

# Особенности функции и морфологии тромбоцитов при применении антикоагулянтной терапии у больных с хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ

Е.А. Власова<sup>1</sup>, И.А. Василенко<sup>1</sup>, А.В. Ватазин<sup>2</sup>, В.П. Суслов<sup>2</sup>, И.Н. Пашкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

The features of platelet function and platelet morphology by using of anticoagulant therapy in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis

E.A. Vlasova<sup>1</sup>, I.A. Vasilenko<sup>1</sup>, A.V. Vatazin<sup>2</sup>, V.P. Suslov<sup>2</sup>, I.N. Pashkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> M.F. Vladimirsky Moscow regional clinical and research institute (MONIKI), Moscow

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, фраксипарин (либо гепарин), тромбоциты.

Обследовано 25 пациентов с ХБП 5-й ст., находившихся на программном ГД в Московском областном центре трансплантации и диализа ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Основную группу составили 12 пациентов, которым был назначен низкомолекулярный гепарин – фраксипарин. Фраксипарин вводили болюсно в артериальную линию диализной магистрали после ее подключения к фистульной игле в дозе, которая устанавливалась индивидуально, в соответствии с показателями гематокрита и массой тела пациента. Больные контрольной группы (n = 13) получали нефракционированный гепарин по общепринятой методике. В начале и в конце гемодиализа определяли количество тромбоцитов. Морфофункциональное состояние живых тромбоцитов *in situ* оценивали методом компьютерной морфометрии на отечественном компьютерном фазово-интерференционном микроскопе «Цитоскан». Анализировали оптико-геометрические показатели и особенности морфологии живых тромбоцитов, отражающие степень их активации до начала гемодиализа (до введения гепарина), через 15 минут и в конце процедуры. После проведения процедуры гемодиализа зарегистрированы определенные изменения морфологического состава и оптико-геометрических показателей циркулирующих тромбоцитов, которые менялись в разной степени в зависимости от выбранной антикоагулянтной терапии.

We enrolled 25 patients at the end-stage of chronic renal failure of various origins, who were treated with program hemodialysis (PHD) in the Center of Dialysis and Transplantation at the M.F. Vladimirsky Moscow regional clinical and research institute. The main group consisted of 12 patients who were administered Fraxiparine («GlaxoSmith-Kline», United Kingdom), a low-molecular weight heparin for hypocoagulation during the procedure of hemodialysis. The drug was administered in a bolus dose prescribed individually into the arterial line after connecting it to a fistula needle. The control group (13 patients) received unfractionated heparin in conventional way (a bolus 2000 to 2500 IU before the beginning of the procedure, followed by 1200 to 1500 IU/h in a continuous infusion, stopped 1 hour prior to the end of dialysis). At the beginning and the end of the procedure the concentration of platelets was measured. Morphofunctional state of living platelets *in situ* we evaluated by the method of computer morphometry using computer phase-interference microscope (CPM) «Cytoscan» (Moscow, Russia). We analyzed the optical – geometrical parameters and the morphological features of living platelets which reflected the degree of their activation at the beginning of PHD (before administration of heparin), in 15 minutes after it and at the end of the procedure. After the hemodialysis we registered the certain changes of the morphological content and optical (geometrical) parameters of circulating

E-mail: vlasova18@mail.ru. Власова ЕА.

**platelets which changed in the different degree depending on prescribed anticoagulant therapy. The results allow us to conclude that the use of Fraxiparine provides better ratio of efficacy/safety and causes a reduction of the platelet activation during the hemodialysis procedure.**

**Key words:** *chronic renal failure, fraxiparine or heparin, platelets.*

В последнее время специалисты отмечают неуклонный рост числа больных с хроническими заболеваниями почек. По оценке экспертов, в России около 14 млн человек уже страдают различными заболеваниями, которые могут привести к хронической болезни почек (ХБП), и их количество ежегодно увеличивается на 10–12% [3].

Одним из основных методов лечения ХБП 5-й ст. остается программный гемодиализ (ГД). Однако наряду с лечебным действием наблюдаются и различные нежелательные эффекты ГД, такие как активация некоторых белковых систем и циркулирующих клеток крови [16].

Во время проведения процедуры вследствие контакта с чужеродной поверхностью, а также под действием остаточных примесей в воде для ГД или веществ, которые используются для дезинфекции и декальцификации диализной аппаратуры, активируются, претерпевая ряд изменений, эритроциты [17]. Имеются данные, что ГД оказывает отрицательное влияние на кислородно-транспортную функцию крови, уменьшая содержание 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) в эритроцитах и увеличивая сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к снижению содержания кислорода в крови и увеличению клинических проявлений тканевой гипоксии [4]. Проведение ГД влияет на ряд клеточных и гуморальных факторов иммунной системы: индуцирует активацию комплемента и экспрессию рецептора комплемента, агрегацию или адгезию лейкоцитов на диализной мембране, дегрануляцию нейтрофилов и высвобождение эластаз, активацию моноцитов и лимфоцитов и др.

Процедуры ГД нарушают гемостатический гомеостаз организма за счет контактной активации свертывания при взаимодействии крови с диализной мембраной, материалом сосудистых протезов и магистралей экстракорпорального контура. Тромбогенный эффект искусственных поверхностей при проведении заместительной почечной терапии заключается в активации свертывающей системы крови, приводит к хронической активации тромбоцитов, что может способствовать развитию оксидативного стресса, тем самым увеличивая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП [12–15].

Применение антикоагулянтов является необходимым условием эффективности заместительной терапии у больных с ХБП [6]. В настоящее время активно используются гепарины: нефракционированные (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ), в частности фраксипарин (надропарин), фрагмин (далтепарин) и др. [5]. Однако антикоагулянты, способствующие улучшению биосовместимости при ГД, также могут вызывать активацию тромбоцитов [7, 16, 21].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния надропарина (фраксипарин, «GlaxoSmithKline») и НФГ на морфологию и функцию тромбоцитов у больных ХБП, получающих лечение программным гемодиализом.

## Пациенты и методы

Проспективное контролируемое исследование в условиях крупного амбулаторного центра проводилось в течение 6 месяцев. Обследовано 25 пациентов с ХБП 5-й ст. различной этиологии, находившихся на программном ГД в Московском областном центре трансплантации и диализа ГБУЗ МО «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского».

В группу, получавшую фраксипарин, включены 12 пациентов (средний возраст  $39,6 \pm 13,3$  года; длительность лечения программным ГД  $2,5 \pm 1,5$  года). Контрольную группу, получавшую лечение НФГ, составили 13 больных (средний возраст  $34,7 \pm 10,4$  года; длительность лечения программным ГД  $2,8 \pm 1,9$ ). Серьезных различий по демографическим, исходным клиническим показателям и медикаментозному лечению между группами пациентов, получавших НФГ и НМГ, не выявлено. Основными заболеваниями, приведшими к ХБП 5-й ст., являлись хронический гломерулонефрит (75% больных), хронический пиелонефрит (9%), поликистоз почек, аномалии развития мочевой системы, мочекаменная болезнь и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (16%). Все пациенты были обследованы стандартными клинико-лабораторными, рентгенологическими, ультразвуковыми методами. Программный гемодиализ проводился по стандартной методике 3 раза в неделю по 4 ч на аппаратах серии 5008 «Fresenius» (Германия) и «Innova» «Gambro».

Больные контрольной группы получали НФГ (гепарин для инъекций, «Биохеми») по общепринятой методике. Пациенты, рандомизированные в группу фраксипарина, получали 0,6 мл (5 700 МЕ) надропарина в артериальную магистраль в начале ГД до диализатора, что не требовало добавления препарата в физиологический раствор для отмывки рециркуляции экстракорпоральной системы перед процедурой. Дозу корректировали с учетом индивидуальной чувствительности к препарату, массы тела, гематокрита, риска кровотечения и других факторов:

- до 50 кг – 0,3 мл (2850 МЕ анти Ха-факторной активности);
- 50–80 кг – 0,6 мл (5700 МЕ анти Ха-факторной активности);
- более 80 кг – более 0,6 мл (более 5700 МЕ анти Ха-факторной активности).

У каждого больного взятие крови для исследования производили до начала гемодиализа (до введения гепарина), через 15 минут и в конце процедуры.

Морфофункциональное состояние живых циркулирующих тромбоцитов *in situ* оценивали методом компьютерной морфометрии на отечественном компьютерном фазово-интерференционном микроскопе «Цитоскан» [2].

Комплексный алгоритм морфометрии клеток периферической крови включал автоматическое определение заданных морфофункциональных показателей отдельных тромбоцитов (диаметр – D, периметр – P,

высота – Н, площадь – А, объем – V), идентификацию основных морфологических типов клеток, характеризующих степень их активации, интегральный анализ клеточной популяции, анализ распределения.

Подсчет количества циркулирующих тромбоцитов в цельной крови производили с использованием гематологического анализатора Pentra 60 (Франция) до и после процедуры ГД.

Статистический анализ экспериментальных и клинических данных проводили с помощью алгоритмов среды MatLab и математического пакета «Statistica 6». Стандартная обработка выборок включала подсчет значений средних арифметических величин, среднего квадратичного отклонения. Достоверность различий между сравниваемыми группами рассчитывали по критерию Манна–Уитни. Уровень значимости устанавливали равным  $p < 0,05$ .

### Результаты

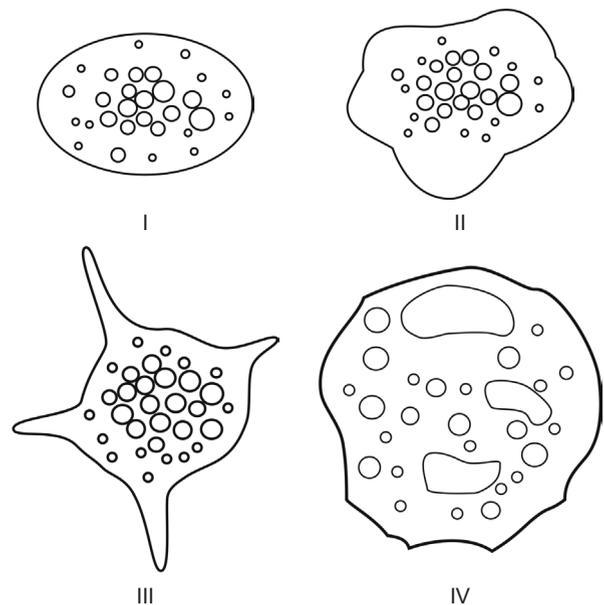
По степени активации мы выделяли 4 основных морфологических типа живых тромбоцитов. Основой для дискриминации структурно измененных клеток служили различные варианты их формы, характера рельефа поверхности, наличие псевдоподий, их количество и величина (рис. 1).

В норме 62% тромбоцитов представлены клетками «покоя», 30% – тромбоцитами с низким уровнем активации (II тип). Количество высокоактивированных клеток с длинными отростками (III тип) составляет 7%, а дегенеративно-измененных (IV тип) – всего 1,0%. До процедуры и во время процедуры ГД значительных изменений морфологического состава циркулирующей популяции тромбоцитов у обследованных больных, получающих лечение НФГ и НМГ, не было зарегистрировано. Однако после заместительной терапии у 69% больных, получавших НФГ, и у 50%, получавших фраксипарин, наблюдалось резкое снижение клеток «покоя» – на 17% и более. Выявлено увеличение на 14% количества тромбоцитов с низким уровнем активации у 62 и 40% обследованного контингента при использовании НФГ и НМГ соответственно. Содержание высокоактивированных клеток увеличивалось на 8% у 69 и 50% больных, при применении НФГ и НМГ соответственно.

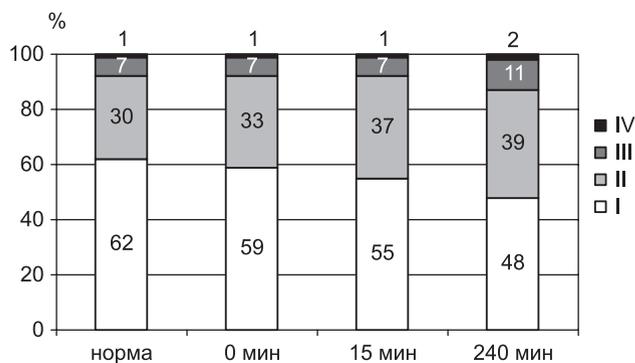
Обращает внимание увеличение (на 6%) числа дегенеративно-измененных тромбоцитов практически у 15% больных, получавших НФГ. При использовании фраксипарина фракция этих клеток оставалась неизменной.

Морфометрический анализ выявил определенные особенности динамики оптико-геометрических показателей циркулирующих тромбоцитов периферической крови больных с ХПН при применении НФГ и НМГ через 15 минут от начала ГД и после заместительной терапии. Данные представлены в табл. 1 и 2.

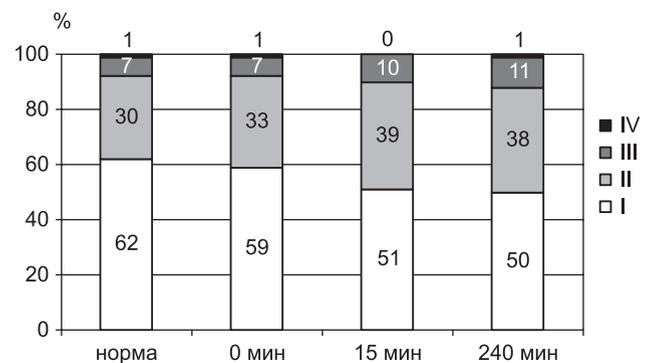
Через 15 минут после введения антикоагулянта у обследованных больных, принимавших фраксипарин и НФГ, величины среднепопуляционных значений диаметра, периметра и площади клеток увеличивались, ( $p < 0,001$ ), а фазовая высота тромбоцитов, напротив, снижалась по отношению к исходным значениям у обеих групп.



**Рис. 1. Морфофункциональные типы живых тромбоцитов периферической крови: I – тромбоцит «покоя»; II – тромбоцит с низким уровнем активности; III – высокоактивированный тромбоцит; IV – дегенеративно-измененный тромбоцит**



**Рис. 2. Динамика соотношения морфологических типов (I, II, III, IV) тромбоцитов периферической крови здоровых добровольцев и больных с ХПН, получающих гипокоагуляцию НФГ, до, через 15 мин и после гемодиализа (%)**



**Рис. 3. Динамика соотношения морфологических типов (I, II, III, IV) тромбоцитов периферической крови здоровых добровольцев и больных с ХПН, получающих гипокоагуляцию НМГ, до, через 15 мин и после гемодиализа (%)**

**Таблица 1**  
**Морфометрические показатели больных с ХПН, находящихся на гемодиализе и получающих лечение НМГ ( $M \pm \sigma$ )**

Морфометрические параметры тромбоцитов	Усредненная норма	0 мин	15 мин	240 мин
Диаметр, мкм	2,90 ± 0,7	2,8 ± 0,7*	3,0 ± 0,7**	2,9 ± 0,8**
Периметр, мкм	8,57 ± 2,5	8,2 ± 2,6*	9,1 ± 2,9**	9,0 ± 3,6**
Высота, мкм	1,04 ± 0,4	1,02 ± 0,4*	0,9 ± 0,3	1,02 ± 0,4
Площадь, мкм <sup>2</sup>	4,88 ± 2,8	4,4 ± 2,4*	5,2 ± 2,8**	5,1 ± 3,5**

Примечание. Достоверное отличие ( $p < 0,001$ ): \* – от показателя нормы; \*\* – от показателя на 0-й минуте ГД.

**Таблица 2**  
**Морфометрические показатели больных с ХПН, находящихся на гемодиализе и получающих лечение НФГ ( $M \pm \sigma$ )**

Морфометрические параметры тромбоцитов	Усредненная норма	0 мин	15 мин	240 мин
Диаметр, мкм	2,90 ± 0,7	2,8 ± 0,7*	3,0 ± 0,7**	3,1 ± 1,0**
Периметр, мкм	8,57 ± 2,5	8,4 ± 2,5*	9,0 ± 2,8**	9,8 ± 4,2**
Высота, мкм	1,04 ± 0,4	1,1 ± 0,4*	1,01 ± 0,3	1,02 ± 0,4
Площадь, мкм <sup>2</sup>	4,88 ± 2,8	4,6 ± 2,6*	5,3 ± 3,4**	5,8 ± 4,0**

Примечание. Достоверное отличие ( $p < 0,001$ ): \* – от показателя нормы; \*\* – от показателя на 0-й минуте ГД.

Следует отметить, что при исследовании проб крови, взятых после процедуры ГД, оптико-геометрические показатели клеток более значительно изменялись у пациентов, получающих лечение НФГ. У данных больных было установлено с высокой степенью достоверности  $p < 0,001$  повышение диаметра ( $3,1 \pm 1,0$  мкм), периметра ( $9,8 \pm 4,2$  мкм) и площади ( $5,8 \pm 4,0$  мкм<sup>2</sup>) циркулирующих тромбоцитов по отношению к исходным значениям. В группе пациентов, получавших лечение фраксипарином, зарегистрировано также достоверное повышение размеров клеток, но только в меньшей степени по сравнению с контрольной группой, и распределение составило: диаметр  $2,9 \pm 0,8$  мкм, периметр  $9,0 \pm 3,6$  мкм и площадь  $5,1 \pm 3,5$  мкм<sup>2</sup>. Значения фазовой высоты клеток были снижены при применении НФГ, а при НМГ оставались в тех же пределах, которые были зарегистрированы до проведения заместительной терапии.

Изменение количества клеток в обеих группах было незначительным и недостоверным: уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы как до, так и после процедуры ГД ( $309,7 \pm 14,9$  vs.  $268,7 \pm 15,0$  и  $244,0 \pm 41,6$  vs.  $247,7 \pm 30,7$  при применении НФГ и НМГ соответственно).

### Обсуждение

Литературные данные о влиянии НФГ и НМГ на тромбоцитарное звено гемостаза немногочисленны и

противоречивы. Приводятся данные, что препараты антикоагулянтной терапии оказывают непосредственное воздействие на тромбоциты, однако механизм действия НФГ и НМГ на клетки разный [18, 23]. Ряд авторов считают, что антиагрегантное действие НФГ может происходить за счет антитромбиновой активности и увеличения отрицательного заряда тромбоцитов и эритроцитов [11]. Кроме того, гепарин образует комплекс с тромбоцитарным фактором 4, к которому могут образовываться антитела с последующей активацией агрегации тромбоцитов и снижением их количества (меньше 150 000) [5]. При этом тромбоцитарный фактор 4, высвобождающийся из альфа-гранул тромбоцитов во время формирования кровяного сгустка, является сильным ингибитором НФГ, но в меньшей степени влияет на НМГ [9]. По данным J.J. Vorn с соавторами (1986), отсутствовала существенная разница между влиянием НМГ и НФГ на количество и функцию тромбоцитов [10].

Из наших результатов видно, что количество тромбоцитов оставалось практически неизменным как при применении НФГ, так и НМГ. Другие исследователи тоже не наблюдали зависимости изменения уровня тромбоцитов от выбранного типа антикоагулянтной терапии во время проведения процедуры ГД [6, 19].

Для исследования характера влияния антикоагулянтов на тромбоцитарный гемостаз в работе мы использовали морфометрический подход. Поскольку любые функциональные сдвиги, происходящие в клетке, приводят к изменению ее морфометрических характеристик, размерные показатели тромбоцитов могут служить количественными критериями оценки их функциональной активности и состояния клеточного звена гемостаза в целом. Так, средние в популяции значения диаметра, периметра и площади увеличиваются при повышении содержания в циркуляции активированных клеток, имеющих многочисленные отростки, которые изменяют их размеры и функциональную поверхность. Величина фазовой высоты непосредственно отражает насыщенность грануломера тромбоцитов.

Полученные нами данные по динамике морфометрических показателей тромбоцитов позволяют считать, что НФГ и НМГ оказывают влияние на тромбоциты в разной степени. Нами установлено, что уже через 15 минут после начала процедуры ГД наблюдались значительные изменения величин среднего в популяции диаметра, периметра, площади и высоты клеток как при применении НФГ, так и НМГ. К концу процедуры заместительной почечной терапии более высокие морфометрические показатели, свидетельствующие об активации тромбоцитов, были зарегистрированы при применении НФГ. Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что в присутствии гепарина тромбоциты активируются из-за повышенного содержания IgG на поверхности клеток, а также тем, что НФГ индуцирует экспрессию адгезивных рецепторов на поверхности мембраны тромбоцитов [24].

Изменения фазовой высоты до и после процедуры в обеих группах были незначительны и недостоверны, из чего можно сделать вывод, что в общем антикоагулянты не влияют на гранулярный аппарат тромбоцитов. Однако следует отметить, что через 15 мин после начала проведения ГД отмечалось незначительное снижение фазовой высоты клеток, свидетельствующее о некоторой активации процесса дегрануляции клеток.

Аналогичные данные приводят А. Aggarwal с соавторами. Изучая влияние НФГ и НМГ на тромбоциты во время проведения процедуры ГД, они зафиксировали реакцию высвобождения клеток параллельно в обеих группах, но их результаты также были статистически недостоверными [7].

В то же время вопрос о влиянии антикоагулянтов на функциональное состояние тромбоцитов остается спорным. Т. Suzuki с соавторами (1990) утверждают, что НМГ не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и коллагеном [22, 20]. В работе Т. Matsuo с соавторами (2000) приводятся данные, что НФГ повышает агрегацию тромбоцитов у больных с ХПН при проведении процедуры ГД. Некоторые исследователи полагают, что увеличение агрегации тромбоцитов при применении НФГ может происходить за счет активации гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa [1].

Ранее нами в репрезентативных группах больных были изучены агрегационные свойства тромбоцитов с использованием стандартных агрегатограмм и установлено, что спонтанная агрегация тромбоцитов, определяемая до и после процедуры ГД, при применении НФГ и НМГ оставалась в пределах нормативных значений. Несмотря на то что изменения функциональной активности не носили достоверного характера, нами была отмечена тенденция к лучшему сохранению агрегационной способности тромбоцитов, индуцированной ристомидином и коллагеном, в сравниваемых группах. Анализ показателей индуцированной агрегации с использованием в качестве индуктора АДФ в концентрации 2,5 и 5,0 мкг/мл не выявил значимых изменений ( $p < 0,05$ ). В то же время агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в разведении 1,25 мкг/мл, у больных с ХБП в обеих группах до проведения ГД была значительно увеличена. После ГД активность АДФ-индуцированной агрегации достоверно повышалась при использовании НФГ и НМГ. Мы установили, что наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациентов, которые в качестве антикоагулянтной терапии принимали НФГ.

В данной работе изменение функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза косвенно оценивалось по морфологическому составу циркулирующей популяции. Мы наблюдали перераспределение состава клеток в сторону снижения содержания клеток «покоя» и повышения доли активированных и дегенеративно-измененных клеток. В зависимости от степени активации у тромбоцитов появлялись характерные морфологические признаки в виде изменения формы клеток и образования ламеллоподий и псевдоподий. При этом установлено, что процесс перестройки морфофункционального состояния тромбоцитов был более выраженным у большинства больных с ХПН, применявших НФГ. Это полностью согласуется с результатами S.X. Anand с соавторами (2007), которые, изучая морфологию тромбоцитов, также показали изменение в состоянии клеток в сторону их активации, т. е. появление псевдоподий при применении НФГ [8].

### Заключение

Нами установлено влияние в различной степени НМГ и НФГ на морфологию тромбоцитов, что косвенно

свидетельствует об изменении их функции. Полученные результаты позволяют заключить, что использование фраксипарина во время процедуры ГД снижает активацию тромбоцитов. Это, в свою очередь, может уменьшать риск тромбозов и сердечно-сосудистых осложнений, которые являются основными причинами заболеваемости и смертности у больных с ХБП, находящихся на ГД.

**Авторы не имеют конкурирующих интересов.**

### Литература

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и др. Физиология системы гемостаза. М., 1995.
2. Василенко И.А., Шабалин В.Н., Тычинский В.П. и др. Новая технология прижизненной компьютерной фазовой микроскопии: диагностические возможности и перспективы // Радиоэлектроника в медицинской диагностике (оценка функций и состояния организма). М., 1995. С. 164–169.
3. Петренко В.А. О государстве судят по отношению к инвалидам // Федеральный справочник «Здравоохранение России». 2010. № 11. С. 149–156.
4. Рудько И.А., Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Состояние прооксидантно-антиоксидантной систем эритроцита у больных хронической почечной недостаточностью // Тер. архив. 1995. № 8. С. 7–9.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Низкомолекулярные гепарины: возможности применения // Кардиология. 1995. № 10. С. 86–90.
6. Хасабов Н.Н., Шило В.Ю. Применение фраксипарина у больных на программном гемодиализе // Клиническая фармакология и терапия. 2006. Т. 15. № 1. С. 1–5.
7. Aggarwal A., Whitaker D.A., Rimmer J.M. et al. Attenuation of platelet reactivity by enoxaparin compared with unfractionated heparin in patients undergoing haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 1559–1563.
8. Anand S.X., Kim M.C., Kamran M. et al. Comparison of platelet function and morphology in patients undergoing percutaneous coronary intervention receiving bivalirudin versus unfractionated heparin versus clopidogrel pretreatment and bivalirudin // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 100. № 3. P. 417–424.
9. Beguin S., Mardiguian J., Lindhout T. et al. The mode of action of low molecular weight heparin preparation (PK 10169) and two of its major components on thrombin generation in plasma // Thromb. Haemost. 1989. Vol. 61. P. 30–34.
10. Borm J.J., Krediet R., Sturk A. et al. Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic hemodialysis patients: a randomized cross-over study // Haemostasis. 1986. Vol. 16. Suppl. 2. P. 59–68.
11. Butchart E.G., Bodnar E. Trombosis, embolism and bleeding // 1<sup>st</sup> Edition. London. ICR Publishers. 1992. P. 123–172.
12. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 24. P. 2482–2494.
13. El-Shabrawy M., Noureddin M., Abdullab H. et al. Platelet Fcγ<sub>2</sub>RIIA receptor surface expression is increased in patients with ESRD and is associated with atherosclerotic cardiovascular events // Am. J. Kidney Dis. 2007. Vol. 49. № 1. P. 127–134.
14. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. № 4. P. 242–250.
15. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2) // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. № 5. P. 310–318.
16. Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M. et al. Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23. № 9. P. 2911–2917.
17. Hasler C.R., Owen G.R., Brunner W. et al. Echinocytosis induced by haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. Vol. 13. № 12. P. 3132–3137.
18. Hirsch J., Levine M.N. Low molecular weight heparin // Blood. 1992. Vol. 79. P. 1–17.
19. Richtigova P., Rulcova K., Mares J. et al. Evaluation of three different methods to prevent dialyzer clotting without causing systemic anticoagulation effect // Artif. Organs. 2011. Vol. 35. № 1. P. 83–88.

20. Serra A, Esteve J, Reverter J.C. et al. Differential effect of a low-molecular-weight heparin (dalteparin) and unfractionated heparin on platelet interaction with the subendothelium under flow conditions // Thrombosis Research. 1997. Vol. 87. Issue 4. P. 405–410.

21. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G. et al. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in haemodialysis // Nephron. 2002. Vol. 92. P. 589–600.

22. Suzuki T, Ota K, Nagamura S. et al. Clinical application of Fragmin (FR-860) in hemodialysis: multicenter cooperative study in Japan // Semin. Thromb. Hemost. 1990. Vol. 16. P. 46–54.

23. Vermeylen J.G. Effect of heparin and low molecular weight heparins on platelets. // Semin. Thromb. Hemost. 1993. Vol. 19. P. 20–21.

24. Xiao Z, Thebaud P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor // Circulation. 1998. Vol. 97. N 3. P. 251–256.

Дата получения статьи: 19.07.11  
Дата принятия к печати: 25.07.13

## Прогностическое значение хронической болезни почек у больных, подвергнутых коррекции клапанных пороков сердца

**Б.Г. Искендеров<sup>1</sup>, О.Н. Сисина<sup>2</sup>, З.М. Будаговская<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики*

<sup>2</sup> *Кафедра нефрологии Пензенского института усовершенствования врачей*

<sup>3</sup> *Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Пенза*

## Prognostic value of the chronic kidney disease in the patients undergoing correction of valve heart disease

**B.G. Iskenderov<sup>1</sup>, O.N. Sisina<sup>2</sup>, Z.M. Budagovskaya<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics*

<sup>2</sup> *Department of Nephrology Penza Institute of Postgraduate Medical Training*

<sup>3</sup> *Penza city clinical Emergency Hospital, Penza*

**Ключевые слова:** протезирование клапанов сердца, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек.

**Цель исследования:** определить ближайший и отдаленный послеоперационный прогноз у больных с хронической болезнью почек (ХБП), подвергнутых протезированию клапанных пороков сердца, в зависимости от развития острого повреждения почек (ОПП).

**Материал и методы.** Обследовано 647 больных (298 мужчин и 349 женщин) в возрасте от 34 до 67 лет ( $52,7 \pm 7,3$  года), которым выполнялась коррекция клапанных пороков с использованием искусственного кровообращения. У 306 больных имело место снижение СКФ от 89 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (1-я группа), а у 341 больного СКФ была выше 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (2-я группа). ОПП диагностировали и классифицировали по уровню креатинина сыворотки крови, используя критерии RIFLE.

**Результаты.** В 1-й группе ранние послеоперационные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, острая сердечная недостаточность, пароксизмальные тахикардии, сепсис, дыхательный дистресс) диагностировались достоверно чаще, чем во 2-й группе. В ранний период после операции ОПП возникло у 157 больных (51,3%) 1-й группы и у 103 больных (30,2%) 2-й группы ( $p < 0,001$ ). В 1-й группе гемодиализ проводился чаще ( $p = 0,003$ ), и госпитальная летальность была выше ( $p < 0,001$ ), чем во 2-й группе.

Через 12 месяцев после операции в 1-й группе у 68,5% больных достоверно увеличилась СКФ по сравнению с исходными значениями, в том числе у 46,5% больных, перенесших ОПП. Смертность амбулаторных больных в 1-й группе составила 5,4%, в том числе у 6,0% больных, перенесших ОПП, и у 4,3% больных без ОПП ( $p > 0,05$ ), а во 2-й группе – 2,7; 6,3 и 1,3% соответственно ( $p = 0,03$ ).

**Заключение.** Показано, что при наличии предшествующей ХБП у больных с корригированными клапанными пороками ближайший послеоперационный прогноз ухудшается, но отдаленный прогноз даже в случае развития ОПП, наоборот, улучшается у 46,5% больных.

**Aim:** to determine short- and long-term postoperative prognosis in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing correction of valve heart disease depend on evolvement of acute kidney injury (AKI).

Адрес для переписки: 440060, г. Пенза, д. 8, кв. 100  
Тел./факс: 8 (8412) 96-45-44. Искендеров Бахрам Гусейнович  
E-mail: iskenderovbg@mail.ru