

Нарушения в свертывающей системе крови у больных с хронической болезнью почек

Н.В.Леонтьева

«Северо-Западный Государственный Медицинский Университет
имени И.И.Мечникова

Геморрагические осложнения у больных с хронической почечной недостаточностью. Джован Батиста Морганьи в 1764 году первым обратил внимание на геморрагические осложнения у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). В 1827 году Ричард Брайт также описал кровотечения как одно из главных осложнений уремии. В последующем нарушения системы гемостаза у больных с ХПН нефрологи стали описывать чаще, а с развитием заместительной почечной терапии они стали наблюдаться реже. У пациентов с уремией кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гемоперикард, гемоторакс, субдуральные гематомы встречаются чаще, чем в обычной популяции, и могут быть опасными и даже угрожающими жизни. Пациенты с уремией, требующие инвазивных вмешательств, в том числе, выполнения различных операций и биопсий, находятся в группе риска развития кровотечений.

У больных с терминальной ХБП происходит снижение адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличение количества АТIII и снижение антикоагулянтной активности протейна С. Количество тромбоцитов при уремии чаще сохраняется в пределах нормы, но выявляются признаки тромбоцитопатии. В плотных гранулах содержится меньше АДФ и серотонина, в α -гранулах – меньше β -тромбомодулина. В тромбоцитах снижено образование TrA_2 , а образование и секреция АМФ увеличены. У пациентов с ХБП отмечаются нарушения функции гликопротеиновых рецепторов IIb–IIIa, что проявляется дефектом связывания фибриногена с тромбоцитами. Этот дефект частично обратим при лечении гемодиализом. Описаны также качественные и количественные дефекты гликопротеинов мембран, α -гранул, тромбоспондина. Это может проявляться недостаточной консолидацией тромбоцитарного тромба в зоне сосудистого повреждения.

У больных с ХБП имеется качественный и количественный дефект фактора фон Виллебранда и соответственно это проявляется снижением адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. В крови повышено содержание Pgl_2 . В тромбоцитах и эндотелиоцитах образуется больше NO, вероятно, под влиянием цитокинов, в том числе ФНО- α , и других веществ, образующихся и циркулирующих в крови у этих больных в высокой концентрации.

У больных с уремией выявлено увеличенное содержания Ca^{2+} в тромбоцитах. Причем лечение витамином α -D₃ нормализует уровень тромбоцитарного Ca^{2+} . Избыток Ca^{2+} в тромбоцитах обуславливает их дисфункцию и развитие геморрагических осложнений. Кроме того, увеличение концентрации паратгормона в крови, обусловленное вторичным гиперпаратиреозом при ХБП, проявляется торможением агрегации тромбоцитов.

Развитие геморрагических осложнений у больных ХБП обусловлено самой процедурой гемодиализа. Постоянное взаимодействие крови с чужеродными

поверхностями приводит к хронической активации тромбоцитов и их дисфункции, в том числе к тромбоцитопатии. Кроме того, гепарин, применяемый для системной антикоагуляции во время гемодиализа, также может вызывать активацию тромбоцитов и тромбоцитопению. Во время процедуры гемодиализа, в результате адгезии к диализной мембране, могут активироваться моноциты, что приводит к продукции ими ИЛ-1 и ФНО- α . При прохождении через диализную мембрану уремические токсины, бактериальные токсины могут также стимулировать продукцию ФНО- α моноцитами. Цитокины стимулируют образование NO, который вносит вклад в дисфункцию тромбоцитов и, возможно, играет роль в развитии гипотензии на диализе.

Клинически расстройства тромбоцитарного звена у больных с ХБП чаще всего проявляются экхимозами, сосудистой пурпурой, кровотечениями из носа и мест венопункций. Более серьезные кишечные и внутричерепные кровотечения встречаются гораздо реже. Среди главных причин кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта выделяют пептические язвы, геморрагический эзофагит, телеангиоэктазии желудка. У пациентов с ВИЧ-нефропатией, получающих лечение программным гемодиализом, кровотечения из желудочно-кишечного тракта могут быть связаны с саркомой Капоши, цитомегаловирусным колитом или неходжкинской лимфомой. В настоящее время тампонада сердца, как осложнение геморрагического перикардита, кровотечения в плевральную полость, осложняющее уремический плеврит, часто описываемые на заре становления диализа, наблюдаются крайне редко. У пациентов с гидронефрозом, узелковым периартериитом, спонтанным разрывом почки могут наблюдаться ретроперитонеальные кровотечения.

Лечение

Гемодиализ улучшает функции тромбоцитов и ведет к уменьшению частоты кровотечений. Однако, длительная активация тромбоцитов вследствие взаимодействия крови и чужеродных поверхностей во время диализа, обуславливает "истощение" тромбоцитов и тромбоцитопатию, что может приводить к кровотечениям у диализных больных. Системная антикоагуляция гепарином также является фактором риска геморрагических осложнений.

Альтернативой нефракционированным гепаринам у пациентов с риском кровотечений являются низкомолекулярные гепарины с ММ- 4000-6000 Д. Низкомолекулярные гепарины ингибируют фактор Ха и соответственно снижают риск кровотечений. Это проявляется минимальным удлинением тромбинового времени и АЧТВ. Более длительный период полураспада низкомолекулярных гепаринов позволяет вводить их

однократно в начале диализа. Кроме того, потенциальным преимуществом низкомолекулярных гепаринов является улучшение липидного профиля крови.

Безгепариновый диализ является методом выбора у больных с продолжающимся кровотечением, высоким риском кровотечения, при наличии противопоказаний к применению гепарина, например у больных с ГИТ. При проведении безгепаринового гемодиализа устанавливают высокий кровоток с целью уменьшения тромбообразования диализатора и экстракорпоральных линий. Каждые 30 мин быстро промывают диализатор 100-200 мл физиологического раствора, кратковременно перекрывая линию подачи крови зажимом. По мере необходимости частота промывания увеличивается или уменьшается. Повторное периодическое промывание позволяет контролировать состояние диализатора, при необходимости прервать процедуру и заменить диализатор. При использовании метода безгепаринового диализа полное тромбообразование диализатора встречается примерно в 5% случаев.

Натуральные и синтетические простагландины – Pg I₂, Pg E₂, Pg E₁ – являются потенциальными ингибиторами агрегации тромбоцитов, и их можно применять для антикоагуляции при проведении коротких и длительных процедур гемодиализа. Дозы простагландинов, используемые для этих целей, менее эффективны, чем при обычном применении гепарина. Ограничение использования простагландинов связано с вызываемой ими гипотонией, тошнотой, рвотой, головной болью, тахикардией, болью в груди и животе. Аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, сульфинпразон, дипиридамол не способны поддерживать достаточную антикоагуляцию в экстракорпоральном контуре при изолированном их использовании, а также опасны из-за риска развития желудочно-кишечных кровотечений (Schwab et al, 1999).

Тромботические осложнения у пациентов, получающих заместительную почечную терапию

Одним из тромботических осложнений диализа является тромбоз сосудистого доступа. Стойкое увеличение гематокрита, выше 40 %, увеличивает риск тромбозов (Besarab et al, 1998). Тромбоз сосудистого доступа развивается в результате влияния структурных, гемодинамических и гуморальных факторов: (Del Greco et al. 1989). Около 75% тромбозов сосудистого доступа происходят на фоне стеноза венозного колена фистулы. Кроме того, длительный гемостаз места инъекции после диализа, гиповолемия, гипотония, уменьшение сердечного выброса также вносят вклад в развитие тромбоза сосудистого доступа у диализных больных. По данным Raju (1987), частота тромбозов зависит и от типа сосудистого доступа: тромбозы синтетических протезов наблюдаются чаще тромбозов нативной артериовенозной фистулы.

Терапия тромбозов сложна. При тромбозе доступа применяют технику тромбэктомии, тромболитическую терапию (Vesely et al, 1999). Выбор терапии остаётся за специалистами диализного центра. Однако обязательным считается соблюдение следующих условий: попытка лечения должна быть произведена в течение 48 часов во избежание катетеризации центральной вены для проведения диализа. После удаления тромбов из сосудистого доступа выполняют фистулографию для выявления остаточного стеноза (Beathsrd, 1994). Коррекция остаточного стеноза производится либо с помощью баллонной ангиопластики, либо хирургическим путём.

В связи с тем, что основную роль в образовании тромба играют тромбоциты, оправдано использование антиагрегантов, таких как сульфинпразон, аспирин, дипиридамол (Del Greco et al. 1989). Эти препараты должны использоваться с осторожностью; по данным Livio и соавт.(1986b) применение даже относительно небольших доз аспирина сопровождается увеличением времени кровотечения у больных с ХБП. Адекватная антиагрегантная терапия приводит к уменьшению тромбозов сосудистого доступа примерно на 70% (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994). Ни хирургические вмешательства, ни чрескожные методы с использованием стрептокиназы или урокиназы не дают 100% результатов, но следует предпринимать любые попытки, чтобы спасти сосудистый доступ (Oakes et al, 1997).

Роль тромбоцитов в поддержании реологических свойств крови вне процесса тромбообразования ничтожна мала из-за их малых размеров и высокой деформируемости в потоке крови. Известно, что основную роль в поддержании текучести крови выполняют эритроциты.

Из вышеизложенного следует, что особенности функции тромбоцитов имеют определенное значение в вязкостных характеристиках крови в условиях патологии. Движение крови может вызывать активацию тромбоцитов и повышать скорость их адгезии и агрегации перед началом и в процессе коагуляции.

Тромбоциты чрезвычайно чувствительны к изменению химического состава крови и механическим воздействиям. При нарушениях липидного обмена в мембранах тромбоцитов, также как и в эритроцитах, параллельно с накоплением незатерифицированного холестерина изменяется состав фосфолипидов. В них накапливается сфингомиелин. Модификация фосфолипидной структуры липидного бислоя мембран сопровождается изменением активности транспортных систем мембран тромбоцитов и их функциональной активности. При атеросклерозе в тромбоцитах происходит накопление ионов Ca²⁺. Параллельно изменению структуры мембран снижается активность Ca²⁺-АТФазы, обеспечивающей поддержание внутриклеточного кальциевого гомеостаза. Накопление Ca²⁺ в тромбоцитах повышает их чувствительность к индукторам агрегации. Количество внутриклеточного Ca²⁺ прямо коррелирует с количеством циркулирующих в кровотоке тромбоцитарных агрегатов. При гиперлиппротеинемии плотность α -адренорецепторов в мембране тромбоцитов существенно увеличена, благодаря чему тромбоциты обладают повышенной чувствительностью к адреналину и их агрегационная активность повышается.

Таким образом, благодаря гемостатическим реакциям тромбоцитов их участие в свертывании крови и поддержании ее реологических свойств представляется многоплановым процессом. Тромбоциты обеспечивают активность тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза. Наличие многочисленных рецепторных структур на плазматической мембране и экспозиция на ней коагуляционно активных фосфолипидов обеспечивает в зоне повреждения взаимодействие активированных тромбоцитов с сосудистой стенкой и между собой, что приводит к образованию тромбоцитарного тромба. Одновременно тромбоциты являются поверхностью, на которой происходит сборка, концентрация, активация каскада свертывания.

Литература

1. Бломбек М. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению. Медицинская литература. 2014. 208 с.
2. Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Сумароков А. Б., Широков Е. А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Студия Колор-Бонс. 2018. 102 с.
3. Давыдкин И. Л., Момот А. П., Зозуля Н.И, Ройтман Е.В. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. 484с.
4. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. М., ГЕОТАР-Медиа. 2011. 283 с.
5. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. Изд. Практическая медицина. 2014. 233 с.
6. Пустовалова Л.Н. О чем говорят анализы? Клинико-лабораторная диагностика в нефрологии. Изд. Феникс. 2016. 78 с.
7. Ройтман Е.В., Н. Ю. Левшин. Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы. 2016. 112 с.
8. Стуклов Н.И. Физиология и патология системы гемостаза. ГЭОТАР-Медиа. 2016. 112 с.
9. Синьков С.В., Заболотских И.В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. Изд. Практическая медицина. 2017. 336 с