

© Сусла О.Б., 2011

УДК 616.61-036.12-06:616.133-003.84-02:616-008.841.5

О.Б. СУСЛА

**СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ СОННИХ АРТЕРІЙ  
НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

*O. B. SUSLA*

**STATE OF HAEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CALCIFICATION OF CAROTID ARTERIES  
UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

*Ключові слова: хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, сонні артерії, кальцифікація, гемостаз, тромбоцити, гіперреактивність, оксид азоту.*

*Резюме. В статті приведені дані досліджень показателів судинно-тромбоцитарного і плазменного гемостазу у додіалізних пацієнтів з кальцифікацією сонних артерій. Установлено, що кальцифікація каротидних бляшек на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок поєднується з активацією тромбоцитів, гіперкоагуляцією і одночасною депресією фібринолітичної активності крові, що вказує на протромботичний характер порушеної системи гемостазу, а також на тяжість хронічного ДВС-синдрому. Показано роль тісної зв'язи параметрів гемостазу і оксиду азота в механізмах кальцифікації каротидних судин у додіалізних пацієнтів.*

*Summary. Vascular-thrombocytic and plasmic haemostasis research data in predialysis patients with carotid artery calcification have been presented in the article. It has been established that a carotid plaque calcification under the predialysis stage of chronic kidney disease is combined with the activation of thrombocytes, hypercoagulation, and a simultaneous depression of blood fibrinolytic activity, indicating a prothrombotic character of disorders of haemostasis system, as well as the severity of chronic DIC-syndrome. It has been shown the role of close relationship of haemostasis parameters and nitric oxide in mechanisms of calcification of carotid vessels in predialysis patients.*

**Сусла Олександр Богданович**  
**380352273348;**  
**e-mail: oleksandrusla@rambler.ru**

Вступ. З'ясування патогенетичних основ формування кальцифікації серцево-судинної системи і, зокрема каротидних судин, у хворих на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок (ХХН) є одним із актуальних напрямків сучасної нефрології. Доцільність розробки проблеми кальцифікації сонних артерій (СА) зумовлена тим, що остання у додіалізній популяції зустрічається часто, призводить до стенозування і тромбування екстракраніальних судин, асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком [3, 13, 19]. Згідно з останніми даними [3, 16], в механізмах прогресування атеросклеротичного пошкодження за умов ХХН, особливе значення надається, так званим, нетрадиційним, поєднанням із нирковою недостатністю, факторам ризику, серед яких важливу роль відіграють розлади гемостазу і/чи дисфункція ендотелію. Проте, повідомлення щодо характеру зв'язку кальцифікації СА і гемостазіологічних порушень є поодинокими, стосуються загальної популяції [14] або діалізної стадії хронічної дисфункції нирок [11]. Особливо цікавим, на наш погляд, є дослідження стану судинно-тромбоцитарного і плазматичного гемостазу на додіалізованому етапі ХХН залежно від наявності гіпо- (м'яких) і гіперехогенних (кальцифікованих) каротидних бляшок. Зважаючи на ключову роль судинного ендотелію, зокрема системи оксиду азоту (NO), у стабільності гемоваскулярного гомеостазу [1], доцільним також є вивчення залежності параметрів гемостазу і стану системи NO у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин.

Мета дослідження – визначити роль порушень судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в механізмах кальцифікації СА у хворих із додіалізованими стадіями ХХН та встановити за цих умов взаємозв'язок гемостазіологічних показників із вмістом NO.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 149 (чоловіки/жінки, 69/80; вік,  $(48,5 \pm 13,4)$  років) хворих на додіалізну ХХН I-V стадій, які перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 37,6 %, із хронічним гломерулонефритом – 25,5 %, із діабетичною нефропатією – 18,8 %, із полікістозом нирок – 8,1 %, із гіпертонічною хворобою – 3,4 %, з іншими – 6,7 %. Швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою MDRD [14], в середньому становила  $(49,8 \pm 28,5)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Хворі на ХХН I стадії склали 7,4 %, II стадії – 25,5 %, III стадії – 40,9 %, IV стадії – 19,5 %, V стадії – 6,7 %.

Ультразвукове дуплексне сканування СА з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконане в режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на ультразвуко-

вому сканері «ACUSON SEQUOIA» (США). Візуалізувались загальна сонна артерія, ділянка біфуркації СА, початок (перші 2 см) внутрішньої сонної артерії з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану екстракраніальних судин виконували, застосовуючи стандартизовані підходи, запропоновані в консенсусах (Grant E.G. et al., 2003; Touboul P.J. et al., 2007). Структуру, що виступала у просвіт СА, описували як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50% перевищувала товщину комплексу інтима-медіа сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа-адвентиція до межі інтима-просвіт, була більшою/рівною 1,5 мм. Ехогенність каротидних бляшок (1-4) оцінювали згідно з класифікацією Gray-Weale (Gray-Weale A.C. et al., 1988), в якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка, тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка. У даній роботі каротидні бляшки типу 1 і 2 представлені як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – гіперехогенні бляшки. Залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок було сформовано три групи пацієнтів: 1-ша група – немає бляшок (n=46), 2-га – гіпоехогенні бляшки (n=60), 3-тя – гіперехогенні бляшки (n=43).

Всім хворим 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» (Франція), відсоток спонтанно агрегованих Т (%САТ) (Лапотников В.А. и соавт., 1982), відсоток адгезивних Т (%АТ) (Мищенко В.П. и соавт., 1980); коагуляційний гемостаз – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001), протромбін за А.Д. Quick (Балуда В.П. и соавт., 1980), концентрацію фібриногену (ФГ) гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (Балуда В.П. и соавт., 1980). Фібринолітичну активність (ФА) визначали за методом Е. Kowalski (Меньшиков В.В., 2000), який базується на визначенні часу лізису еуглобулінової фракції плазми крові. Продукцію NO в організмі оцінювали за вмістом його стабільного метаболіту – нітрит-аніону (NO<sub>2</sub>-), який визначали у безбілкових аліквотах плазми крові спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.C. et al., 1982).

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи не-

параметричної статистики – тест Краскела-Уоліса для порівняння показників у трьох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, рангові кореляції Спірмена для встановлення наявності і сили зв'язку між досліджуваними показниками. Статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . При описуванні кількісних ознак було представлено середні значення і їх стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ), якісних – проценти (%).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіперехогенні каротидні бляшки виявлені в 28,9 % пацієнтів, гіпоехогенні – у 40,3 %, відсутність бляшок – у 30,9 %. Застосування методу

Краскела-Уоліса дозволило нам встановити значимі відмінності практично за всіма показниками гемостазиограми, за виключенням Т, у досліджуваних групах пацієнтів (таблиця 1). У хворих із наявністю гіперехогенних каротидних бляшок показники %САТ, %АТ, протромбіну, ФГ, ФА були вищими як відносно хворих без бляшок, так і з гіпоехогенними бляшками, а параметр АЧТЧ – нижчим відповідно. Характерним було те, що пацієнти 2-ї групи мали вищі значення %САТ ( $Z=1,981$ ,  $p=0,048$ ), %АТ ( $Z=1,719$ ,  $p=0,086$ ), ФГ ( $Z=1,735$ ,  $p=0,083$ ) порівняно з хворими 1-ї групи, а пацієнти з кальцифікованими бляшками – нижчі значення Т ( $Z=1,943$ ,  $p=0,052$ ) відносно хворих без бляшок.

Таблиця 1

### Показники гемостазу у додіалізних пацієнтів залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, $M \pm SD$

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=46)	Гіпоехогенні (n=60)	Гіперехогенні (n=43)	
Т, x109/л	190,4±74,1	175,6±70,5	161,2±65,4	0,197
%САТ	13,33±2,99	15,18±4,06*	18,58±7,10 ***##	<0,001
%АТ	33,43±10,00	36,46±10,42	41,27±11,38 ***##	<0,001
АЧТЧ, с	37,44±9,53	34,82±6,96	31,16±6,62 ***##	0,001
Протромбін, %	88,89±8,26	91,12±7,09	94,42±6,62 **#	0,006
ФГ, г/л	4,63±0,94	5,18±1,58	6,15±1,84 ***##	<0,001
ФА, хв	231,1±62,3	242,9±6,78	269,8±45,1 **#	0,008

**Примітка.** \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – Немає бляшок vs. Гіпоехогенні бляшки або Гіперехогенні бляшки; # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$  – Гіпоехогенні бляшки vs. Гіперехогенні бляшки.

Деяке зниження рівня Т периферичної крові у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин можна пояснити як недостатньою їх продукцією, так і підвищеним споживанням [7]. Можливо, на додіалізованому етапі ХХН кальцифікація атеросклеротичних бляшок у СА асоціюється з накопиченням уремічних токсинів і розвитком хронічного ДВЗ-синдрому. Результати досліджень функціонального стану кров'яних пластинок у пацієнтів, які відрізняються ультразвуковою морфологією каротидних бляшок, показали, що у хворих як із гіпо-, так і з гіперехогенними бляшками посилюються процеси їх адгезії і агрегації, причому більшою мірою в останніх. Враховуючи чисельні негативні ефекти гіперреактивності Т (рилізинг-реакція, порушення функцій ендотелію і мікроциркуляції, активація гемостазу), яка виявлялась їх базальною активацією, можна вважати, що у доді-

алізних пацієнтів із кальцифікацією СА активації Т належить самостійна патогенетична роль у розвитку ендovasкулітів і ініціації процесів фіброзоутворення [10]. Гіперреактивність Т, згідно з даними [2], очевидно, зумовлена зниженням активності в останніх апірази і 5'-нуклеотидази, підвищеннямаденозиндезамінази та порушенням утворення аденозину в сироватці крові та печінці за умов гіпергомоцистемії, яка характерна для хронічної дисфункції нирок [18]. Варто відзначити, що САТ поряд з відомими предикторами атеротромбозу, вважається незалежним фактором ризику. Збільшення ступеня агрегації є маркером вираження атеросклеротичного процесу, що підтверджує роль Т в утворенні локальних обструктивних пошкоджень коронарних артерій і гострих коронарних подій [6].

Гіперреактивність кров'яних пластинок призводить до гіперфібриногенемії, яка з одно-

го боку вказує на роль системного запалення в ініціації і прогресуванні кальцифікації каротидних судин, а з іншого – на підвищену тромбогенність крові такої категорії хворих [8]. 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 предиктором ІХС [17]. Взагалі, дослідження плазмового гемостазу визначило гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичного потенціалу у додіалізних хворих із кальцифікацією СА (таблиця 1). Аналізуючи динаміку показників АЧТЧ і протромбіну, логічно вважати, що активація згортання крові у пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин відбувалась як за внутрішнім (більшою мірою), так і за зовнішнім шляхами, причому перший ініціюється контактом крові з субендотелієм, а другий – надходженням у кров тканинного тромбoplastину. Дефіцит фібринолізу у хворих із кальцифікацією каротидних бляшок вказує як на розвиток тромботичних ускладнень, так і на прогресування атеросклерозу [4]. В основі зниження ФА за цих умов, найбільш імовірно, лежить дисбаланс активаторів (тканинний активатор плазміногену, активатор плазміногену урокіназного типу) і інгібіторів фібринолізу (інгібітор активаторів плазміногену першого типу) [9]. Враховуючи тісний зв'язок фібринолітичної та антикоагулянтної систем, можна припустити, що рівень фізіологічного антикоагулянта антитромбіну-III у додіалізних хворих із кальцифікацією СА, також буде зниженим, що, в свою чергу, буде сприяти виникненню тромбозів і розвитку ДВЗ-синдрому. Варто відзначити, що [14] спостерігали зниження активності системи протеїну С за умов стенотичного атеросклеротичного пошкодження СА у хворих із гіперехонними бляшками порівняно з гіпоехонними.

Відомо, що в атерогенезі процеси порушення гемостазу асоційовані з дисфункцією ендотелію [8]. З одного боку, відсутність напрацювань у цьому напрямку з точки зору кальцифікації каротидних судин та продемонстрований нами чіткий зв'язок кальцифікованих каротидних бляшок із параметрами ендотеліальної функції [12] з іншого, спонукало нас до проведення кореляційного аналізу між показниками судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу і плазмовим вмістом  $\text{NO}_2^-$  у додіалізних пацієнтів. Це дозволило глибше зрозуміти механізми кальцифікації атеросклеротичних бляшок у СА та підтвердити регулюючу роль NO у процесах внутрішньосудинного гомеостазу. Так, у групі пацієнтів із гіперехонними бляшками ( $n=43$ ) рівень  $\text{NO}_2^-$  був тісно пов'язаний із %САТ ( $R_s=-0,543$ ,  $p<0,001$ ), %АТ ( $R_s=-0,418$ ,  $p=0,005$ ),

АЧТЧ ( $R_s=0,439$ ,  $p=0,003$ ), протромбіном ( $R_s=-0,317$ ,  $p=0,038$ ), ФГ ( $R_s=-0,505$ ,  $p<0,001$ ) і ФА ( $R_s=-0,402$ ,  $p=0,008$ ). Характерним було те, що вміст  $\text{NO}_2^-$  у плазмі крові хворих 3-ї групи був нижчим як відносно 1-ї ( $0,056\pm 0,016$ ) vs. ( $0,073\pm 0,017$ ) ммоль/л,  $Z=3,810$ ,  $p<0,001$ ), так і 2-ї ( $0,056\pm 0,016$ ) vs. ( $0,067\pm 0,015$ ) ммоль/л,  $Z=2,493$ ,  $p=0,013$ ).

Очевидно, що порушення гемостазу у хворих із кальцифікацією каротидних бляшок на додіалізованому етапі ХХН посилюють зниження тромборезистентності ендотелію, гіперреактивність Т і активність факторів згортання, пригнічення фібринолітичних функцій ендотелію, що у кінцевому підсумку сприяє розвитку атеротромбозу і, відповідно, гострих судинних подій. Дефект гемостазу, в т.ч. через механізми тромбоцитарного варіанту хронічного ДВЗ-синдрому [5], у патогенезі якого певна роль належить дисфункції/пошкодженню ендотелію, а саме порушенню в системі NO, може бути фактором формування кальцифікації СА у додіалізних пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Кальцифікація сонних артерій у хворих із додіалізованими стадіями хронічної хвороби нирок поєднується з суттєвими змінами в судинно-тромбоцитарній та плазмовій ланках гемостазу, що виявляється в активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, гіперкоагуляції та депресії фібринолізу.
2. Кальцифікація каротидних бляшок характеризується зниженим вмістом стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніону в плазмі крові, який, в свою чергу, тісно пов'язаний із параметрами гемостазу.
3. Наявність комплексу порушень системи гемостазу і, зокрема гіперреактивності кров'яних пластинок, націлює на необхідність застосування анти-тромбоцитарної терапії у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин, що й стане предметом наших подальших досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишнева, Г.В. Дужак [и др.] // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 488-499.
2. Заїчко Н.В. Вплив навантаження тіолактоном гомоцистеїну на обмін аденозину у шурів: зв'язок з гіперактивністю тромбоцитів, корекція порушень його обміну вітамінно-мікроелементним комплексом / Н.В. Заїчко // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 59-66.
3. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М.О., Лапчинська І.І., Ташук В.К. та ін.]. – К.: ТОВ «Полиграф-плюс», 2010. – 224 с.



4. 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.
5. Мухаммед Анис Шамех. Корекція імунних і гемостазіологічних порушень у хворих на хронічний червоний вовчак з 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.
6. Нарушения первичного звена гемостаза у больных дилатационной кардиомиопатией / А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская, И.А. Учитель [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 51-56.
7. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного звена системы гемостаза / Н.Т. Ватутин, Е.В. Кетинг, Н.В. Калинин [и др.] // Кровообіг і гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 41-49.
8. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда / Ю.И. Рагино, В.А. Баум, Я.В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 9. – С. 4-8.
9. Особенности функционирования системы фибринолиза у больных диабетической нефропатией / И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 85-87.
10. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е.В. Попов. – М., 2010. – 20 с.
11. Сусла О.Б. Активність плазмової і тромбоцитарної ланок системи гемостазу у хворих із кальцифікацією сонних артерій на програмному гемодіалізі / О.Б. Сусла // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т.9, №. 3.– С. 101-104.
12. Carotid plaque calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / Anatoliy Gozhenko, Oleksandr Susla, Mykola Shved [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2011. – Vol. 4 (Suppl. 2). – F135.
13. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11-16.
14. Coagulation activation and ultrasound characteristics in patients with carotid artery disease / T. Kolbel, I. Concalves, N. Dias [et al.] // Thromb. Res. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 171-177.
15. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 2089-2100.
16. Druke T.B. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / Tilman B. Druke, Ziad A. Massi // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6. – P. 723-735.
17. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population / G. De Luca, M. Verdola, E. Casseti [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 458-463.
18. Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy / A. Mataradzija, H. Resic, S. Rasic [et al.] // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2010. – Vol. 10 (Suppl. 1). – S.44-S50.
19. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 429-438.

Надійшла до редакції 20.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.