

ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗУ І КАЛЬЦИФІКАЦІЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНО ХВОРОБИ НИРОК

ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗУ І КАЛЬЦИФІКАЦІЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНО ХВОРОБИ НИРОК – Вивчено динаміку показників тромбоцитарного і плазматичного гемостазу у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця. Вперше встановлено, що кальциноз клапанного апарату серця на додіалізному етапі хронічно хвороби нирок поєднується з активацією тромбоцитів, гіперкоагуляцією та одночасною депресією фібринолітичної активності крові, що вказує на протромботичний характер порушень системи гемостазу, а також на тяжкість хронічного ДВЗ-синдрому. Зроблено висновок про доцільність застосування антитромбоцитарної терапії у додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією.

ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗА И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК – Изучена динамика показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза у додиализных пациентов с кальцификацией клапанов сердца. Впервые установлено, что кальциноз клапанного аппарата сердца на додиализном этапе хронической болезни почек сочетается с активацией тромбоцитов, гиперкоагуляцией и одновременной депрессией фибринолитической активности крови, что указывает на протромботический характер нарушений системы гемостаза, а также на тяжесть хронического ДВС-синдрома. Сделан вывод о целесообразности применения антитромбоцитарной терапии у додиализных больных с клапанной кальцификацией.

HAEMOSTASIS DEFECT AND CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN PATIENTS UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE – A study has been conducted on dynamics of indices of thrombotic and plasmic haemostasis in predialysis patients with cardiac valve calcification. It has been proved for the first time that a calcinosis of the heart valvular apparatus under the predialysis stage of chronic kidney disease combines 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. A conclusion has been made as to the practicability usage of antithrombotic therapy in predialysis patients with valvular calcification.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, кальцифікація клапанів серця, гемостаз, тромбоцити, гіперреактивність, гіперкоагуляція.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, додиализный этап, кальцификация клапанов сердца, гемостаз, тромбоциты, гиперреактивность, гиперкоагуляция.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, cardiac valve calcification, haemostasis, thrombocytes, hyperreactivity, hypercoagulation.

ВСТУП В останні роки проблема кальцифікації клапанів серця (ККС) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) набуває особливого значення, оскільки зустрічається надто часто [26] та відіграє суттєву роль у формуванні, перебігу серцево-судинно патології і виникненні фатальних подій – розвитку тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [6, 24]. Важливу роль у розвитку і прогресуванні атеросклерозу, відтак – кальцинозу, відіграє система гемостазу, яка забезпечує два основні процеси – тромбозу-

ворення і фібриноліз [2]. Проте повідомлення щодо характеру зв'язку клапанно кальцифікації і гемостазіологічних порушень стосуються загальнопопуляції [22] або діалізного етапу ХХН [18] і є поодинокими. Враховуючи високий ризик тромботичних ускладнень у хворих із додіалізними стадіями ХХН [23], доцільним є вивчення у останніх залежності показників гемостазу та ККС. Тому метою даного дослідження стало визначення ролі порушень тромбоцитарного і плазматичного гемостазу в механізмах кальцинозу клапанного апарату серця у хворих на додіалізному етапі ХХН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження включено 149 (чоловіки/жінки, 69/80; вік – $(48,5 \pm 13,4)$ років (21-74)) хворих із додіалізною ХХН I-V стадій, які знаходились на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільсько університетсько лікарні. Хворих на хронічний пієлонефрит було 37,6 %, хронічний гломерулонефрит – 25,5 %, діабетичну нефропатію – 18,8 %, полікістоз нирок – 8,1 %, на гіпертонічну хворобу – 3,4 %, інші – 6,7 %. Швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою MDRD [21], становила $(49,8 \pm 28,5)$ мл/хв/1,73 м² (4-135). Хворі на ХХН I стадії склали 7,4 %, II стадії – 25,5 %, III стадії – 40,9 %, IV стадії – 19,5 %, V стадії – 6,7 %. Стан мітрального (МК), аортального клапанів (АК) (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця визначали доплер-ЕхоКД дослідженням на ультразвуковій системі "HDI-1500" (США) [3]. Залежно від наявності/відсутності ККС було сформовано дві групи пацієнтів: I група – кальцифікації немає (n=107), II група – кальцифікація є (n=42).

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічно симптоматики, стандартні лабораторні й інструментальні тести. Досліджували наступні показники гемостазу – тромбоцитарний гемостаз – кількість тромбоцитів (Т) за допомогою гематологічного аналізатора "MS4" (Франція), відсоток спонтанно агрегованих Т (%CAT) [9], відсоток адгезивних Т (%AT) [11]; плазматичний гемостаз – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) [1], протромбін за А.І. Quick [8], концентрацію фібриногену (ФГ) гравіметричним методом за Р.А. Рутберг [8]. Фібринолітичну активність (ФА) визначали за методом Е. Kowalski [7], який базується на визначенні часу лізису еуглобулінової фракції плазми крові.

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

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

раметрично статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак були представлені середні значення і х стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних – відсотки (%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ На додіалізному етапі ХХН кальциноз серцевих клапанів виявлено у 28,2 % хворих: ізольований

кальциноз МК – у 5,4 %, АК – у 7,4 %, обох клапанів – у 15,4 %. Дослідженням показників гемостазіограми у групах пацієнтів, які відрізняються за наявністю ККС, встановлено, що у додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією були значимо вищі величини %АТ, %САТ, протромбіну, ФГ, ФА, нижче значення АЧТЧ порівняно з хворими без кальцинозу. Водночас кількість Т у пацієнтів II групи відносно I мала тенденцію до зниження (табл. 1).

Таблиця 1. Показники гемостазу у додіалізних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця

Параметр	Кальцинозу немає, n=107	Кальциноз є, n=42	Z (для U-критерію)	p
Т, $\times 10^9$ /л	183,0 \pm 72,3	158,1 \pm 63,8	Z=1,795	0,073
%САТ	14,26 \pm 3,66	18,98 \pm 7,05	Z=4,309	<0,001
%АТ	35,80 \pm 11,06	39,76 \pm 10,23	Z=2,871	0,004
АЧТЧ, с	35,93 \pm 8,39	31,10 \pm 6,05	Z=3,273	0,001
Протромбін, %	90,53 \pm 7,91	93,56 \pm 6,36	Z=2,602	0,009
ФГ, г/л	5,05 \pm 1,40	5,91 \pm 1,91	Z=2,539	0,011
ФА, хв	238,7 \pm 63,0	268,2 \pm 54,0	Z=2,268	0,023

Деяке зниження рівня Т периферично крові у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією можна пояснити як недостатньою х продукцією, так і підвищеним споживанням [14]. Можливо, на додіалізному етапі ХХН кальциноз серцевих клапанів асоціюється з накопиченням уремічних токсинів і розвитком хронічного ДВЗ-синдрому. Результати досліджень функціонального стану кров'яних пластинок у пацієнтів обох груп показали, що у додіалізних хворих із ККС посилюються процеси х адгезії і агрегації. Враховуючи чисельні негативні ефекти гіперреактивності Т, яка виявлялась х базальною активацією (рилізінг-реакція, порушення функцій ендотелію і мікроциркуляції, активація гемостазу), можна думати, що у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією активації Т належить самостійна патогенетична роль у розвитку ендovasкулітів і ініціації процесів фіброзоутворення [17]. Гіперреактивність кров'яних пластинок, згідно з останніми даними [5], очевидно, зумовлена зниженням активності в останніх апірази і 5'-нуклеотидази, підвищенням аденозиндезамінази та порушенням утворення аденозину в сироватці крові та печінці за умов гіпергомоцистемії, яка характерна для хронічно дисфункції нирок [25]. Варто відзначити, що САТ поряд з відомими предикторами атеротромбозу, вважається незалежним фактором ризику [13]. Збільшення ступеня агрегації є маркером вираження атеросклеротичного процесу, що підтверджує роль Т в утворенні локальних обструктивних пошкоджень коронарних артерій і гострих коронарних подій [4].

Гіперреактивність Т призводить до гіперфібриногенемії, яка з одного боку вказує на роль системного запалення в ініціації і прогресуванні клапанно кальцифікації [20], а з іншого – на підвищену тромбогенність крові такої категорії хворих [13]. 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 незалежним предиктором ІХС [15]. Взагалі, дослідження плазмового гемостазу визначило гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичного потенціалу у додіалізних хворих із ККС на додіалізному етапі ХХН (табл. 1). Аналізуючи динаміку показників АЧТЧ і протромбіну, логічно вважати, що активація згортання крові у додіалізних пацієнтів із кальцинозом серцевих клапанів відбувалась як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхами, причому першій ініціюється контактом крові з субендотелієм, а другий – надходженням у кров тканинної тромбопластину [19]. Дефіцит фібринолізу у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією вказує як на розвиток тромботичних ускладнень, так і на прогресування атеросклерозу [10]. В основі зниження ФА за цих умов, найбільш імовірно, лежить дисбаланс активаторів (тканинний активатор плазміногену, активатор плазміногену урокиназного типу) і інгібіторів фібринолізу (інгібітор активаторів плазміногену першого типу) [16]. Враховуючи тісний зв'язок фібринолітично та антикоагулянтно систем [10], можна припустити, що рівень фізіологічного антикоагулянта антитромбіну-III у додіалізних хворих із ККС, також буде зниженим, що, в свою чергу, буде сприяти виникненню тромбозів і розвитку ДВЗ-синдрому.

Очевидно, що порушення гемостазу у хворих із кальцинозом серцевих клапанів на додіалізному етапі ХХН посилюють зниження тромборезистентності ендотелію, гіперреактивність кров'яних пластинок і активність факторів згортання, пригнічення фібринолітичних функцій ендотелію, що у кінцевому підсумку сприяє розвитку атеротромбозу і, відповідно, гострих серцево-судинних подій. Дефект гемостазу, в т.ч. через механізми тромбоцитарного варіанту хронічного ДВЗ-синдрому [12], може бути фактором формування клапанно кальцифікації у додіалізних пацієнтів.

ВИСНОВКИ 1. Кальцифікація клапанів серця у хворих із додіалізними стадіями хронічно хвороби нирок поєднується з суттєвими змінами в тромбоцитарній та плазмовій ланках гемостазу, що виявляється в активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, гіперкоагуляції та депресії фібринолітичної активності крові.

2. Наявність комплексу порушень системи гемостазу і, зокрема гіперреактивності кров'яних пластинок, націлює на необхідність застосування антитромбоцитарно терапі у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією, що й стане предметом наших подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М. : "Ньюдиамед-АО", 2001. – 296 с.
2. Взаимосвязь между активностью фибринолиза, показателями липидного состава крови и углеводного обмена / Л.А. Ратникова, В.А. Метельская, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2010. – Т.50, № 2. – С. 45-50.
3. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М. : Мед. лит., 2008. – 240 с.
4. Волков В.И. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты / В.И. Волков, О.Е. Запоровальная // Кровообіг і гемостаз. – 2003. – № 1 – С. 18-25.
5. Заїчко Н.В. Вплив навантаження тіолактоном гомоцистеину на обмін аденозину у щурів: зв'язок з гіперактивністю тромбоцитів, корекція порушень його обміну вітамінно-мікроелементним комплексом / Н.В. Заїчко // Укра нський біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 59-66.
6. Кальциноз клапанного апарату серця, ремоделювання лівого шлуночка і стан міокарда у хворих на хронічному гемодіалізі / І.Р. Мисула, М.І. Швед, О.Б. Сусла [та ін.] // Укра нський медичний альманах. – 2009. – Т.12, № 4. – С. 128-131.
7. Клиническая лабораторная аналитика / под ред. В.В. Меньшикова. – Т. 3. – М. : Лабпресс, 2000. – 384 с.
8. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / [В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др.]; под ред. Е.Д. Гольдберга. – Томск, 1980. – 313 с.
9. Лапотников В.А. Возможности метода спонтанной агрегации тромбоцитов / В.А. Лапотников, Л.М. Хараш, А.П. Махнов // Военно-медицинский журнал. – 1982. – № 6. – С. 66-67.
10. Михеева Ю.С. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа / Ю.С. Михеева, А.Ш. Румянцев, А.М. Есяян // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 72-75.
11. Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П. Мищенко, Н.В. Крохмаль, К.А. Надутый // Физиологический журнал. – 1980. – Т. 26, № 2. – С. 282-283.
12. 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.
13. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипопро-теидемии / М.Ю. Жук, В.А. Метельская, Н.В. Перова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 11-17.
14. 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.
15. 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.
16. Особенности функционирования системы фибринолиза у больных диабетической нефропатией / И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 85-87.
17. 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.
18. Сусла О.Б. Особливості судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостаза в осіб із кальцинозом клапанів серця, які знаходяться на хронічному гемодіалізі / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 89-92.
19. Черній В.І. Діагностичне значення змін функції ендотелію у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою / В.І. Черній, Р.І. Чернявський, Г.І. Ермілов // Укра нський журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 32-35.
20. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis / D. Torun, S. Sezer, M. Baltali [et al.] // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 221-226.
21. 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.
22. Impaired fibrinolytic capacity in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation and nonrheumatic atrial fibrillation / E. Atalar, F. Ozmen, I. Haznedaroglu [et al.] // Int. J. Hematol. – 2002. – Vol. 76, № 2. – P. 192-195.
23. Jalal D.I. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease / D.I. Jalal, M. Chonhol, G. Targher // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 34-40.
24. Massive cerebral embolism originated from ruptured infective mitral annular calcification in a chronic hemodialysis patient / J. Nishida, T. Maeda, S. Yuda [et al.] // Echocardiography. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 107-108.
25. 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). – P. 44-50.
26. 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.

Отримано 27.12.10