V. Devereux и соавт., индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) по формуле: $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ/КДР$, максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А), отношение Е/А.

В качестве контрольной группы были обследованы 10 практически здоровых добровольцев, сопоставимого возраста (5 женщин и 5 мужчин, средний возраст 43,9±15,5 лет).

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистическая связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Методом множественного пошагового регрессионного анализа изучалась степень влияния различных факторов на исследуемый. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования

При изучении показателей гемостаза (таблица 2) у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом, показатели АЧТВ, ПТВ, антитромбина III, тромбинового времени, агрегация тромбоцитов достоверно не отличались от таковых у практически здоровых доноров. Однако значение антитромбина III у больных на почечно-заместительной терапии

находилась на нижней границе референтных величин. Уровень РФМК, фибриногена у пациентов на гемодиализе был достоверно выше, чем в группе сравнения. Длительность активированного времени рекальцификации у больных с терминальной почечной недостаточностью была достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц, что указывает на повышенный риск тромбообразования у пациентов, находящихся на почечно-заместительной терапии. Выявленные изменения показателей гемостаза указывают на наличие признаков активации внутрисосудистого свертывания крови.

ТАБЛИЦА 2.
Показатели гемостазиограммы у пациентов на гемодиализе

Показатель	Пациенты на гемодиализе n = 98	Группа сравнения n=10	p
ABP, с	58,88±6,25	64,77±12,33	0,04
AЧТВ, с	31,88±3,84	38,18±9,22	0,24
ПТВ, с	14,63±1,54	15,27±1,63	0,45
Фибриноген, г/л	4,75±1,18	2,28±0,31	0,0004
Тромбиновое время, с	15,29±0,33	17,02±0,56	0,18
Антитромбин III, %	84,16 ±5,19	95,16±11,42	0,12
РФМК, мг/дл	6,79±3,82	2,16±0,18	0,00001
Агрегация тромбоцитов, %	2,66±1,82	2,05±0,44	0,13
Фактор Виллебранда, %	126,06±40,08	75,02± 23,31	0,005

По данным эхокардиографического обследования (таблица 3) у пациентов на гемодиализе показатели КСР, КДР, КДО, КСО, ЗС, МЖП, ОТС, ЛП, ИММЛЖД, пиков Е, А были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Отношение Е/А в группе контроля оказалось достоверно выше, чем у диализных пациентов. ФВ в группах достоверно не различалась.

ТАБЛИЦА 3.
Показатели эхокардиографии и доплер-эхокардиографии у больных артериальной гипертензией, находящихся на лечении хроническим гемодиализом

Показатель	Пациенты на гемодиализе n = 98	Группа сравнения n=10	p
КДР, см	5,2±0,6	4,9 ±1,7	0,01
КСР, см	3,2±0,4	2,9±0,6	0,007
КДО, см ³	126,9±27,3	114,7±15,8	0,01
КСО, см ³	46,0±15,4	35,4±11,3	0,01
ТМЖП, см	1,3±0,2	0,97±0,1	0,03
ТЗСЛЖ, см	1,3±0,1	0,96±0,1	0,03
ФВ %	60,9±6,7	60,6 ±5,2	0,34
ЛП, см	4,1±0,7	2,8±0,7	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	171,1±32,5	98,1±26,3	0,0001
ОТС, см	0,5±0,1	0,36±0,1	0,001
Е, см/с	78,1±22,9	73,2±8,5	0,01
А, см/с	68,1±19,5	49,3±3,0	0,001
Е/А	1,2±0,4	1,4±0,3	0,02

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи между концентрацией РФМК и ТЗСЛЖ ($r=-0,31$, $p=0,07$); концентрацией антитромбина III и ТЗСЛЖ ($r=-0,37$, $p=0,02$). Вместе с тем, отмечена положительная взаимосвязь между агрегацией тромбоцитов и ИММЛЖД ($r=0,45$, $p=0,003$), ИММЛЖД ($r=0,37$, $p=0,01$),

Е/А ($r=0,42$, $p=0,01$). Отмечена взаимосвязь между длительностью тромбинового времени и КДР ($r=-0,3$, $p=0,08$), Е/А ($r=-0,34$, $p=0,03$), ТЗСЛЖ ($r=0,3$, $p=0,07$), величиной пика А ($r=0,3$, $p=0,06$). Выявлена взаимосвязь между концентрацией фактора Виллебранда и АЧТВ ($r=-0,4$, $p=0,007$), АВР ($r=-0,3$, $p=0,05$), РФМК ($r=0,33$, $p=0,02$), ПТВ ($r=0,31$, $p=0,03$), КСР ($r=0,38$, $p=0,03$), величиной ЛП ($r=0,33$, $p=0,05$), ДАД ($R=0,35$, $p=0,05$). Отмечено наличие корреляционных связей между показателем АВР и ОТС ($r=0,34$, $p=0,08$); АЧТВ и ОТС ($r=0,37$, $p=0,01$).

Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние длительности АЧТВ ($R^2=0,46$, $p=0,03$), спонтанной агрегации тромбоцитов ($R^2=0,36$, $p=0,03$) на уровень САД. Многофакторный регрессионный анализ подтвердил независимое влияние уровня фактора Виллебранда на показатели ДАД ($R^2=0,66$; $p=0,0002$).

Выявлено независимое влияние уровня фактора Виллебранда на КСР ($R^2=0,36$, $p=0,03$), ФВ ($R^2=0,4$, $p=0,03$), ИММЛЖД ($R^2=0,4$, $p=0,02$), ИММЛЖД ($R^2=0,4$, $p=0,04$), КСО ($R^2=0,43$, $p=0,009$). Уровень агрегации тромбоцитов оказал влияние на показатели ИММЛЖД ($R^2=0,5$, $p=0,002$), ИММЛЖД ($R^2=0,4$, $p=0,01$) и Е/А ($R^2=0,3$, $p=0,03$). Показатель тромбинового времени оказал независимое влияние на КДО ($R^2=0,24$, $p=0,06$), КДР ($R^2=0,36$, $p=0,05$), величину ЛП ($R^2=0,37$, $p=0,02$). ПТИ оказался независимым фактором, влияющим на величину КСР ($R^2=0,38$, $p=0,03$).

Обсуждение

При изучении показателей гемостаза выявлено, что у больных, получающих терапию гемодиализом, несмотря на нормальные значения рутинных коагуляционных тестов, имеются признаки активации внутрисосудистого свертывания крови. При уремии развивается тромбофилическое состояние, вклад в которое вносят гиперфибриногенемия, снижение концентрации антитромбина III, повышение фактора Виллебранда [4]. Процедуры гемодиализа за счет контактной активации свертывания при взаимодействии потока крови с диализной мембраной, материалом сосудистых протезов и магистралей экстракорпорального контура усиливают тромбогенный потенциал крови [5]. Кроме того, у гемодиализных пациентов, годами получающих гепарин, отмечается истощение в эндотелиальных клетках запасов ингибитора тканевого фактора, подавляющего активность внешнего механизма свертывания крови [6].

Развитие ГЛЖ при почечно-заместительной терапии связывают с влиянием целого ряда факторов, основными из которых являются гемодинамические и нейрогуморальные [7, 8]. Среди первых важное место занимает перегрузка ЛЖ давлением вследствие АГ и перегрузка ЛЖ объемом вследствие анемии, артериовенозной фистулы и увеличения объема циркулирующей крови из-за задержки натрия и воды. Основными нейрогуморальными факторами, ответственными за развитие ГЛЖ, считают активацию ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, вторичный гиперпаратиреоз, воздействие «уремических токсинов», факторов воспаления, концентрация которых повышена у больных на гемодиализе [9].

У пациентов на гемодиализе выявлены тесные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами миокарда и показателями гемостаза. В ходе активации

внутрисосудистого свертывания крови тромбоциты выделяют ряд факторов роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)), стимулирующих митогенные, пролиферативные клеточные процессы с формированием гипертрофии и ремоделирования миокарда [10]. Снижение функции антикоагулянтных компонентов сопровождается нарушениями сосудистого и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза — эндотелиально-тромбоцитарной дисфункцией [11]. Эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция выражается в стойком увеличении концентрации ключевого маркера эндотелиального повреждения — фактора Виллебранда [12]. В патофизиологии, как носитель фактора VIII, фактор Виллебранда может координировать образование фибрина и с помощью тромбоцитов способствовать образованию тромбов на стороне повреждения клеток эндотелия, вызывая ишемические изменения с последующим нарушением систолической функции левого желудочка. Фактор Виллебранда может опосредовать начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелию путем присоединения его к специфическим рецепторам мембран тромбоцитов и образовывать субэндотелиальную соединительную ткань, способствуя повышенной жесткости и массы миокарда за счет периваскулярного фиброза [13, 14].

В ходе корреляционного, многофакторного регрессионного анализа выявлено независимое влияние показателей гемостазиограммы на САД и ДАД. За последние годы появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при артериальной гипертензии, отражающие развитие эндотелиальной дисфункции. Рядом исследователей показано, что уровень фактора Виллебранда был достоверно выше в группе пациентов с артериальной гипертензией и положительно коррелировал с диастолическим артериальным давлением, индексом массы миокарда левого желудочка и ТЗСЛЖ и МЖП [15, 16]. На сегодняшний день изучение системы гемостаза при артериальной гипертензии носит наблюдательно-описательный характер. Сведения о роли отдельных факторов в патогенезе формирования гемостазиологической дисфункции немногочисленны и противоречивы. Теоретические представления о роли артериальной гипертензии в формировании протромботических сдвигов в системе гемостаза находятся на этапе построения гипотез. Есть все основания полагать, что изменения такого рода приводят к дисфункции эндотелия, как сосудодвигательной, так и гемостазиологической, и ускоряют развитие ремоделирования миокарда.

Выводы

1. У больных, получающих лечение программным гемодиализом, имеется активация внутрисосудистого свертывания крови, не выявляемая рутинными коагулологическими исследованиями.

2. У пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе, выявлены изменения структурно-функциональных показателей миокарда: КСР, КДР, КДО, КСО, ЗС, МЖП, ОТС, ЛП, ИММЛЖД, пиков Е, А были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Отношение Е/А в группе контроля оказалось достоверно выше, чем у диализных пациентов.

3. В ходе корреляционного, многофакторного регрессионного анализа выявлено независимое влияние показателей гемостазиограммы на САД и ДАД.

4. У диализных пациентов верифицировано наличие взаимоотношений между структурно-функциональными параметрами миокарда и показателями гемостаза, отражающее параллельность процессов формирования дисфункции сердца и свертывающей системы крови.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг.: отчет по данным регистра Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2005. № 3. С. 204–275.
2. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзигоева М.Ю. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клинич. мед*. 2005. № 2. С. 16–21.
3. Keskin A., Tombuloglu M., Buyukkececi F. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension. *Jpn Heart J*. 1994. № 6. P. 757–763.
4. Sagripanti A., Cupisti A., Baicchi U. et al. Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron*. 1993. № 63. P. 273–278.
5. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксинопрофилактика и терапия. Казань. 2001. С. 3–32.
6. Cella G., Vertolli U., Naso A. et al. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) activity in uremic patients during hemodialysis. *Thromb Res*. 1996. № 81. P. 671–677.
7. Дядык А.И., Канелла Дж., Багрий А.Э. и др. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. *Укр. кардиол. журн*. 2000. № 3. С. 81–87.
8. Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi Trapi- anto. Nephrol Dial Transplant*. 2000. № 15. P. 69–80.
9. Vanholder R., Argiles A., Baurmeister U. et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs*. 2001. № 7. P. 695–725.
10. Gleeup G.V.J., Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients. *Eur J Clin Invest*. 1995. № 4. P. 266–270.
11. Sagripanti A. et al. Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron*. 1993. № 63. P. 273–278.
12. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение. *Клиническая медицина*. 1998. № 11. С. 4–9.
13. Ruggeri Z.M. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in the initiation of platelet adhesion to thrombogenic surfaces. *Thromb. Haemost.* 1995. № 74. P. 460–463.
14. Bardic R., Ruggeri Z.M., Savion N. et al. Platelet aggregation on extracellular matrix: effect of a recombination GPIIb-binding fragment of von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 1993. № 70. P. 522–526.
15. Blann A.D. Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Brit J Biomed Sci*. 1993. № 50. P. 124–134.
16. Taylor W.R. Mechanical deformation of the arterial wall in hypertension: a mechanism for vascular pathology. *Am J Med Sci*. 1998. № 316. P. 156–161.