

Титов В.Н. [и др.] // Клин. лаб. диагностика. 2006. №4. С.3–7.

5. Цинзерлинг В.А. Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. С.87–102.

6. Carren J.P., Dubacy J.P.-J. Adaptation of a micro-seale method to the micro-seale for fatty acid methyl trau-estenif: cation of biological lipid extracts // Chromatography. 1978. №151. P.384–390.

7. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple

method for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol.226. P.497–509.

8. Innis S.M., Gilley J., Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? // J. Pediatr. 2001. Vol.139, №4. P.532–538.

9. Springer M., Dordrecht L. Fatty acid-binding protein: fuel metabolism // Mol. Cell. Biochem. 2007. Vol.299, № 1-2. P.75–84.

Поступила 16.06.2011

Наталья Александровна Ишутина, старший научный сотрудник,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;

Natalia A. Ishutina,
22 Kalinina Str., Blagoveshensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru



УДК 616.61-036.12:616.233]616.15-008.1

Н.А.Щербань, Ю.С.Ландышев

ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В НАРУШЕНИИ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостазов у больных хронической болезнью почек и изучено их влияние на эндобронхиальный кровоток. Установлено, что при хронической болезни почек отмечается повышение коагуляционной активности крови и агрегационной способности тромбоцитов, приводящее к ухудшению эндобронхиальной микрогемоциркуляции. Определено, что одной из причин, вызывающих гемореологические расстройства и микрогемоциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической болезни почек, является эндотелиальная дисфункция.

Ключевые слова: эндобронхиальная микрогемоциркуляция, хроническая болезнь почек, агрегация тромбоцитов, коагуляция.

SUMMARY

N.A.Shcherban, Yu.S.Landyshev

VALUE OF HAEMORHEOLOGICAL FACTORS IN DISTURBANCES OF ENDOBRONCHIAL

MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES

The research of coagulation and thrombocytes-vascular hemostases in patients with chronic kidney diseases was conducted and the influence of hemostases on endobronchial blood flow was studied. It was established that chronic kidney disease leads to the increase of coagulative activity of blood and aggregation of thrombocytes and deterioration of endobronchial microhemocirculation. It was defined that one of the reasons causing haemorheologic disorders and microhemocirculation disturbances in the mucous membrane of bronchial tubes in patients with a chronic kidney disease is endothelial dysfunction.

Key words: endobronchial microhemocirculation, chronic kidney disease, aggregation of thrombocytes, coagulation.

В настоящее время в клинической практике активно используется термин «хроническая болезнь почек» (ХБП), который подразумевает единообразие морфологических и функциональных изменений в почечной паренхиме, позволяющих унифицировать под-

ход к лечению и профилактике осложнений почечной патологии [5, 8]. К органам-мишеням, подвергающимся негативному воздействию при почечной недостаточности, наряду с сердечно-сосудистой, костной, пищеварительной системами, относятся и легкие [10]. Механизм поражения бронхолегочной системы при ХБП в настоящее время изучен недостаточно, однако установлено, что одним из основных патогенетических звеньев прогрессирования ХБП является нарушение микрогемоциркуляции [12]. Функционирование системы микрогемоциркуляции определяется рядом факторов, приоритетное значение среди которых отводится сосудистому эндотелию, в норме обладающему высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью [1, 3, 4]. Как известно, при ХБП наблюдаются сложные нарушения в тромбоцитарно-сосудистом и коагуляционном гемостазах, выражающиеся в одновременном существовании протромботического состояния и геморрагического диатеза, что особенно выражено у пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности [2, 9, 10].

В связи с этим, цель исследования заключалась в изучении патогенетических механизмов формирования респираторной патологии при ХБП и определении роли гемореологических расстройств в нарушении эндобронхиальной микрогемоциркуляции.

Материалы и методы исследования

Для изучения эндобронхиальной микрогемоциркуляции применен метод лазерной доплеровской флоуметрии по методике, разработанной на кафедре госпитальной терапии [7]. После визуального осмотра слизистой оболочки трахеобронхиального дерева фибробронхоскопом в биопсийный канал последнего вводили лазерный световодный зонд и устанавливали на участке слизистой оболочки на 1 см выше карины правого верхнедолевого бронха. Такая установка зонда обеспечивала его прямолинейное направление и исключала погрешности при выполнении исследования. После установки световода и стабилизации гемодинамических параметров проводили запись в течение 3 мин. Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы записи и обработки параметров микроциркуляции крови (LDF версия 2.20.0) и определяли средние статистические величины перфузии тканей (ПМ, σ , Kv), амплитуду эндотелиальных (A_e), нейрогенных (A_n), миогенных (A_m), дыхательных (A_d) и сердечных колебаний (A_c).

Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном двухканальном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола-ЛА-230-2» (Россия). Изучалась агрегация тромбоцитов, индуцируемая АДФ (конечная концентрация 10 мкг/мл), коллагеном (10 мг/мл); адреналином (10 мкг/мл) и ристомидином (10 мг/мл).

Исследование коагуляционной активности плазмы проводилось на коагулометре «Amelung KC 1A» (Heinrich Amelung GmbH, Германия) с использованием набора реагентов НПО «Ренам» (Москва) для определения активированного частичного тромбопла-

стинового времени (АЧТВ), плазминогена, протромбинового времени со стандартизированным растворимым тромбопластином с кальцием, растворимых фибринмономерных комплексов, ХПа-зависимого фибринолиза.

Диагноз и стадию ХБП устанавливали согласно критериям National Kidney Foundation's Kidney Disease Quality Outcome Initiative (2002) [14]. Группы больных были сформированы соответственно стадиям ХБП: Группа 1 – пациенты с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин) – 16 человек; 2 группа (клиренс креатинина 89-60 мл/мин) – 17 больных; 3 группа – (клиренс креатинина 59-30 мл/мин) – 19 пациентов; 4 группа – (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) – 14 человек; 5 группа (клиренс креатинина < 15 мл/мин) – 14 больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Клинические исследования были одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГОУ ВПО Амурской государственной медицинской академии. Перед проведением исследования все пациенты подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica v.6.0. Полученные результаты представляли как среднее значение и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$). Наличие корреляционной связи между явлениями устанавливалось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты исследования и их обсуждение

Избыточная функциональная активность тромбоцитов наблюдалась у пациентов на 1-2 стадиях ХБП, у лиц с активным течением хронического гломерулонефрита, при развернутом нефротическом синдроме. При этом отмечалась повышенная активация и агрегация тромбоцитов на различные по интенсивности тромбогенные индукторы (табл.).

У пациентов 1-2 групп отмечалась высокая агрегационная готовность тромбоцитов, которая реализовывалась в образование тромбов под воздействием слабых стимуляторов, таких как адреналин и АДФ, содержащихся непосредственно в тромбоцитах и являющихся важнейшими физиологическими метаболитами, обеспечивающими первичный гемостаз.

Кроме того, у больных на ранних стадиях ХБП наблюдалась крайне высокая функциональная активность тромбоцитов, стимулированная коллагеном и ристомидином, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс эндотелия.

С помощью проведенного корреляционного анализа было установлено, что у пациентов 1-2 групп с высокой функциональной активностью тромбоцитов отмечались наиболее низкие значения A_c и A_e при стимуляции адреналином ($r_s = -0,76$, $p < 0,01$; $r_s = -0,67$, $p < 0,05$), АДФ ($r_s = -0,81$, $p < 0,01$; $r_s = -0,79$, $p < 0,01$), коллагеном ($r_s = -0,82$, $p < 0,01$; $r_s = -0,84$, $p < 0,01$) и ристомидином ($r_s = -0,85$, $p < 0,01$; $r_s = -0,86$, $p < 0,01$), что указывало на существенное значение тромбоци-

ранних стадиях ХБП.

По мере прогрессирования ХБП наблюдалось снижение агрегационной способности тромбоцитов, что наиболее отчетливо прослеживалось при стимуляции слабыми раздражителями. Агрегация тромбоцитов под воздействием физиологических стимуляторов (адреналина и АДФ) была резко нарушена у больных с терминальной стадией ХБП. Агрегация, стимулированная эндотелиальными и субэндотелиальными факторами (коллагеном и ристомисином), в терминальной стадии хронической почечной недостаточности оставалась повышенной, но значительно в меньшей степени, чем на начальных стадиях ХБП.

Корреляционный анализ, проведенный на поздних

стадиях ХБП, позволил выявить существенное снижение интенсивности корреляционных связей между A_c и A_3 при стимуляции адреналином ($r_s=0,37$, $p>0,05$; $r_s=0,44$, $p>0,05$) и АДФ ($r_s=0,42$, $p>0,05$; $r_s=0,41$, $p>0,05$), тогда как влияние коллагена и ристомисина на агрегационную способность тромбоцитов и показатели эндобронхиальной микрогемоциркуляции оставалось достаточно высоким – A_3 ($r_s=-0,78$, $p<0,01$; $r_s=-0,73$, $p<0,05$) и A_c ($r_s=-0,79$, $p<0,01$; $r_s=-0,69$, $p<0,05$), что указывало на основополагающее значение эндотелиального дисбаланса в развитии протромботического состояния и микрогемоциркуляторных нарушений в слизистой оболочке бронхов у больных ХБП.

Таблица

Агрегационная способность тромбоцитов у больных хронической болезнью почек

Скорость агрегации тромбоцитов по КСВ, %/мин	Группы больных ХБП					Контроль
	1	2	3	4	5	
АДФ	58,4±8,2*	62,3±4,6*	42,9±2,3*	21,6±3,6*	14,4±2,4*	36,1±4,2
Коллаген	66,5±4,6**	78,9±3,4**	69,7±2,6**	55,1±2,1*	48,4±1,9*	39,2±1,2
Адреналин	37,9±4,3*	38,2±2,1*	24,1±1,9*	14,6±1,9	6,4±0,8*	18,9±1,5
Ристомисин	75,3±4,1*	82,4±3,5*	78,6±3,2*	58,7±2,1*	47,7±1,9*	31,9±1,6

Примечание: КСВ – кривая светопропускания; * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – уровень значимости различий между показателями основных групп и контролем (использован критерий Манна-Уитни).

Проведенное исследование коагуляционного гемостаза показало, что у 78,8% больных ХБП отмечалась умеренная гиперкоагуляция за счет ускорения образования протромбиназы в первой фазе свертывания крови.

Повышенная коагуляционная активность отмечалась на всех стадиях ХБП, преимущественно в первую фазу свертывания крови, что указывало на тесную взаимосвязь между повреждением эндотелия, повышением функциональной активности тромбоцитов и развитием коагуляционных нарушений. У 73,7% больных во второй и третьей фазах свертывания крови отмечалась нормокоагуляция, у 12,1% пациентов выявлена гиперкоагуляция в третьей фазе. У 14,1% больных отмечалась нормокоагуляция на всех этапах. Проведенный корреляционный анализ с показателями LDF-граммы выявил наиболее сильные корреляционные связи между АЧТВ и A_3 и A_c у пациентов 1 группы ($r_s=-0,71$, $p<0,01$ и $r_s=-0,78$, $p<0,01$, соответственно), 2 группы ($r_s=-0,73$, $p<0,01$ и $r_s=-0,81$, $p<0,01$, соответственно) и 3 группы ($r_s=-0,76$, $p<0,01$ и $r_s=-0,82$, $p<0,01$, соответственно). Корреляционная связь между АЧТВ и A_3 и A_c у больных с преддиализной стадией ХБП ($r_s=-0,62$, $p<0,05$ и $r_s=-0,59$, $p<0,05$, соответственно) и терминальной стадией заболевания ($r_s=-0,68$, $p<0,05$ и $r_s=-0,64$, $p<0,05$, соответственно) была менее интенсивной.

Таким образом, при исследовании тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостазов у больных ХБП выявлено значительное повышение агрегационной способности тромбоцитов и активности свертывающей системы крови.

Современная каскадно-матричная теория свертывания крови подразумевает неразрывное взаимодействие между тромбоцитарным и коагуляционным звеньями гемостаза [6]. В качестве инициирующего фактора, вызывающего запуск патологической гиперкоагуляции, рассматривают повреждения эндотелия и контакт клеток крови с субэндотелиальными структурами. В лабораторных условиях, агентами, позволяющими выявить указанные изменения, являются коллаген и ристомисин, стимуляция которыми у больных ХБП на всех стадиях заболевания приводила к выраженной агрегации тромбоцитов. Роль эндотелиального повреждения в развитии гиперкоагуляции у больных ХБП подтверждалась повышением образования протромбиназы в 78,8% случаев, представляющей собой комплекс активированного X фактора с активированным V фактором и образующейся при непосредственном участии клеток субэндотелия. Кроме того, активированные тромбоциты обладают способностью секретировать в ток крови биологически активные вещества, способствующие миграции клеток крови в субэндотелиальное пространство, стимуляции фибробластов к повышенной продукции внеклеточного матрикса [13]. Гиперкоагуляция крови и гиперагрегация тромбоцитов способствуют формированию застойно-статических микрогемоциркуляторных нарушений, приводящих к снижению тканевой перфузии и гипоксии.

Выводы

1. При ХБП возникают выраженные нарушения в

коагуляционном и тромбоцитарно-сосудистом звеньях гемостаза, выражающиеся в повышении коагуляционной активности сыворотки в первую фазу свертывания крови, возрастании агрегационной активности тромбоцитов преимущественно под влиянием эндотелиальных и субэндотелиальных тромбогенных индукторов, что свидетельствует о неразрывной взаимосвязи между этими процессами и стимуляцией эндотелия.

2. Возникновение гемореологических нарушений ассоциировано с ухудшением эндобронхиальной микрогемодиализации и диагностировано у 78,8% больных ХБП на всех стадиях заболевания. Приоритетное влияние гемореологические нарушения оказывают на эндотелиальный и сердечный компонент эндобронхиальной микрогемодиализации, приводя к значительному снижению амплитуд колебаний кровотока в этих диапазонах, что может быть объяснено развитием сладж-синдрома и образованием микротромбов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мовчан Е.А., Мукашева С.Б., Харламова Л.А. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных хроническим гломерулонефритом среднего и пожилого возраста // Медицина и экология. 2007. №1. С.61–65.
2. Панина И.Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек // Нефрология. 2006. Т.10, №2. С.33–38.
3. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек / Петрищев Н.Н. [и др.] // Артериальная гипертензия. 2006. Т.12, №4. С.352–358.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н.Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003. С.4–36.
5. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния почек на ранних стадиях хронической болезни почек / Смирнов А.В. [и др.] // Тер. архив. 2007. Т.79, №6. С.25–30.
6. Суворова Т.С., Тов Н.Л., Мовчан Е.А. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите // Тер. архив. 2007. №6. С.56–60.
7. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой: пат. 2281684 Рос. Федерации: МПК7 А61В1/267 / авторы и заявители Ю.С.Ландышев, Н.П.Красавина, Е.С.Кравец, С.И.Ткачева, Л.И.Каленбет, Г.Е.Ким; патентообладатель ГОУ ВПО АГМА. №2005117772/14; заявл. 08.06.2005; опубл. 20.08.2006, Бюл. №23.
8. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Тер. архив. 2005. Т.77, №6. С.87–92.
9. Харламова У.В., Ильичева О.Е. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе // Нефрология. 2010. Т.14, №4. С.48–52.
10. De Backer W. Renal failure and the lung / Eur. Respir. J. 2006. Vol.34. P.102–111.
11. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease / Daneschvar H.L. [et al.] // Thromb. Haemost. 2008. Vol.99, №6. P.1035–1039.
12. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach / Hogas S.M. [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. 2010. Vol.4, №3. P.116–127.
13. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome / Kayali F. [et al.] // Am. J. Med. 2008. Vol.121, №3. P.226–230.
14. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification / National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol.39, №2. P.1–266.

Поступила 11.07.2011

Наталья Анатольевна Щербань, ассистент кафедры пульмонологии,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького 95;
Natalia A. Shcherban,
95 Gorkogo Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: scherbann@mail.ru

