

© Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.115.08

Ю.С. Михеева, А.Ш. Румянцев, А.М. Есаян

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА СТАДИИ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Yu.S. Mikheeva, A.SH. Rumyantsev, A.M. Essaian

HEMOSTATIC DISTURBANCES IN CHRONIC RENAL FAILURE AT THE PROGRAM HEMODIALYSIS STAGE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, отделение гемодиализа республиканской больницы, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены изменения гемостаза у 61 больного, получающего лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом. У 74% выявлена гиперкоагуляция. Установлено, что основными гемостатическими причинами тромботических осложнений являются снижение уровня антитромбина III ($r=-0,28$, $p<0,05$) и угнетение фибринолиза ($\phi=0,21$, $p=0,02$). Определены негемостатические тромбогенные факторы: синдром повышенной вязкости крови после гемодиализа, состояние иммунного воспаления, артериальная гипотония, ацидоз/алкалоз и формирование первичной артериовенозной фистулы методом «конец артерии – конец вены» ($p<0,05$).

Ключевые слова: гемодиализ, гемостаз, тромбоз, факторы риска.

ABSTRACT

Hemostatic disturbances were studied in 61 patients receiving chronic bicarbonate hemodialysis treatment. Hypercoagulability was revealed in 74%. It was established that the main hemostatic causes of thrombotic complications were low antithrombin III ($r=-0,28$, $p<0,05$) and the inhibition of the fibrinolysis process ($t=0,21$, $p=0,02$). Nonhemostatic thrombogenic factors were determined: blood hyperviscosity syndrome after hemodialysis, immune inflammation, arterial hypotension, acidosis/alkalosis and primary arteriovenous fistula «vein-artery» ($p<0,05$).

Key words: hemodialysis, hemostasis, thrombosis, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых осложнений со стороны сосудистого доступа у больных, получающих программный гемодиализ (ГД), является тромбоз артериовенозной фистулы (АВФ), приводящий к существенному снижению эффективности заместительного лечения [2].

Своевременное исследование гемостаза позволяет выявить нарушения, способствующие тромботическим осложнениям. Наиболее часто у пациентов на ГД выявляется гиперкоагуляция [5, 6], хотя описываются и случаи гипокоагуляции [4]. Однако даже при отсутствии гемостатических изменений патологическое тромбообразование может иметь место у диализных больных [2].

Целью данной работы было изучение нарушений гемостаза у диализных больных и выявление негемостатических факторов риска тромбозов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 61 больной. Средний возраст 43 года (от 21 до 69 лет). М:Ж=25:36. Основной причиной хронической почечной недостаточности

(ХПН) был хронический гломерулонефрит (77%).

Пациенты получали лечение хроническим бикарбонатным ГД на аппаратах «Fresenius 4008S» и «Gambro 200». Средняя продолжительность диализного лечения составляла 48 месяцев (от 3 до 165 месяцев). 47 больных получали ГД 3 раза в неделю, 14 – 2 раза в неделю в связи с проживанием в отдаленных районах Карелии. Продолжительность одного сеанса ГД от 3 до 5 часов.

Всем больным проводилось исследование биохимических параметров и гемограммы до и после ГД. До проведения диализа – анализ кислотно-щелочного состояния, липидного спектра и иммунологического статуса. Иммунологический статус оценивался по уровню лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарному индексу и фагоцитарному числу, иммуноглобулинам IgA, IgM, IgG, циркулирующим иммунным комплексам (ЦИК), соотношению Т-хелперов и Т-супрессоров (ИРИ). Значения ИРИ<1 свидетельствовали о иммунодефиците, а ИРИ>2,5 – о иммунном воспалении. Исследование гемостаза включало количество

Таблица 1

Сравнение ряда показателей между группами больных с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией ($X \pm m$)

Показатель	Гиперкоагуляция N=45	Нормокоагуляция N=12	p <
Возраст	44,64±1,6	34,00±2,07	0,001
Длительность ГД, час в неделю	9,71±0,33	11,54±0,57	0,008
Гемоглобин до ГД	92,27±2,28	106,67±7,74	0,01
Гематокрит до ГД	27,64±0,69	32,08±2,39	0,01
Натрий крови до ГД, ммоль/л	138,87±0,44	136,75±0,63	0,02
Аутокоагуляционный тест, сек	8,62±0,14	9,25±0,18	0,02
Активированное время рекальцификации	74,09±1,95	93,25±6,97	0,0004
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	28,53±0,45	37,75±0,46	0,00001
Протромбиновый индекс, %	96,17±1,94	83,36±3,57	0,003
Иммуноглобулины А	2,99±0,16	2,23±0,2	0,002
Циркулирующие иммунные комплексы	0,099±0,01	0,123±0,011	0,003
Частота тромбозов, %	44	33	>0,05

Таблица 2

Сравнение ряда показателей между группами больных с наличием тромбозов и без тромботических осложнений

Показатель	Без тромбозов, N=35	m	С тромбозами, N=26	m	P
М/Ж	17/18		19/7		0,04
Артериальная гипертензия, нет/есть	1/34		5/21		0,03
Кардиальная патология, нет/есть	27/8		17/9		
КТ/У недельное	2,688	0,0952	2,624	0,1173	
Ультрафильтрация на ГД, л	2,849	0,2127	2,958	0,1975	
Доза гепарина, тысяч Ед	4,957	0,4464	5,923	0,5051	
Гемоглобин после ГД, г/л	105,171	3,2801	115,962	3,6036	0,03
Гематокрит, %	31,657	1,0025	34,923	1,0611	0,03
Натрий крови, ммоль/л	137,257	0,4086	139,269	0,6806	0,009
Альбумин, г/л	34,367	0,6279	32,956	0,6782	
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	32,086	1,1749	33,731	2,8233	
Антитромбин III, %	85,257	2,1402	78,269	2,1842	0,02
Т-лимфоциты	51,182	1,0108	54,478	1,0366	0,03
В-лимфоциты, абс.	0,385	0,0377	0,517	0,0481	0,03
IgM	1,398	0,1510	1,962	0,1912	0,02
ЦИК	0,097	0,0056	0,118	0,0086	0,03

тромбоцитов, аутокоагуляционный тест (АКТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, тромбиновое время, толерантность к гепарину, антитромбин III (АТIII), паракоагуляционные тесты (Я-нафтоловый, этаноловый и протаминсульфатный), хагеманзависимый и эуглобулиновый фибринолиз, активированное время рекальцификации (АВР). Определялись значения С-реактивного белка в мг/л (СРБ), общего белка и альбумина в г/л.

Статистическую обработку проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 61 пациента у 12 показатели гемостаза находились в пределах нормы. У 45 выявлена гиперкоагуляция и только у 4 – гипокоагуляция. Основным показателем, позволяющим дифференцировать эти состояния, было значение АЧТВ.

Тромбоцитопения была зарегистрирована у 12 (20%) обследованных больных в сочетании с тромбоцитопатией. У 4 – гипертромбоцитоз.

Уменьшение АКТ было у 3 больных и во всех случаях сочеталось с уменьшением АЧТВ. Уровень ПТИ менее 80% – у 14 пациентов, более 110% – у 5. Гиперфибриногенемия обнаружена у 51 больного, у остальных 10 фибриноген был в пределах нормы. Уменьшение тромбинового времени у 5, увеличение – у 25. У 20 пациентов выявлено уменьшение толерантности к гепарину при средней дозе гепарина в этой группе за сеанс ГД 5800 Ед. У 19 –

уменьшение АТIII до уровня ниже 75%, причем у 8 значения были менее 70 – 65%. Положительные паракоагуляционные тесты только в 2 случаях. Угнетение фибринолиза у 7 больных.

В связи с малочисленностью группы больных с гипокоагуляцией сравнение основных клинико-лабораторных показателей выполнено между группами с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией (табл. 1).

Как видно из табл., в группе с гиперкоагуляцией больные были старше ($p < 0,001$), имели меньшую продолжительность диализа в неделю ($p < 0,008$), более низкие значения гемоглобина и гематокрита до ГД ($p = 0,01$), больший уровень натрия до ГД ($p = 0,02$) и более высокие значения IgA ($p = 0,002$) при ЦИК ниже, чем в группе пациентов с нормокоагуляцией ($p < 0,003$).

Результаты корреляционного анализа подтверждали зависимость между АЧТВ и возрастом ($\tau=-0,18$, $p<0,05$), значением гемоглобина ($\tau=0,22$, $p<0,01$) и гематокрита ($\tau=0,23$, $p<0,009$) до ГД. Снижение АЧТВ коррелировало с недостаточным «очищением» крови за сеанс ГД по мочевины ($\tau=0,21$, $p<0,01$) и креатинину ($\tau=0,17$, $p<0,05$). При анализе гемататических показателей прямая корреляционная зависимость получена между АЧТВ и АКТ ($\tau=0,39$, $p<0,0001$), АВР ($\tau=0,33$, $p<0,0001$), ПТИ ($\tau=0,18$, $p<0,03$) и толерантностью к гепарину ($\tau=0,37$, $p<0,0001$), а отрицательная – с паракоагуляционными тестами ($\tau=-0,19$, $p<0,02$). Значимой взаимосвязи между АЧТВ и частотой тромбозов не получено.

Установлена достоверная зависимость между фактом наличия тромбозов и снижением АТШ ($r=-0,28$), увеличением уровня гематокрита ($r=0,28$) и натрия ($r=0,33$) после ГД, увеличением ЦИК ($r=0,29$), процентного содержания Т-лимфоцитов ($r=0,29$), абсолютного числа В-лимфоцитов ($r=0,29$) и IgM ($r=0,28$) по результатам канонического анализа ($R=0,62$, $p<0,004$). Множественный пошаговый регрессионный анализ перечисленных показателей выявил основные причины тромбозов: низкий уровень АТШ, увеличение концентрации натрия после ГД и увеличение содержания ЦИК ($R^2=0,31$ $F=7,7$, $p<0,0002$). Сравнение групп пациентов с наличием тромботических осложнений и без тромбозов приводится в табл. 2.

Анализируя группу пациентов с сочетанием гиперкоагуляции и снижением АТШ, выявлена зависимость между АТШ и бикарбонатом крови ($\tau=0,32$, $p=0,033$), уровнем натрия после ГД ($\tau=-0,37$, $p=0,022$). Уменьшение АТШ отмечалось при гиперфосфатемии ($\tau=-0,31$, $p=0,038$), угнетении фибринолиза ($\tau=-0,36$, $p=0,023$) и увеличении уровня лимфоцитов ($\tau=-0,32$, $p=0,047$).

В сочетании с гиперкоагуляцией увеличение индекса ИРИ прямо зависело от возраста ($\tau=0,21$, $p<0,04$), наличия кардиальной патологии ($\tau=0,35$, $p=0,001$), адекватности ГД ($\tau=0,22$, $p<0,04$), уровня общего белка ($\tau=0,33$, $p=0,04$), мочевины до ГД ($\tau=0,35$, $p=0,024$) и общего холестерина ($\tau=0,29$, $p<0,006$).

Повышенный уровень СРБ был связан не с гиперкоагуляционным состоянием ($\tau=-0,2$, $p=0,021$), а с положительными паракоагуляционными тестами ($\tau=0,18$, $p=0,035$), гиперфибриногенемией ($\tau=0,22$, $p=0,012$) и увеличением ЦИК ($\tau=0,22$, $p=0,016$). Кардиальная патология ($\tau=0,24$, $p=0,006$), неадекватный ГД ($\tau=-0,2$, $p<0,05$) и увеличение анионного интервала плазмы (состояние метаболического ацидоза) до ГД ($\tau=0,24$, $p=0,009$) также коррелировало с повышенным уровнем СРБ.

Всем обследованным больным диализное лечение проводилось с использованием АВФ. Факторами риска тромбозов АВФ, потребовавших повторных реконструктивных операций и формирования новых АВФ, оказались женский пол ($\tau=-0,24$, $p=0,005$), артериальная гипотония ($\tau=-0,22$, $p=0,01$), алкалоз до ГД ($\tau=0,22$, $p=0,01$), низкий уровень альбумина ($\tau=-0,18$, $p=0,04$) и АТШ ($\tau=-0,25$, $p=0,005$), угнетение фибринолиза ($\tau=0,21$, $p=0,02$), высокий индекс ИРИ ($\tau=0,18$, $p<0,05$) при увеличении В-лимфоцитов ($\tau=0,21$, $p=0,02$). Наложение первичной фистулы «конец артерии – конец вены» сопровождалось увеличением частоты тромбоза и повторным формированием АВФ ($\tau=0,54$, $p<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения в системе гемостаза выявлены у 80% больных, получавших диализное лечение. Ведущей патологией была гиперкоагуляция (74%), что подтверждается данными литературы [8, 9].

Подробное изучение группы пациентов с гиперкоагуляцией позволило выявить ряд факторов, сопутствующих данному нарушению. Однако не получено достоверных данных, подтверждающих, что сама гиперкоагуляция увеличивает риск развития тромбозов.

Напротив, по результатам нашего исследования, уменьшение содержания АТШ, физиологического антикоагулянта, является важным фактором риска тромбообразования. Его значение менее 75 – 70% формирует резистентность к гепаринотерапии во время процедуры ГД и отражает тяжесть хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1]. Причем сочетание гиперкоагуляции и низкого значения АТШ увеличивает риск образования тромбов. При этом ацидоз, гипернатриемия после ГД и гиперфосфатемия приводят к снижению уровня АТШ.

Вторым, не менее значимым гемостатическим фактором риска тромбозов АВФ, является угнетение фибринолиза [10]. Получена достоверная взаимосвязь между угнетением фибринолиза и уменьшением содержания АТШ.

В развитии синдрома тромбофилии у гемодиализных больных важную роль, по данным нашего исследования, играют не только нарушения в системе гемостаза, но и ряд других не менее значимых факторов. Пациенты, получающие заместительное диализное лечение, относятся к группе риска из-за наличия дополнительных причин повышенного тромбообразования [2].

По нашему материалу, к числу негемостатических факторов тромбогенности относится повы-

шение вязкости крови в конце сеанса диализа (увеличение уровня натрия после ГД и гематокрита). Синдром гипернатриемии достаточно редко встречается в общей клинической практике. При проведении ГД, особенно на фоне значительной ультрафильтрации и вызванных этим судорог, артериальной гипотонии, приходится вводить гипертонический и физиологический растворы натрия хлорида, что может служить ятрогенной причиной гипернатриемии после ГД [3]. Клинически это проявляется неврологической симптоматикой, обусловленной гиперосмолярностью и гипервязкостью крови, вплоть до тромбоза синуса и комы.

Другими негемостатическими факторами тромбогенности являются увеличение Т- и В-лимфоцитов, индекса ИРИ и ЦИК. Данные показатели отражают наличие текущего иммунного воспаления, причиной которого может быть сама хроническая уремия [7]. Иммунные комплексы могут активировать макрофагально-моноцитарный механизм коагуляции, что приводит к усилению выработки тканевого тромбопластина и всех витаминов К-зависимых факторов свертывания. Если рассматривать уремию в качестве причины иммунного воспаления, то ее наличием можно объяснить и увеличение уровня фибриногена крови у 84% гемодиализных пациентов. При сочетании с гиперкоагуляцией состояние иммунного воспаления коррелировало с кардиальной патологией, пожилым возрастом, высокими значениями общего белка, холестерина и мочевины. В то же время установлена зависимость между иммунным воспалением и адекватным ГД. Возможно, факторами, способствующими состоянию иммунного воспаления, является не только сама уремия, но и непосредственно процесс диализа.

Артериальная гипотония и формирование первичной АВФ методом «конец артерии – конец вены» способствовали развитию тромботических осложнений со стороны сосудистого доступа. Поэтому особенностям наложения АВФ и профилактике гипотонии во время процедуры ГД необходимо уделять внимание, чтобы предупредить повторные реконструктивные операции.

Важным моментом является кислотно-щелочное состояние крови. Причем как ацидоз (вследствие снижения уровня АТФ), так и алкалоз до ГД способствуют тромбированию АВФ. Однако в литературе мы не встретили данных о влиянии аци-

доза/алкалоза на повышенное тромбообразование во время диализного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Расстройства гемостаза распространены у больных, получающих лечение хроническим ГД. Наиболее частым нарушением является гиперкоагуляция.

2. Гемостатическими предикторами тромбозов являются уменьшение уровня АТФ и угнетение фибринолиза.

3. Негемостатическими факторами риска повышенного тромбообразования являются синдром повышенной вязкости крови после диализа, состояние иммунного воспаления, артериальная гипотония и формирование первичной АВФ по методике «конец артерии – конец вены».

4. Ацидоз и алкалоз при лечении хроническим ГД увеличивают риск патологического тромбообразования, что требует четкого контроля за кислотно-щелочным состоянием крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. - 528 с.
2. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика и терапия. Пособие для врачей. Ульяновск-Казань: Корпорация технологий продвижения, 2001. - 33 с.
3. Каюков И.Г. Может ли введение изотонического раствора хлорида натрия вызывать гипернатриемию? // Нефрология. - 2002. - Том. 6, № 1. - С. 11-113.
4. Неймарк М.И. Нарушения гемокоагуляции и фибринолиза у больных хронической почечной недостаточностью в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции // Тер. архив. - 1984. - № 7. - С. 48-53.
5. Alwakeel J., Gader A.M., Hurieb S. et al. Coagulation inhibitors and fibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis // Int. Urol. Nephrol. - 1996. - Vol. 28, № 2. - P. 255-261.
6. Ambuhl P.M., Wuthrich R.P., Korte W. et al. Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation // Nephrol. Dial. Transplant. - 1997. - Vol. 12, № 11. - P. 2355-2364.
7. Assouad M., Eknayan G. Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease? // Am. J. Nephrol. - 1998. - Vol. 18, № 3. - P. 175-178.
8. Coli L., Cianciolo G., Feliciangeli G. et al. Anticoagulation and platelet activation in hemodialysis: clinical results with PMMA // Contrib. Nephrol. - 1999. - Vol. 125. - P. 111-119.
9. Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis // Perit. Dial. Int. - 2001. - Vol. 21, № 2. - P. 158-165.
10. Opatrny K.Jr. Hemostasis disorders in chronic renal failure // Kidney Int. Suppl. - 1997. - Vol. 62. - P. S87-S89.

Поступила в редакцию 16.04.2002 г.