

Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом

Н.А. Воскресенская^{1,2}, Г.М. Орлова¹, Н.Н. Лужнова², Е.О. Андреева²

¹ ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, Россия

Vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism

N.A. Voskresenskaya^{1,2}, G.M. Orlova¹, N.N. Luzhnova^{1,2}, E.O. Andreeva²

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya Str. 664003 Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Ubileyniy microrayon, 664079 Irkutsk, Russian Federation

Ключевые слова: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, вторичный гиперпаратиреоз, диализная терапия

Резюме

Цель исследования: изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом.

Материал и методы: оценка гемостаза проведена у 76 диализных пациентов. Определялось количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с адреналином и с АДФ, содержание и активность фактора Виллебранда, а также скрининговые показатели плазменного звена гемостаза, показатели активации свертывания крови, уровни физиологических антикоагулянтов, показатели фибринолиза.

Результаты: выявлено снижение показателей агрегации тромбоцитов с АДФ. Корреляционный анализ показал сильную обратную связь между уровнем паратиреоидного гормона и содержанием фактора Виллебранда у больных со вторичным гиперпаратиреозом, получающих диализную терапию более 36 месяцев: $r=-0,7$, $p=0,04$. Выявлен более низкий уровень D-димера у больных с гиперпаратиреозом по сравнению с пациентами с уровнем паратиреоидного гормона в крови ниже 300 пкг/мл.

Вторичный гиперпаратиреоз, вероятно, ассоциируется со снижением роли сосудисто-тромбоцитарного звена в осуществлении гемостаза у диализных больных с большой длительностью диализной терапии, а также с гипокоагуляцией.

Abstract

Objective: the aim of the work was to study the status of vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism.

Material and methods: the hemostasis status was estimated in 76 dialysis patients. The following parameters were accessed: the quantity of blood thrombocytes, thrombocyte aggregation with adrenaline and ADP, concentration and activity of the Villebrand factor, blood coagulation characteristics, concentrations of physiological anticoagulants and fibrinolysis level.

Results: the reduction of thrombocytes aggregation with ADP data was pronounced. Strong reciprocal correlation was found between the levels of parathyroid hormone and of Villebrand factor in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis therapy for more than 36 months: $r=-0.7$, $p=0.04$. In dialysis patients with uremic hyperparathyroidism the level of D-dimer was lower than in patients with normal parathyroid hormone. Secondary hyperparathyroidism must be associated with reduced role of vascular-platelet of hemostasis in dialysis patients with longer dialysis therapy and with hypocoagulation too.

Key words: vascular-platelet hemostasis, blood coagulation, secondary hyperparathyroidism, dialysis therapy

Адрес для переписки: Галина Михайловна Орлова
Тел.: 8 914 870-25-39 E-mail: vicgal@yandex.ru

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – частое осложнение уремии. Его развитие ассоциировано со множеством факторов, главными из которых являются гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит активного витамина D, свойственные почечной недостаточности. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, гиперпаратиреоз регистрируется у 38,3–66,2% диализных пациентов [1]. В иркутской нефрологической клинике гиперпаратиреоз обнаружен у половины диализных пациентов [6].

Нарушения гемостаза также нередко возникают у больных с терминальной почечной недостаточностью. У диализных пациентов наиболее часто встречаются тромбозы сосудистого доступа – нативной артериовенозной фистулы, сосудистого протеза [7]. О характере и патогенезе этих нарушений приводятся противоречивые данные. По мнению, Sagripanti A et al., 1993, формируется тромбофилическое состояние, проявлениями которого являются гиперфибриногенемия, гипергомоцистенемия, уменьшение уровня антитромбина-3, снижение активности протеина С и увеличение содержания в крови больных фактора фон Виллебранда [9]. Регулярная диализная терапия вносит дополнительный протромбогенный стимул в связи с постоянным контактом крови с диализными поверхностями, частой пункцией сосудов, травматизацией форменных элементов крови и др. Обсуждается развитие в ответ на постоянное применение гепарина эндотелиального истощения, являющегося причиной уменьшения высвобождения тканевого фактора TFPI, подавляющего активность внешнего механизма коагуляции. В связи с этим обнаружены позитивные эффекты низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином [3]. Высказывается мнение о формировании у диализных пациентов синдрома внутрисосудистого диссеминированного свертывания [5].

В литературе сообщается об единичных исследованиях о связи ГПТ и нарушений гемостаза. Так, по данным Remuzzi G et. al. (1981), увеличение концентрации паратиреоидного гормона в крови, обусловленное вторичным гиперпаратиреозом при уремии, приводит к торможению агрегации тромбоцитов *in vitro*, что может играть роль в патогенезе кровотечений, однако доминирующая роль паратиреоидного гормона (ПТГ) не доказана [8]. Vigano`G et. al. (1989) не нашли корреляции между временем кровотечения и концентрацией интактного ПТГ и его фрагментов в крови пациентов, находящихся на программном гемодиализе [10].

В связи с малочисленностью исследований, посвященных связи ГПТ и нарушений гемостаза, противоречивостью их результатов, изучение системы гемостаза у диализных больных с ГПТ представляется весьма актуальным. Анализ результатов исследований

о различных эффектах паратиреоидного гормона позволил предположить, что ПТГ, способствуя увеличению внутриклеточного кальция, кальцификации сосудов, дисфункции эндотелия, нарушает и механизмы гемостаза у больных с вторичным ГПТ. Оценка состояния гемостаза у большого количества диализных пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, позволит расширить представления о плеiotропных эффектах ПТГ, разработать дифференцированное лечение нарушений гемостаза у этой категории больных.

Цель исследования: изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

Материал и методы исследования: в исследование включено 76 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Иркутской областной клинической больнице. Мужчин 46 (60,5%). Медиана возраста в общей группе пациентов 49 [35;59,5] лет. Возрастных различий между мужчинами и женщинами не выявлено, $p=0,1$.

Диагноз ГПТ устанавливался в соответствии с критериями K-DOQI, 2003. Интактный ПТГ определялся электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Элексис 2010 (фирма Roche, Швейцария). Целевым уровнем паратиреоидного гормона в крови считали 150–300 пг/мл. Уровень ПТГ выше 300 пг/мл рассматривался как критерий гиперпаратиреоза.

В исследуемой группе ГПТ определен у 46 (60,5%) больных (группа ГПТ+), у остальных 30 (39,5%) больных ПТГ был в пределах целевого диапазона (группа ГПТ-). Медиана ПТГ в группе ГПТ+ 546 [404;914] пг/мл, в группе ГПТ – 142,8 [72,6;213,4] пг/мл. Существенных различий в половозрастной структуре между группами не обнаружено. Установить продолжительность вторичного ГПТ у некоторых пациентов, в основном, с большой длительностью диализной терапии, не удалось, так как первое определение ПТГ было произведено через 6–24 месяцев от начала регулярного гемодиализа, и функция паращитовидных желез в более ранний период почечной недостаточности неизвестна.

Структура почечной патологии – причины хронической почечной недостаточности (ХПН), следующая: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутоиммунно-доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло-интерстициальные нефропатии – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития почек и мочевых путей – 9 (11,8%), сосудистая (ишемическая) нефропатия – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) пациентов. Различий в структуре причин ХПН между группами ГПТ+ и ГПТ- не обнаружено.

Всем пациентам гемодиализ проводился 3 раза в неделю по 4 часа. Продолжительность диализной терапии в общей группе больных – от 1 до 234 месяцев,

медиана 22,5 [8;61] месяцев. Продолжительность диализной терапии у больных с ГПТ больше, чем у больных с нормальным уровнем ПТТ: 36 [3;92] против 11,5 [5;35] месяцев, $p=0,001$. Для оценки динамики изменений гемостаза пациенты были распределены по длительности диализной терапии на 3 подгруппы: с длительностью 1-12 месяцев – 26, в том числе 10 пациентов с ГПТ; 12-36 месяцев – 20 пациентов, в том числе 13 пациентов с ГПТ; больше 36 месяцев – 30, в том числе 23 пациентов с ГПТ.

В качестве антикоагулянта во время процедуры гемодиализа у 54 (71,1%) больных использовался нефракционированный гепарин, у 22 (28,9%) больных – низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция). Различия между долями больных, получающих низкомолекулярные гепарины, в сравниваемых группах (ГПТ+ и ГПТ-) не существенны, $p>0,05$. Пациенты не получали варфарин и непрямые антикоагулянты.

Медикаментозная терапия («Терапия сопровождения») не имела существенных различий в группах больных ГПТ+ и ГПТ- и включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропоэз-стимулирующие средства и др. Пациенты не принимали препараты с антиагрегантным действием в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Пациенты не получали терапию вторичного ГПТ во время исследования.

Существенных различий между группами ГПТ+ и ГПТ- по частоте тромбозов и геморрагий, зарегистрированных до включения пациентов в исследование, не выявлено. Так, тромбозы зарегистрированы у 13 (28,3%) пациентов с гиперпаратиреозом (тромбозы артерио-венозной фистулы) и у 12 (40%) пациентов без гиперпаратиреоза (у 11 пациентов – тромбозы артерио-венозной фистулы и у одного пациента – ишемический тромбоэмболический инсульт). Геморрагии различной локализации выявлены у 5 (10,9%) пациентов из группы ГПТ+ и у 4 (13,3%) пациентов из группы ГПТ-, p во всех случаях $>0,05$.

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза производилась с использованием следующих методов: электронно-автоматический метод подсчета тромбоцитов крови, исследование агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, адреналин) методом Габбасова З.А. и соавт., основанном на анализе флюктуаций светопропускания образца обогащенной тромбоцитами плазмы с добавлением индукторов, на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA230 «Биола» (г. Москва). Определение концентрации и активности фактора Виллебранда оценивали по методике Баркагана З.С., Момота А.П. на автоматическом коагулометре BCT (Behring Coagulation Timer «DADE BEHRING», Германия-США).

Оценка коагуляционного звена гемостаза производилась с использованием следующих методов: определение активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена – клоттинговым методом на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; XII фактор свертывания крови – клоттинговым методом на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro /Instrumental Laboratories, США; расчет международного нормализованного отношения (МНО) производился на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме с использованием характеристики реагента – международного индекса чувствительности МИЧ на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение активности антитромбина III (АТ III), активности протеина С, активности плазминогена – хромогенным методом на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение протеина S, Д-димера – методом латексной агглютинации на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определялся посредством агглютинации, ручным методом.

Статистический анализ осуществлен с использованием пакета программ Statistica 6,0. Характер распределения признака оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Распределение отличалось от нормального во всех случаях, поэтому сравнение признаков осуществлялось методом Манна-Уитни. Для оценки связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Тенденция к значимости различий констатировалась при $0,1\geq p>0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Уровень тромбоцитов крови, показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и с адреналином, а также содержание и активность фактора Виллебранда у больных групп ГПТ+ и ГПТ- указаны в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, количество тромбоцитов в крови у диализных пациентов соответствует норме. Агрегация тромбоцитов с АДФ у 10 (13,2%) пациентов в норме, у 39 (51,3%) пациентов определяется гипоагрегация, у 27 (35,5%) – гиперагрегация. Агрегация тромбоцитов с адреналином у 9 (11,9%) пациентов в норме, у 33 (43,4%) пациентов снижена, у 34 (44,7%) – повышена. Медиана агрегации тромбоцитов с адреналином в группах ГПТ+ и ГПТ- не отклонена от референсных значений. А средние показатели агрегации тромбоцитов с АДФ в обеих группах снижены. Сравнение тромбоцитарных показателей у больных групп ГПТ+ и ГПТ- не выявило значимых различий.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных групп ГПТ+ и ГПТ-

Показатель, ед. изм. (референсные значения)	ГПТ+ N=46	ГПТ- N=30	p
Тромбоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ (150-400)	204 [168; 248]	212 [166; 244]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек (30-62)	58,9 [43,1; 80,1]	62,7 [41,3; 84]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, сек (81-102)	59,1 [36,4; 75,4]	57,2 [43,8; 85,3]	>0,05
Содержание ф. Виллебранда, % (50-150)	195,5 [155; 246]	168 [147,5; 223]	>0,05
Активность ф. Виллебранда, % (58-166)	150 [125; 196]	145,5 [126; 168]	>0,05

Содержание фактора Виллебранда в крови диализных больных повышено, однако активность этого фактора в пределах нормы. Фактор Виллебранда продуцируется эндотелием сосудистой стенки. Повреждение эндотелия приводит к увеличению содержания фактора Виллебранда – маркера эндотелиальной дисфункции. Терминальная почечная недостаточность сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Регулярный гемодиализ за счет многократных пункций сосудов, длительного контакта крови с диализной мембраной, с поверхностью диализных магистралей также вносит свой вклад в повреждение эндотелия. Можно предположить, что повышение содержания фактора Виллебранда обусловлено дисфункцией эндотелия, свойственной диализной стадии хронической почечной недостаточности. Косвенно предположение о влиянии процедур гемодиализа на уровень фактора подтверждается повышением содержания фактора Виллебранда по мере увеличения продолжительности диализной терапии. Так, у пациентов, лечатся регулярным гемодиализом в течение 12 месяцев, содержание фактора Виллебранда ниже, чем у пациентов с длительностью диализной терапии более 36 месяцев: 179 [145; 228] против 242 [254; 301]%, но статистически не значимо, $p=0,3$. Содержание фактора Виллебранда в сравниваемых группах больных ГПТ+ и ГПТ- не различается.

Несмотря на повышение содержания фактора Виллебранда в крови, активность этого фактора, участвующего в формировании коагуляционного эффекта фактора VIII и в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, не отличается от нормы. Сохранение нормальной активности фактора Виллебранда поддерживает адекватную агрегацию тромбоцитов. Активность фактора Виллебранда в сравниваемых группах больных также не различается.

Анализ сосудисто-тромбоцитарных факторов у больных с ГПТ, распределенных по длительности диализотерапии не выявил существенных изменений количества тромбоцитов, показателей агрегации

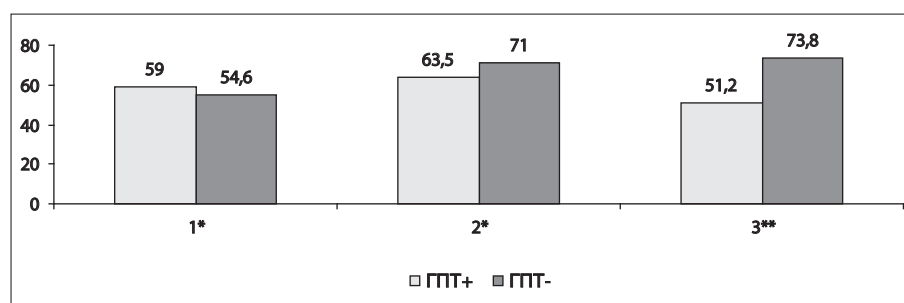


Рис. 1. Показатели агрегации тромбоцитов с АДФ у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с продолжительностью диализной терапии 1-12 мес (1), 13-36 мес (2) и больше 36 мес (3).

Примечание: n=26, в т.ч. 10 с ГПТ (1); 20, в том числе 13 с ГПТ (2); 30, в том числе 23 с ГПТ (3); * – $p>0,1$, ** – $p=0,08$

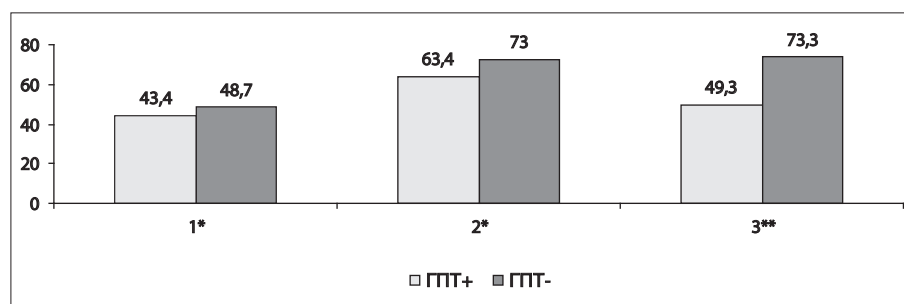


Рис. 2. Показатели агрегации тромбоцитов с адреналином у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с продолжительностью диализной терапии 1-12 мес (1), 13-36 мес (2) и больше 36 мес (3).

Примечание: n=26, в т.ч. 10 с ГПТ (1); 20, в том числе 13 с ГПТ (2); 30, в том числе 23 с ГПТ (3); * – $p>0,1$, ** – $p=0,08$

тромбоцитов, а также содержания и активности фактора Виллебранда. Сравнение с группой ГПТ- демонстрирует тенденцию к более низким показателям агрегации тромбоцитов у больных с гиперпаратиреозом, см. рис. 1 и 2. Создается впечатление об увеличении агрегационной способности тромбоцитов через 1 год диализа и некотором ослаблении их активности спустя 3 лет диализотерапии.

Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между уровнем ППТ и содержанием фактора Виллебранда у больных с ГПТ, получающих диализную терапию в течение длительного времени (более 36 месяцев): $r=-0,7$, $p=0,04$. Важно отметить, что связи между длительностью диализной терапии и фактором Виллебранда не обнаружено как в общей группе больных ($r=-0,101$, $p=0,57$), так и в группах с различной продолжительностью диализной терапии ($r=-0,12$, $r=-0,18$, $r=-0,28$, $p>0,05$).

2. Состояние коагуляционного гемостаза. Результаты изучения параметров коагуляционного гемостаза и фибринолиза представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у диализных пациентов первая фаза плазменного гемостаза – образования протромбиназы – не нарушена. Незначительное удлинение АПТВ, вероятно, является следствием введения гепарина во время процедур гемодиализа и характеризует состояние хронической гипокоагуляции.

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую связь между ППТ и фактором XII: $r=0,36$, $p=0,03$. Подобный результат получен и при анализе связи между длительностью диализной терапии и фактором XII: $r=0,42$, $p=0,02$. Установление этой связи, вероятно, свидетельствует о постоянной активности фактора XII – инициатора внутрисосудистой коагуляции и в тоже время активатора фибринолиза – у диализных пациентов.

Во второй фазе плазменного гемостаза у пациентов с уремией также обнаруживаются нарушения, о чем свидетельствует удлинение ПТВ, вызванное регулярным применением гепаринотерапии.

Показателями третьей фазы – образования фибрина – являются содержание фибриногена и тромбиновое время. Тромбиновое время определяется в рамках референсных значений. А содержание фибриногена повышено и свидетельствует гиперкоагуляции. Возможно, это объясняется развитием при терминальной почечной недостаточности хронической формы ДВС-синдрома. Кроме того, концентрация фибриногена в крови может повышаться при хроническом воспалении, что не противоречит современным представлениям о терминальной почечной недостаточности как системном воспалении [2]. С расширением пула фибриногена сопряжено, вероятно, и значительное увеличение РФМК в плазме диализных больных.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей коагуляционного гемостаза у больных групп ГПТ+ и ГПТ-

Показатель, ед. изм. (референсные значения)	ГПТ+ N=46	ГПТ- N=30	<i>p</i>
ПТВ, сек (10-15)	97,5 [91;103]	96 [85;103]	>0,05
ТВ, сек (16-21)	18,2 [17,4;19,2]	18,6 [16,4;20,1]	>0,05
АПТВ, сек (27,5-34,3)	38,3 [34,1;41,1]	37,8 [32,4;41,3]	>0,05
МНО (0,9-1,2)	1,06 [1,01;1,11]	1,09 [1,0;1,12]	>0,05
АТ III, % (75-125)	101 [95;104]	101 [89;106]	>0,05
ф. XII, % (65-150)	98 [77;148]	115 [97; 147]	>0,05
Активность протенина С, % (70-140)	96 [83;107]	102 [85;122]	>0,05
Активность протенина S, % (65-140)	116 [101;137]	101 [81;121]	>0,05
Активность плазминогена, % (75-150)	106,5 [96;122]	111 [97;117]	>0,05
Фибриноген, г/л	4,6 [4,0;5,5]	4,9 [4,1;5,85]	>0,05
РФМК, мг/дл (0-3,5)	14 [11;21]	14 [11;21]	>0,05
D-димер, мкг/мл (менее 0,5)	0,63 [0,31;1,22]	1,5 [0,65;2,85]	0,007

Существенных изменений содержания естественных антикоагулянтов – АТ III, протейна С и его кофактора – протейна S – не выявлено.

Увеличение тканевого активатора плазминогена демонстрирует высокую активность внешнего механизма фибринолиза. Корреляционный анализ выявляет умеренную прямую связь между активностью плазминогена и ППТ ($r=0,34$, $p=0,02$) и длительностью диализотерапии ($r=0,43$, $p=0,02$).

Д-димер определяется в крови диализных пациентов в повышенных количествах. Повышенное содержание Д-димера отражает как образование фибрина, так и его лизис. Повышение Д-димера в крови определяется при возникновении тромбозов, и по сути, Д-димер является в первую очередь маркером гиперактивации свертывания крови.

Корреляционный анализ не выявил связи показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза с ППТ, с длительностью диализотерапии, за исключением указанных выше (фактор XII, активность плазминогена). В связи с обнаружением корреляции фактора XII и активности плазминогена с длительностью диализотерапии связь этих показателей с ППТ не может рассматриваться как специфическая характеристика гиперпаратиреоза у диализных больных.

Таким образом, анализ основных показателей коагуляционного гемостаза выявил сложные и разнонаправленные нарушения свертывания крови у диализных пациентов. Это объясняется существованием множества факторов, по-разному влияющих на механизмы свертывания крови у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих регулярную диализотерапию. Можно предположить, что факторы, свойственные уремии, а также факторы, связанные с процедурой гемодиализа, активируют как протромбогенные процессы, так и антикоагуляцию. У большинства больных эти противоположные процессы находятся в сбалансированном состоянии, и лишь у небольшой группы больных дисбаланс свертывания и антисвертывания приводит к осложнениям: тромбозам или геморрагиям. Очевидно, что для прогноза тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Пациенты с гиперпаратиреозом существенно отличаются от пациентов с нормальным уровнем паратиреоидного гормона по уровню Д-димера (см. таблицу 2). У пациентов с ГПТ определяется более низкий уровень Д-димера по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ППТ в крови, $p=0,007$. Обращают на себя внимание более высокие показатели Д-димера у больных с ГПТ, получающих диализотерапию в течение первого года, по сравнению с больными, находящимися на регулярном гемодиализе больше 3 лет: $1,12$ [0,13;1,7] против $0,53$ [0,28;1,12] соответственно, $p=0,036$. Наши данные косвенно подтверждают результаты исследования Г.В. Котляровой (2011) о том, что больные

с более коротким сроком пребывания на гемодиализе имеют высокую активность свертывающей системы крови, нежели больные с более длительными сроками диализотерапии [4].

Необходимо отметить, что существенные различия уровня Д-димера в группах ГПТ+ и ГПТ- обнаруживаются лишь у пациентов с длительностью диализотерапии больше 3 лет. Пациенты, получающие гемодиализ в течение 1 года, характеризуются повышенным уровнем Д-димера вне зависимости от уровня ППТ крови: $1,12$ [0,13;1,7] в группе ГПТ+ против $1,29$ [0,95;1,88] в группе ГПТ-, $p>0,05$. А у больных с длительностью регулярного гемодиализа больше 3 лет обнаруживаются существенные различия: $0,53$ [0,28;1,12] в группе ГПТ+ против $1,29$ [0,4;2,85] в группе ГПТ-, $p=0,01$. Связь уровня Д-димера с ППТ крови ранее не изучалась. Анализ полученных результатов позволяет предположить, что пациентам с ГПТ, длительно получающих диализотерапию, в большей степени свойственна гипокоагуляция, нежели склонность к тромбозам.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило предположить, что вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется со снижением роли сосудисто-тромбоцитарного звена в осуществлении гемостаза, с гипокоагуляционными сдвигами у диализных больных, особенно при большой длительности диализотерапии.

Раскрытие интересов: никто из авторов не имеет конфликта интересов

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилиа Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть 1. Нефрология и диализ. 2014. 16 (1): 81-85.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. Nephrology and dialysis, 2014 Year; 16(1): 11-127
2. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008. 10(3-4): 248-253.
Gusev E.Yu., Solomatina L.V., Zhuravlyova Yu.A. et al. Systemic inflammatory reaction in ESRD patients. Nephrology and dialysis, 2008 Year; 10(3,4): 248-253
3. Козловская Н.А., Котлярова Г.В., Сафонов В.В. и др. Влияние НФГ и НМГ на параметры внутрисосудистого свертывания крови у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2007. 9 (1): 92-96.
Kozlovskaya N.L., Kotlyarova G.V., Safonov V.V. et al. Effect of unfractionated and low-molecular weight heparins on

plasma parameters of intravascular blood coagulation in HD patients. *Nephrology and dialysis*, 2007 Year; 9(1): 92-96

4. *Котлярова Г.В.* Особенности системы гемостаза у больных терминальной почечной недостаточностью. Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. 2011. М. 23с.

Kotlyarova G.V. Osobennosti sistemy gemostaza u bolnykh terminalnoy pochechnoy nedostatochnostyu. Avtoref. diss. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk. 2011. М. 23s.

5. *Мельчина И.А., Шойхет И.Н., Феоктистова М.Ю.* Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита. Сообщение 1. *Нефрология и диализ*. 1999. 1(2-3): 143-146.

Melchina I.L., Schoybet I.N., Feoktistova M.Yu. et al. The Haemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis *Nephrology and dialysis*, 1999 Year; 1(2,3): 143-146

6. *Хантакова Е.А., Воскресенская Н.А., Орлова Г.М. и др.* Частота вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. Приложение к журналу «Первая краевая». Восточно-сибирская межрегиональная научно-практическая конференция урологов и нефрологов, Красноярск, 26-27 июня 2014. С. 83-86.

Khantakova E.A., Voskresenskaya N.A., Orlova G.M. i dr. Chastota vtorichnogo giperparatireoza u bolnykh s khronicheskoy boleznью почек. Prilozhenie k zhurnalu «Pervaya kraevaya». Vostochno-sibirskaya mezhregionalnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya urologov i nefrologov, Krasnoyarsk, 26-27 iyunya 2014. S. 83-86.

7. *Culp K., Flanigan M., Taylor L., Rothstein M.* Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995. 26(2): 341-346.

8. *Remuzzi G., Benigni A., Dodesini P et al.* Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet*. 1981. 2: 1321-1324.

9. *Sagripanti A., Cupisti A., Baicchi U. et al.* Plasma parameters of the protrombotic state in chronic uremia. *Nephron*. 1993. 63: 273-278.

10. *Vigano`G., Gotti E., Combetti E.* Hyperparathyroidism does not influence the abnormal primary haemostasis in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1989. 4: 971-974.

Дата получения статьи: 09.01.2016

Дата принятия к печати: 30.03.2017