

# Нарушение гемостаза у пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью

В.Н. Устимова

## Bleeding disorder in patients suffering from end-stage renal failure

V.N. Ustimova

*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, тромбоциты, болезнь Виллебранда.

### Резюме

#### Нарушение гемостаза у пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью

*В.Н. Устимова*

В настоящее время исследование гемостаза имеет огромное прогностическое значение у пациентов с коморбидной патологией. Данная категория пациентов является группой риска по развитию тромботических и геморрагических осложнений. Предпосылками к развитию коагуляционных нарушений не всегда могут быть предрасполагающие генетические изменения, течение основного заболевания, но и методы его лечения. Подавляющее число больных, получающих лечение гемодиализом, составляет молодая и трудоспособная прослойка населения, что естественным образом приводит к ранней инвалидизации. Пациенты с хронической болезнью почек – это большая группа пациентов не только с исходным первичным заболеванием почек, но и пациенты, у которых почечная недостаточность является осложнением сердечно-сосудистых, онкологических, системных и других заболеваний [1, 2]. Отсутствие статистических данных о наличии геморрагического или тромботического осложнений затрудняет первичную диагностику возможных наследственных форм коагулопатий, а также исключение приобретенных заболеваний гемостаза. Учитывая высокотехнологическую помощь, оказываемую путем гемодиализа, перитонеального диализа или родственной трансплантации почки пациентам и невозможность продолжения жизни без нее, изучение различных форм коагулопатий является одним из актуальных направлений в настоящее время.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, тромбоциты, болезнь Виллебранда.

### Abstract

#### Bleeding disorder in patients suffering from end-stage renal failure

*V.N. Ustimova*

At the present time, research in hemostasis has great prognostic value for patients with comorbid pathology. This category of patients is at risk of developing thrombotic and hemorrhagic complications. Not only predisposing genetic disorders or progress of an underlying disease could be the precondition

factors for development of these disorders, but also treatment methods for such disease. Overwhelming majority of patients receiving hemodialysis consists of young and able-bodied stratum of the population, which naturally leads to early disability of patients [1, 2]. Lack of statistical data on the presence of hemorrhagic or thrombotic complications makes initial diagnosis of possible hereditary bleeding disorders difficult, as well as ruling-out acquired hemostatic disorders. Considering high-tech medical care provided by hemodialysis, peritoneal dialysis or related kidney transplantation patients and inability to continue life without it, study of various forms of bleeding disorders is one of the important directions at the present moment.

Keywords: Chronic renal failure, hemodialysis, hemostasis, platelets, von Willebrand disease.

**П**ациенты с терминальной почечной недостаточностью входят в группу риска по развитию сердечно-сосудистых катастроф. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии 1998-2013 гг., всего в Российской Федерации лечение гемодиализом получают 183,4 человека на 1 млн. населения, с ежегодным приростом до 10%. По-прежнему, превалирует начало лечения гемодиализом в экстренном порядке, когда диагноз хронической болезни почек ставится впервые на терминальной стадии, требующей заместительной почечной терапии [2]. Экстренный ввод в гемодиализ приводит к затруднению обследования пациента на предмет возможных причин тех или иных коагуляционных нарушений. В структуре основных причин по развитию хронической болезни почек лидирующее место занимает хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз и т.д. В структуре первопричин летальности первое место занимают сердечно-сосудистые катастрофы, инфекционно-воспалительные заболевания [3]. По данным некоторых авторов, у каждого второго пациента с терминальной почечной недостаточностью встречается нарушение свертываемости крови. При этом не уточняется, какой именно вид нарушения имеет место быть. Развитие коагулопатии у данной категории пациентов происходит вследствие течения основного заболевания, которое привело к развитию почечной недостаточности и рассматривается в качестве его осложнения. Однако все больший интерес вызывают пациенты со сложно контролируемые кровотечениями, частыми тромботическими эпизодами или сочетанием геморрагического и тромботического синдромов. Частота тромбозов экстракорпорального доступа достигает 50% от общего числа пациентов, что препятствует адекватному проведению гемодиализа, удлиняет сроки госпитализации, осложняет течение основного и сопутствующих заболеваний. Не менее редко проявляет себя и геморрагический синдром длительными кровотечениями из артериовенозной фистулы при ее пункции, желудочно-кишечными кровотечениями, носовыми кровотечениями, маточными кровотечениями, геморрагическим диатезом [4, 5, 6]. Механизм развития тромбогеморрагического синдрома многообразен вследствие влияния многих факторов риска, течения основного заболева-

ния, возраста пациента, лекарственной нагрузки, генетической предрасположенности к развитию коагулопатии. В настоящее время нет точных данных о том, что стандартные методы профилактики и лечения тромбозомболических осложнений значительно снижают риски их развития у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

При анализе течения хронической почечной недостаточности не выделена в отдельную группу частота встречаемости геморрагических и тромботических осложнений. Анализ тромбогеморрагического синдрома проводится опосредованно от течения основного заболевания и рассматривается в качестве осложнения заключительного клинического диагноза. Клиника геморрагического синдрома достаточно разнообразна и может проявляться петехиями, экхимозами, развитием тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, некупируемого кровотечения после пункции сосудистого доступа и т.п. [7, 8]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с хронической болезнью почек имеет место сочетание геморрагического и тромботического синдромов. Основной отличительной чертой пациентов данной группы является наличие нативной артериовенозной фистулы, специального сосудистого доступа, обеспечивающего адекватное проведение процедуры гемодиализа [9]. При невозможности формирования артериовенозной фистулы формируется сосудистый протез; в более сложных клинических случаях рассматривается вопрос о применении перманентного катетера.

Частым осложнением постоянной пункции сосудистого доступа являются аневризмобразование, реже стенозирующий неоинтимальный гиперпластический процесс. Сочетание морфологических изменений сосудистой стенки и постоянного инвазивного вмешательства способствует нарушению работы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Проведение ангиопластики, применение протезирования пораженной области, возможно, снижают риск развития тромбоза артериовенозной фистулы, однако рандомизированные исследования не подтверждают данную теорию. Агрессивное течение гиперплазии неоинтимы, несостоятельность эндотелия в результате повреждения сосуда способствуют локализованному тромбозу экстракорпорального доступа. Возможно, поэтому основной причиной кровотечения и/или тромбообразования при уре-

мии рассматривается дисфункция тромбоцитов, но природа данного явления до сих пор не подтверждена. Коагуляционные нарушения сложны по своей природе, сложность их изучения у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии заключается в постоянном присутствии эндотелиального фактора, использовании экстракорпорального корпуса, диализирующих растворов, изменении механизма связывания тромбоцитов с фактором Виллебранда, нарушении фибринолиза и, безусловно, наличии сопутствующей патологии [7,10,11].

Оценка функциональной способности тромбоцитов до начала диализа, в некоторых исследуемых группах не показывает значимых отклонений, после начала диализа у большинства пациентов отмечалось увеличение агрегации тромбоцитов с ристоцетином в низких дозах, напоминая течение болезни фон Виллебранда 2b [12]. По данным другого исследования, процедура гемодиализа отрицательно влияет на изначально угнетенную функциональную активность тромбоцитов (АДФ – индуцированная агрегация), отмечается повышение количества рецепторов GPIIb, повышение активности фактора Виллебранда, увеличение продуктов ПОЛ [13]. При развитии нарушения деятельности эндотелия усиливается синтез эндотелина – I, происходит его накопление, увеличивается синтез NO, повышается уровень фактора Виллебранда, тромбосана A2, все перечисленное способствует усилению адгезии и агрегации тромбоцитов [14].

Самое высокое содержание фактора фон Виллебранда зафиксировано в субэндотелии, что имеет большое значение, поскольку при повреждении здорового эндотелия должно произойти высвобождение фактора фон Виллебранда и тем самым дать начало адгезии кровяных пластинок. При морфофункциональных нарушениях в структуре эндотелия артериовенозной фистулы возможно снижение фактора фон Виллебранда, и уменьшение количества рецепторов GPIIb, в связи с чем возникает риск кровотечения. Соответствующий опыт был проведен в лаборатории с мышами, у которых при дефиците GPIIb тромбоциты не способны были адгезировать к поврежденному эндотелию [15].

Обследование пациента специфическими гематологическими методами позволит выявить снижение фактора фон Виллебранда, состояние агрегационной функции тромбоцитов. Именно дисфункции тромбоцитов отводится основная роль в механизме развития коагулопатии у пациентов с почечной недостаточностью. Данный механизм проявляется снижением общего содержания GPIIb, увеличением продукции NO, снижением внутриклеточного аденозина дифосфата и серотонина. Такие изменения проявляются спонтанными, массивными кровотечениями различной локализации. Описывается негативное влияние внутривенного введения гепарина на течение коагуляции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, но проявления гипокоагуляции не всегда сопровождаются имею-

щимися изначально явлениями коагулопатии [16].

Считается, что кровотечение при почечной недостаточности носит только приобретенный характер и является дефектом первичного гемостаза. Исследования на сегодняшний день выявили множество дефектов, которые могут лежать в основе геморрагического синдрома у пациентов с почечной недостаточностью, однако единого патогенетического механизма до сих пор нет. Более частым является описание дефекта сцепления тромбоцита с фибриногеном и фактором фон Виллебранда. При хронической почечной недостаточности функция тромбоцитов ухудшается, скорее всего, в результате конформационных изменений и фибрин-лиганд-связывания с дефектным комплексом GPIIb-IIIa. Гемодиализ в свою очередь способствует частичному улучшению коагуляции, вследствие удаления уремических ингибиторов провоцирующих агрегацию тромбоцитов [17].

На активацию тромбоцитов также влияют фрагменты распада фибриногена. Вероятно, эти фрагменты являются токсическими пептидами средних молекул. Исследования показали наличие этих молекул в уремической сыворотке, в сравнении с сывороткой здорового человека. Активируя процессы агрегации тромбоцитов путем связывания фибриногена с GPIIb-IIIa, инициируется кровоостанавливающий эффект. При этом гемодиализ способствует частичному удалению средних молекул. Исследование, направленное на изучение роли гемостатических факторов у пациентов с хронической почечной недостаточностью и эпизодами венозных тромбозов, находящихся на гемодиализе, описало повышение фибриногена, фактора VII, фактора IX, XI и выраженное повышение фактора VIII и фон Виллебранда, проявляющихся прокоагулянтными изменениями по сравнению с группой здоровых лиц [18].

В зарубежных источниках описывают возникновение белых сгустков внутри диализного контура, что является достаточно редким явлением. Такие эпизоды происходили независимо от вида диализной машины, экстракорпорального контура, доз антикоагуляции и вида диализирующих растворов. Авторы подчеркивают, что влияние диализирующих растворов на реологические и коагуляционные процессы возможны, но носят транзитный характер, проявляя себя в интрадиализной тромбоцитопении, и являются следствием методик стерилизации мембран и биохимического взаимодействия между кровью пациента и диализной мембраной, что, в свою очередь, провоцирует дополнительную активацию тромбоцитов. Могут образовываться нейтрофильные, эритроцитарные тромбы во время диализа. При этом реакция на диализирующую мембрану не приводит к увеличению тромботических рисков [19].

Ограниченное использование специфических гематологических методов исследования у данной группы пациентов, отсутствие референтных вели-

чин для лабораторных показателей создают определенные трудности с интерпретацией полученных данных при тщательном гематологическом обследовании. Неправильно собранный анамнез пациента приводит к недооценке тромботических и геморрагических рисков. Нельзя исключать вероятность того, что у многих из таких пациентов может быть ранее не диагностированная, наследственная или приобретенная патология гемостаза.

Учитывая вышеперечисленные факторы, необходимо правильно оценивать тромбгеморрагические риски у каждого пациента с почечной недостаточностью как потенциального претендента на получение лечения заместительной почечной терапией, а при высоких рисках прибегать к более специфическим методам обследования для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

### Литература

1. Н.А. Мужин Понятие о хронической болезни почек // Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] // М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2016. – Режим доступа: <http://nmo.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970437889-0003.html>.
2. Б.Т. Бибков, Н.А. Томилина Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации с 1998-2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества // Журнал Нефрология и диализ. Часть вторая. 2016 г. – Т. 18, № 2. – С. 99-135.
3. Jessica A. Zagory, Paul E. Perkowski, London C. Guidry, Jon V. Schellack. Novel approach to percutaneous thrombolysis in large caliber clotted vascular access using ultrasound-accelerated thrombolysis // J. Vasc Access. 2015. V. 16 (5) – P. 403-406.
4. В.С. Крылов Микрохирургия в России. Опыт 30 лет развития. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 г. – 391 с.
5. В.М. Ермоленко Хронический гемодиализ. – М.: Медицина, 1982 г. – 280 с.
6. E.W. Young, D.M. Dykstra, D.A. Goodkin et al. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int.* 2002; V.61 (6) – P. 2266-2271.
7. Э.Н. Манафов, Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: хирургическая тактика: Автореф. дис. к.м.н. – Москва, 2015 г. – 4 с.
8. Allon M. A Patient with Recurrent Arteriovenous Graft Thrombosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* – 2015 – V.12. – P. 2255-2262.
9. Ассоциация Нефрологов. Российское диализное общество. Столичная ассоциация врачей нефрологов «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемофильтрации» // Клинические рекомендации. Разработчик: 10 марта 2016 г.
10. С.В. Алферов, С.А. Карпов, К.М. Гринева, А.Н. Васильева Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные представления // Нефрология. – 2013. – Т.17, № 6. – С. 56-70.
11. Б.В. Бережанский Инфекции диализных катетеров // Клинико-микробиол. ПИтимикроб. Химиотер. – 2012. – Т.14, № 2. – С. 107-117.
12. Shovalter J., N.D. Nguyen, Baba S., C.H. Lee, Ning J., Klein K., M.A. Wabed, Tholpady A. Platelet aggregometry cannot identify uremic platelet dysfunction in heart failure patients prior to cardiac surgery // *Journal Clinical Laboratory Analysis.* – 2017. – V.31. – P.5.
13. Jay Zeck, Jason Schallheim, Susie Q. Lem, Louis De Palma. Whole Blood Platelet Aggregation and Release Reaction Testing in Uremic Patients // *Jornal BioMed Research International.* – 2013. – P.6.
14. Usha R. Thekkeedath, Thanit Chiranthavath, John K. Leyboldt, Alfred K. Cheung, Syed F. Mohammad. Elevated Fibrinogen Fragment Levels in Uremic Plasma Inhibit Platelet Function and Expression of Glycoprotein IIb-IIIa // *American Journal of Hematology.* – 2006. – V.81. – P. 915-926.
15. De Palma C., Meacci F., Perrotta C. et al. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.* – 2006. – № 1. – P. 99-106.
16. Б.И. Кузник Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010 г. – 832 с.
17. Serpil Muge Deger, Hakan Emmez, Kenan Bahadirli, et al. A spontaneous Spinal Epidural Hematoma in a Hemodialysis Patient: A rare entity // *Inter Med.* – 2009. – V. 48. – P. 2115-2118.
18. M.P. Gavaç, Dobos G., Späth M., Schollmeyer P., H.J. Gurland, S.K. Mijais Impaired Function of platelet membrane Glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease // *J Am Soc Nephrol.* – 1994. – V. 5 (1). – P. 36-46.
19. Gürbey Ocak, Carla Y. Vossen, Willem M. Lijfering, et al. Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function // *Am Heart Association.* – 2013. – V.129 (6). – P. 683-691.