

Ю.А.Морозов, Т.В.Марченко
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК
И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Специфические механизмы развития хронической болезни почек (ХБП), обусловленные непосредственным характером заболевания, определяют ее течение лишь на начальной стадии ХБП. При дальнейшем уменьшении числа функционирующих интактных нефронов инициируется каскад универсальных патологических процессов - гиперфльтрации, гиперкоагуляции, нарушение почечного транспорта белка [13]. Однако, несмотря на то, что общие факторы, участвующие в механизмах репарации почек, активно изучаются, вопрос об относительной значимости какого-либо из них на различных стадиях ХБП пока остается открытым. В частности, степень изученности роли наследственных и приобретенных форм патологии системы гемостаза в механизмах прогрессирования ХБП не позволяет выстроить исчерпывающую схему патогенеза нефропатий различного генеза, определить клиническое и прогностическое значение нарушений первичного и вторичного звеньев гемостаза, а также обосновать новые направления нефропротективной стратегии ведения больных ХБП [5].

Нарушениям системы гемостаза в кардиохирургии посвящено достаточное количество публикаций [7, 12]. Также изучены особенности функции почек при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения [1, 8]. Однако взаимосвязи между этими системами в развитии и прогрессировании ХБП уделяется недостаточное внимание, что и определило цель нашей работы.

Цель работы: изучить взаимосвязь функционального состояния почек с некоторыми показателями системы гемостаза у больных кардиохирургического профиля.

Материалы и методы. Обследовано 1188 кардиохирургических больных (мужчин – 658, женщин – 530, средний возраст – $64,0 \pm 10,5$ лет). На момент обследования все пациенты не получали антитромбоцитарные препараты, непрямые и прямые антикоагулянты, антиагреганты. Функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин), которую рассчитывали на основании концентрации сывороточного креатинина (мкмоль/л) по формуле Cockcroft-Gault. Стадии снижения почечной функции соответствовали критериям ХБП [3], дополнительно выделяли нормофильтрацию (СКФ 90-120 мл/мин), умеренную (СКФ 121-150 мл/мин) и выраженную гиперфильтрацию (СКФ свыше 150 мл/мин). Систему гемостаза изучали по Международному Нормализованному Отношению (МНО, усл. ед.), активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ, сек), концентрации фибриногена (Фг, г/л), количеству тромбоцитов (трц, $\times 10^9$ /л), активности антитромбина III (АТ III, %).

Результаты. Стадия 4 ХБП была выявлена у 11 (0,9%), стадия 3 – 87 (7,3%), а стадия 2 – 246 (20,7%) пациентов. Нормофльтрация регистрировалась у 548 (46,1%) больных. Умеренная и выраженная гиперфльтрация установлена у 190 (16,0%) и 106 (8,9%) обследованных лиц, соответственно.

Частота встречаемости изменений в системе гемостаза в зависимости от функционального состояния почек представлено на рисунках 1-5.

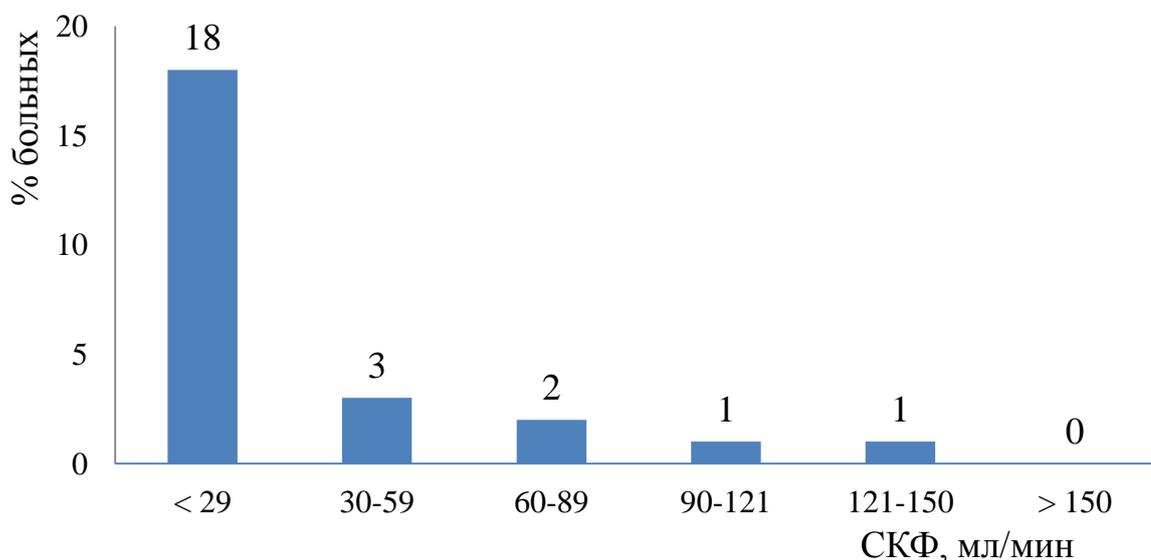
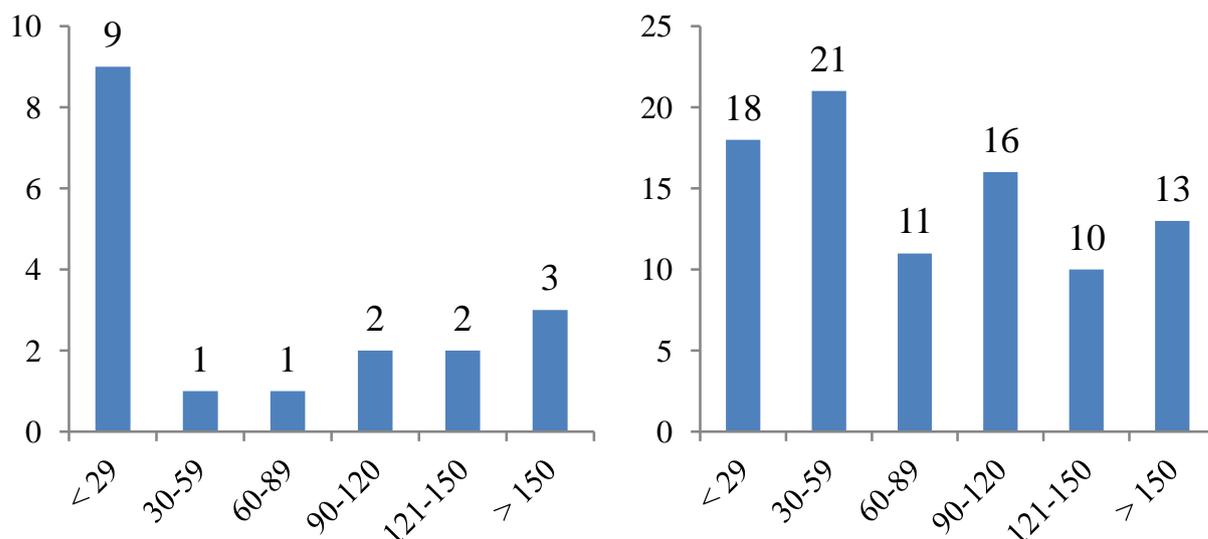


Рисунок 1. Взаимосвязь МНО более 2,00 с изменениями СКФ у кардиохирургических больных.

Как видно из рисунка 1, только стадия 4 ХБП ассоциируется с недостаточностью факторов протромбинового комплекса.

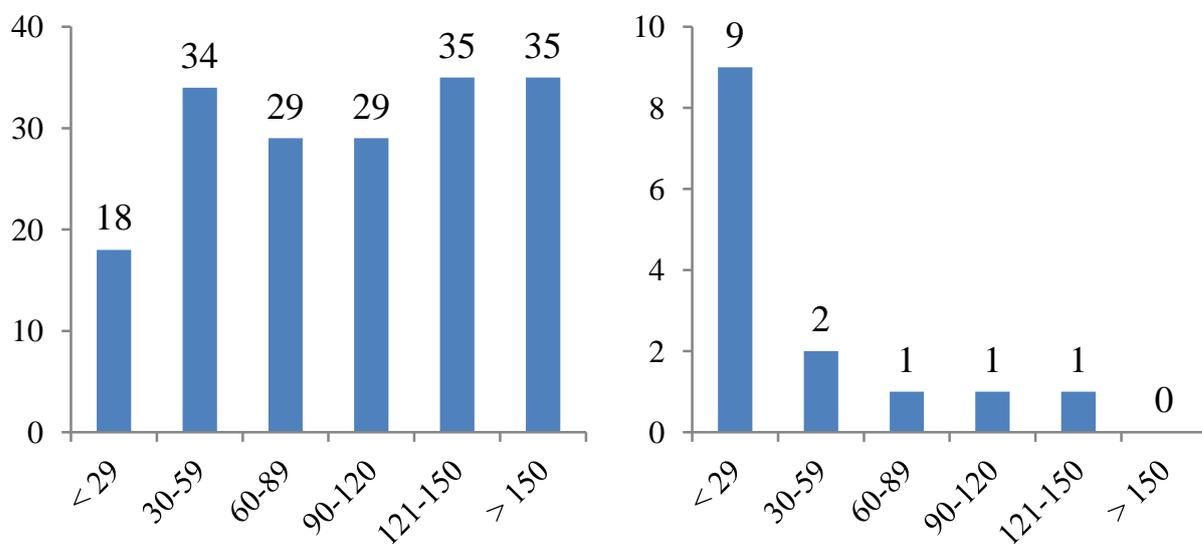


А.

Б.

Рисунок 2. Частота гипо- (рис. 2А) и гиперфибриногенемии (рис. 2Б) в зависимости от СКФ у кардиохирургических больных. По оси X – СКФ, мл/мин, по оси Y – процент больных.

Гипофибриногенемия (концентрация Фг менее 2,00 г/л) достоверно чаще регистрировалась на стадии 4 ХБП. Гиперфибриногенемия несколько чаще встречалась на стадиях 3-4 ХБП и у пациентов с гиперфильтрацией, но это не было статистически значимо.

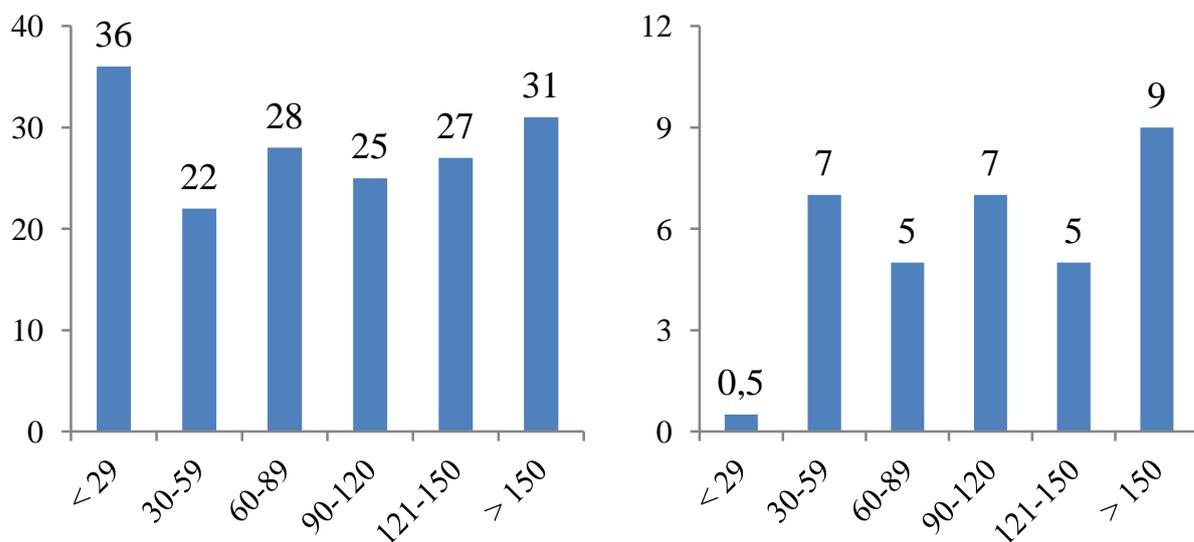


А.

Б.

Рисунок 3. Частота встречаемости укорочения АЧТВ менее 30 сек (рис. 3А) и удлинения АЧТВ свыше 50 сек (рис. 3Б) в зависимости от СКФ у кардиохирургических больных. По оси X – СКФ, мл/мин, по оси Y – процент больных.

Видно, что только для стадии 4 ХБП была характерна недостаточность факторов внутреннего пути свертывания крови, что проявлялось в удлинении АЧТВ.



А.

Б.

Рисунок 4. Частота встречаемости гипо- (рис. 4А) и гипертромбоцитемии (рис. 4Б) при различных значениях СКФ у кардиохирургических больных. По оси X – СКФ, мл/мин, по оси Y – процент больных.

Из рисунка 4А видно, что тромбоцитопения несколько чаще встречалась у пациентов с выраженными гипо- и гиперфильтрацией почек.

Однако тромбоцитозы достоверно реже регистрировались у больных со стадией 4 ХБП и несколько чаще – при СКФ свыше 150 мл/мин.

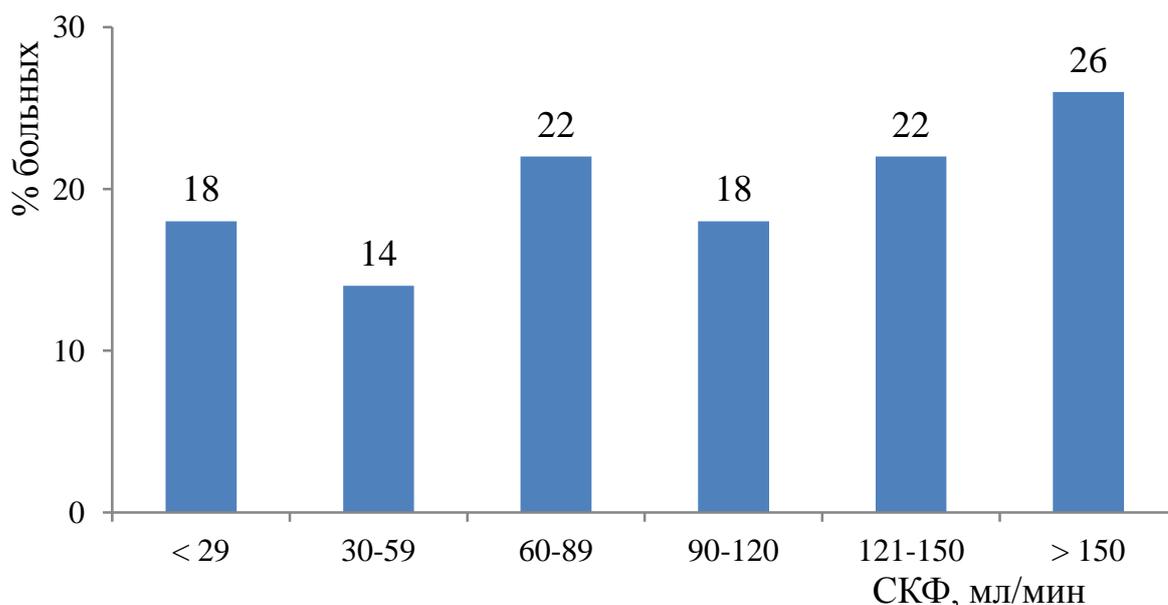


Рисунок 5. Частота встречаемости снижения активности АТ III в зависимости от функционального состояния почек у кардиохирургических больных.

В целом, снижение активности АТ III было более характерным для пациентов с гиперфильтрацией – суммарно активность АТ III менее 80% регистрировалась у 48% лиц с СКФ свыше 121 мл/мин. Для стадий 3 и 4 ХБП общая частота встречаемости недостаточности эндогенных антикоагулянтов составила 32%.

Обсуждение. Нарушения системы гемостаза являются одними из генеральных патологических явлений, сопутствующих хронической болезни почек (ХПБ) [6]. Коагуляционные изменения происходят еще до формирования собственно ХБП. Так установлено уменьшение числа тромбоцитов, их агрегационной активности и индекса адгезии, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени на фоне повышения концентрации продуктов деградации фибриногена, что отражает наличие даже на ранних стадиях снижения функции почек хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [10].

А.П. Ребров и Н.Ю. Зелепукина (2001) показали, что при сохранной функции почек показатели системы гемостаза не отличаются от таковых у здоровых лиц. При снижении СКФ и усугублении почечной недостаточности в крови возрастает уровень фибриногена при снижении фибринолитической активности сосудистой стенки [4]. Также у пациентов со стадиями 3-4 ХБП в плазме обнаружено увеличение Р-селектина, что свидетельствует о внутрисосудистой активации тромбоцитов. Наточина Н.Ю. (1999) полагает, что эта гиперактивность кровяных пластинок связана с гиперфибриногенемией, гиповолемией, гипоальбуминемией,

гиперлипидемией [2]. Большое значение при нарушении функции почек имеет концентрация альбумина в крови, поскольку этот белок, связывая арахидоновую кислоту, ограничивает образование тромбоксана А₂, который стимулирует агрегацию тромбоцитов. Было предложено рассматривать гипоальбуминемию как фактор риска венозной тромбоэмболии именно на этом основании [11].

При терминальной стадии ХБП выявляется снижение как активности, так и концентрации АТ III, причем синтез этого белка не перекрывает его потери с мочой [14]. При этом компенсаторной реакцией организма на гиперкоагуляционный статус может служить увеличение активности протеинов С и S [9].

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что для стадий 3-4 ХБП у кардиохирургических пациентов было характерно наличие недостаточности факторов как внешнего, так и внутреннего путей свертывания крови. Также при значительном снижении почечной функции достоверно чаще встречается гипофибриногемия. Такое сочетание уменьшения концентрации и активности факторов свертывания крови, которые в своем большинстве синтезируются в печени, на фоне выраженной почечной дисфункции может свидетельствовать, что нарушение белкосинтетической функции печени обусловлено тесной взаимосвязью печени и почек, выявляющейся у данной категории больных (так называемый «реногепатический синдром»).

Тромбоцитопения одинаково часто встречается как при гипо-, так и при гиперфункции почек, но тромбоцитозы были более характерны для пациентов с выраженной гиперfiltrацией почек. Это, с одной стороны, может служить в какой-то мере компенсацией усиленного почечного кровотока, а, с другой, являться причиной повышения внутриклубочкового давления при образовании микротромбоцитарных агрегатов в просветах артериол почек. Более высокая встречаемость гиперкоагуляционного состояния при гиперфункции почек ассоциируется с увеличением частоты снижения активности антитромбина III, участвующего в инактивации активированных факторов гемокоагуляции.

Список литературы

1. Морозов Ю.А., Дементьева И.И., Чарная М.А. Креатинин и цистатин С в оценке функции почек в кардиохирургии. // Клин. лаб. диаг. - 2011. - № 10. - с. 13-15.
2. Наточина Н.Ю. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. - 1999. - № 6. - с. 41-46.
3. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. – СПб., «Левша». – 2012. – 51с.
4. Ребров А. П., Зелепукина Н. Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. // Нефрология и диализ. - 2001. - № 4. – с. 39-46.

5. Сибирева О.Ф. Наследственная и приобретенная патология гемостаза в патогенезе хронической болезни почек. // Дисс... докт. мед. наук. – Томск, 2012. – 372 с.
6. Суворова Т.С., Тов И.Л., Мовчан Е.А. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. // Тер. архив. – 2007. - № 6. – с. 56-60.
7. Чарная М.А. Патогенез нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях. // Дисс... докт. биол. наук. – М., 2007. – 233 с.
8. Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Савостьянова Н.М. Особенности развития дисфункции почек у кардиохирургических больных. // Клин. лаб. диаг. – 2007. - № 12. – с. 15-17.
9. Bash L.D., Coresh J., Kottgen A. et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. // Am. J. Epidemiol. – 2009. – vol. 170(4). – p. 414-424.
10. Belovezhkov N., Robeva R., Genova V. Blood coagulation in glomerulonephritis. // Int. Urol. Nephrol. – 1986. – vol. 18(2). – p. 193-203.
11. Mahmoodi B.K., ten Kate M.K., Waanders F. et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. // Circulation. – 2008. – vol. 117(2). – p. 224-230.
12. Management of bleeding in cardiovascular surgery. // ed. Piffare R. - Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia. - 2000.
13. Murphree D.D., Thelen S.M. Chronic kidney disease in primary care. // J. Am. Board. Fam. Med. – 2010. – vol. 23(4). – p. 542-550.
14. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. // Circulation. – 2003. – vol. 107(1). – p. 87-92.