

На правах рукописи

Адеева Марина Амировна

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ  
ГЕМОСТАЗА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С  
ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ И  
ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ**

Специальность 14.00.37 – анестезиология и реаниматология  
14.00.05 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Центре болезней почек и диализа Муниципального Учреждения «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Егоров Владимир Михайлович  
доктор медицинских наук Жданова Татьяна Владимировна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук Зислин Борис Давидович  
доктор медицинских наук, профессор Хрущева Нина Александровна

**Ведущая организация:**

Пермская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является финальной стадией всех заболеваний почек и представляет собой крупную медицинскую проблему. Сегодня для ее лечения широко применяются методы заместительной терапии гемодиализ (ГД) и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД). Вместе с тем, среди пациентов, получающих диализ, сохраняется высокий уровень смертности. Наиболее частыми ее причинами являются кардио–васкулярные осложнения (A. S. Levey et al., 1998; K. B. Meyer et al., 1998). По данным эпидемиологических исследований в США пятилетняя выживаемость больных на гемодиализе составляет 29,4% (A. S. Levey et al., 1998; G. N. Levine et al., 1995).

В патогенезе сердечно–сосудистых осложнений значительное место занимает эндотелиальная дисфункция (ЭД), являющаяся первым этапом атеросклеротического поражения (D. S. Celermajer, 1992; A. Paragianni et al., 2003; V. Schachinger et al., 2000; C. D. Stehouwer et al., 2002). Механизмы кардио–васкулярных осложнений при ХПН и у пациентов с артериальной гипертензией во многом схожи (J. Batellier et al., 1993; J. R. Guyton et al., 1983; R. Ross et al., 1995; R. Virmani et al., 1991). Однако, проведение терапии ГД и ПАПД, не может не сказаться на своеобразии повреждения сердечно–сосудистой системы.

По мере усугубления ХПН нарастает выраженность нарушений гемостаза, фибринолитической и антикоагулянтной активности стенки сосудов, усиливаются процессы внутрисосудистой коагуляции, что ведет к развитию ДВС–синдрома (С. И. Рябов, 1982; Н. А. Лопаткин и др., 1997; В. А. Суханов и др., 1982; A. Sagipanti et al., 1993). Анализ опубликованных научных работ показал, что нет единого мнения о состоянии гемостаза у больных с терминальной ХПН (ТХПН), получающих ГД и ПАПД. При

контакте крови с поверхностью диализной мембраны и кровопроводящих магистралей возникают явления гемоцитолита, выброс в кровоток «тромбопластинового материала», который активирует внутренний механизм свертывания крови (В. Г. Лычев, 2001; Е. А. Стещок и др., 1988).

При проведении ПАПД происходит неизбежное хроническое повреждение брюшины из-за постоянного воздействия на перитонеальную мембрану диализирующих растворов (гиперосмолярность, наличие глюкозы и продуктов ее деградации, лактата), которые угнетают функцию мезотелиальных клеток (J. W. Dobbie et al., 1994; R. T. Krediet et al., 1996; N. Topley et al., 1991; M. S. Park et al., 1999). Мезотелий способен секретировать вазодилататоры (простагландины, оксид азота) и вазоконстрикторы (эндотелин, цитокины и др.), оказывать влияние не только на перитонеальную, но и на системную микроциркуляцию, а также на функцию сосудистого эндотелия (M. F. Flessner et al., 1999; A. Jorges et al., 1999; T. Liberek et al., 1993; H. V. Bronswijk et al., 1989).

Большое значение в развитии ДВС-синдрома имеет сладж-синдром в зоне микроциркуляции, который усиливает гипоксию и активирует коагуляционные процессы (З. С. Баркаган, 1998; В. П. Казначеев и др., 1975; Н. А. Мухин и др., 1988; Р. Н. Потехина и др., 1980).

Остается неизученным вопрос о состоянии системы микроциркуляции у больных с терминальной ХПН, получающих ГД и ПАПД, и их взаимосвязь с ЭД и изменениями в системе гемостаза. Изучение микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы может иметь практическое значение для ранней диагностики развития ДВС-синдрома (A. Bollinger, 1983). Настоящий вопрос представляется интересным для изучения, поскольку имеются сведения о меньшем риске кардио-васкулярных осложнений у пациентов, получающих перитонеальный диализ (S. S. Fenton et al., 1997).

Таким образом, актуальность темы настоящего исследования состоит в необходимости изучения функции эндотелия, системы микроциркуляции и гемостаза у больных, получающих различные методы заместительной почечной терапии и определения взаимосвязей между ними.

### **Цель работы**

Определить функцию эндотелия, состояние системы гемостаза и микроциркуляции у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД, на основании чего обосновать дифференцированный подход к выбору метода заместительной терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить функцию эндотелия у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.
2. Провести сравнительный анализ показателей системы гемостаза у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.
3. Оценить состояние системы микроциркуляции у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.
4. Определить взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, гемостазом и нарушениями в системе микроциркуляции у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.
5. На основании нарушений в системе гемостаза, микроциркуляции и функции эндотелия определить приоритетность выбора метода заместительной терапии терминальной ХПН.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с терминальной ХПН, получающих ГД и ПАПД, регистрируется дисфункция эндотелия и выявляются нарушения в системе микроциркуляции, наиболее выраженные при ГД.

2. У пациентов с терминальной ХПН на ГД, регистрируется ДВС-синдром в фазе гиперкоагуляции, тогда как у больных с додиализной стадией ХПН и получающих ПАПД, регистрируется нормокоагуляция.

3. У больных с ХПН при нормальной функции эндотелия определяется нормокоагуляция; дисфункция эндотелия взаимосвязана с гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза.

4. У больных с ХПН нарушения в системе микроциркуляции взаимосвязаны с дисфункцией эндотелия.

5. У больных с ХПН при более выраженных нарушениях в микроциркуляторном русле выявляются признаки гиперкоагуляции.

#### **Научная новизна**

Впервые проведена сравнительная оценка функции эндотелия, нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции у больных с терминальной ХПН, получающих разные методы заместительной терапии – ГД и ПАПД. Определено, что у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД, регистрируются более выраженные нарушения в системе микроциркуляции, гемостаза и функции эндотелия, по сравнению с пациентами, получающими ПАПД.

Выявлена взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и состоянием системы гемостаза и микроциркуляции у больных с терминальной ХПН. При наличии эндотелиальной дисфункции регистрируется гиперкоагуляция и более выраженные изменения в системе микроциркуляции. Определены дополнительные показания к дифференцированному выбору методов заместительной терапии ГД и ПАПД с учетом нарушений в системе микроциркуляции, гемостаза и функции эндотелия.

#### **Практическая значимость работы:**

1. Разработаны дополнительные показания для выбора метода заместительной терапии терминальной ХПН – ГД или ПАПД, в

зависимости от состояния функции эндотелия, системы микроциркуляции и гемостаза.

2. Своевременно выявленные изменения функции эндотелия, в системе микроциркуляции и гемостаза у больных с терминальной ХПН являются дополнительными показаниями для перевода на ПАИД, что способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

3. Исследование функции эндотелия, определение состояния системы микроциркуляции целесообразно включать в набор обследований больных с ХПН при динамическом наблюдении этих пациентов.

#### **Апробация работы**

Результаты исследования доложены на заседаниях нефрологического семинара г. Екатеринбурга в 2002, 2003 и 2005 г.г., Первом объединенном конгрессе «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза» (Москва, 2002 г.), Всероссийском Конгрессе «Нефрология и диализ сегодня» (Новосибирск, 2003 г.), Международной нефрологической конференции «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2003 г.), IV конференции Российского диализного общества (Санкт-Петербург, 2005 г.), Юбилейной научно-практической конференции и Научно-практической конференции «Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений» (Екатеринбург, 2005 г.), на проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург, 2005г.).

#### **Реализация работы**

Результаты работы внедрены в практику работы Центра болезней почек и диализа Городской клинической больницы № 40. Полученные автором данные используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ИП «Уральской государственной медицинской академии».

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В работе представлены 16 таблиц и 30 рисунков. Список литературы включает 230 источников, 98 из которых опубликовано в отечественных и 132 в зарубежных изданиях.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика клинического материала и методов исследования**

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП «Уральской государственной медицинской академии», Центре болезней почек и диализа МУ ГКБ №40. В клиническом разделе работы было проведено обследование 80 пациентов с ХПН. Пациенты с ТХПН получали заместительную терапию ГД и ПАПД в период с 1999 по 2003гг.

#### **Критерии включения больных в исследование:**

1. Больные с ХПН, которая явилась исходом хронического гломерулонефрита или хронического пиелонефрита.
2. Отсутствие признаков клинико–лабораторной активности основного заболевания почек.
3. Адекватный диализ (кинетико–объемный показатель ( $Kt/V$ ) $>1,2$  у больных на ГД и  $Kt/V > 2$  у пациентов на ПАПД).

#### **Критерии исключения больных:**

1. Наличие сахарного диабета.
2. Наличие клинически значимого атеросклеротического поражения сосудов.
3. Патогенетическая терапия глюкокортикоидами и цитостатиками.
4. Неадекватный диализ ( $Kt/V < 1,2$  у больных на ГД и  $Kt/V < 2$  у пациентов на ПАПД).

В ходе исследования больные были разделены на три группы. Первая (контрольная) группа состояла из 30 пациентов с ХПН I–II ст. по классификации С. И. Рябова (додиализная стадия ХПН). Во второй группе были пациенты с ХПН III ст., получающие заместительную терапию программным ГД (26 человек). В третью группу вошли больные, получающие лечение ПАПД (24 человека). Исследуемые группы были сравнимы между собой по возрасту ( $45,02 \pm 0,99$ ;  $41,95 \pm 1,63$  и  $41,65 \pm 3,21$  г., соответственно,  $p > 0,05$ ), длительности заболевания ( $16,16 \pm 1,29$ ;  $14,06 \pm 1,28$  и  $14,10 \pm 2,36$  г.,  $p > 0,05$ ) и давности артериальной гипертензии (АГ) ( $9,55 \pm 1,81$ ;  $6,41 \pm 1,94$  и  $8,83 \pm 2,06$  г.,  $p > 0,05$ ). Продолжительность терапии диализом до начала исследования достоверно не отличалась у больных на ГД и ПАПД и составила  $666,77 \pm 87,09$  и  $654,13 \pm 149,27$  дней ( $p > 0,05$ ).

Больные обследовались в условиях специализированного отделения. Диагностика заболеваний почек проводилась с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Функциональное состояние почек определяли по уровню креатинина и мочевины сыворотки крови, определение которых проводилось на автоанализаторе «РА – 50» «Klima» фирмы «Technicon» (США) с использованием наборов стандартных реактивов «AMES», а также по клиренсу эндогенного креатинина. Определение других биохимических показателей проводилось на анализаторе «Ciba Corning Express plus».

Для оценки сосудисто–тромбоцитарного гемостаза использовали подсчет числа тромбоцитов в камере Горяева методом фазово–контрастной микроскопии (G. Brecher et al., 1953). Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометрах «TRHOMLIT» и «LA 220» («Биола») с АДФ, адреналином, коллагеном и ристомисином (В. Г. Лычев, 1993; В. В. Меньшиков, 1987; G. V. Born et al., 1962). Для проведения тестов, отражающих активность I фазы свертывания крови, использовался тромбоэластограф «ГКГМ 103М». Были проведены следующие тесты: рекальцификация цитратной крови в

условиях минимальной активации на тромбозэластограмме (ТЭГ); рекальцификация цитратной крови в условиях максимальной активации на ТЭГ с ингибитором протеолиза (В. А. Суханов, 1985); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (J. P. Caen et al., 1968; В. Г. Лычев, 1993). Для оценки активности II фазы процесса свертывания крови определяли протромбиновый индекс (ПТИ) по А. J. Quick в модификации Туголукова (З. С. Баркаган, 1998) на коагулометре «Biotmatic B 10». Для характеристики III фазы процесса свертывания крови (фибринообразование) определяли концентрацию фибриногена по А. Clauss хронометрическим методом (В. В. Меньшиков, 1987) на коагулометре «Biotmatic B 10» и определение растворимых фибрин-мономерных комплексов с ортофенантролином (З. С. Баркаган, 1998; В. А. Елыкомов и др., 1987). Тест, отражающий состояние фибринолитической системы: рекальцификация цитратной крови с добавлением стрептокиназы – Хагеман-зависимый фибринолиз (А. П. Архипов, 1985).

Исследование функции эндотелия проводилось по методике, основанной на измерении изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока в ответ на повышенное давление потока крови (эндотелий-зависимая вазодилатация) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация) (D. S. Celermajer, 1972).

Для оценки системы микроциркуляции проводили биомикроскопию бульбарной конъюнктивы на аппаратах ЩЛ – 56 и КС 100 при суммарном увеличении в 16 и 32 раза. Степень выявленных изменений оценивали по методике (В. С. Волков и др., 1976).

Полученные в исследовании данные обрабатывались с использованием ПЭВМ типа IBM PC при помощи статистической программы NCSS&PASS. Вычислялись средние арифметические ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ), средние квадратичные отклонения, доверительные интервалы, медианы. Для определения нормальности распределения

наблюдаемых величин использовался критерий асимметрии, визуальная оценка частотного распределения, критерии эксцесса и Шапиро–Уилка. Двухвыборочный критерий Стьюдента ( $t$ -критерий) применялся для сравнения различий в двух средних нормально распределенных группах. При ненормальном распределении в группах применяли критерий Манна–Уитни. Для оценки межгрупповых различий при сравнении нескольких групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами при нормальном распределении параметров рассчитывалась с использованием критерия множественных сравнений Тьюки–Крамера. При ненормальном распределении достоверность различия между группами определяли по непараметрическому статистическому тесту Крускал–Уоллиса (критерий множественных сравнений  $Z$ ) с поправкой Бонферрони.

Для определения взаимосвязей между различными параметрами использовался корреляционный анализ. Для переменных, которые имеют неправильное распределение, использовали коэффициент парной корреляции Спирмана, а для параметров с нормальным распределением – коэффициент корреляции Пирсона. Различия между группами и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследований и их обсуждение**

Изучение функционального состояния эндотелия у больных с ХПН, показало, что эндотелий–зависимая и эндотелий–независимая вазодилатация были достоверно меньше у больных, получающих ГД. Прирост диаметра плечевой артерии при эндотелий–зависимой вазодилатации был достоверно меньше у пациентов на ГД по сравнению с группами больных с додиализной стадией ХПН (на 63,83%,  $p < 0,05$ ) и получающих ПАПД (на 48,72%,  $p < 0,05$ ). Напряжение сдвига в покос было на 36,80% выше у больных, получающих ПАПД, чем у пациентов на ГД

---

( $p < 0,05$ ). Напряжение сдвига на тест было на 26,56% ниже у пациентов на ГД, а у контрольной группы на 17,25% ниже, чем у больных на ПАПД ( $p < 0,05$ ). Изменение напряжения сдвига у пациентов на ПАПД на 35,69% выше, чем у больных на ГД ( $p < 0,05$ ).

Исследование напряжения сдвига в покое, напряжения сдвига на тест и изменения напряжения сдвига показали, что данные индексы были достоверно выше у больных, получающих ПАПД, чем у пациентов на ГД, что свидетельствовало о лучшем функциональном состоянии эндотелия в этой группе. Показатели эндотелиального теста у пациентов на ПАПД были сравнимы с результатами, полученными в контрольной группе, то есть на фоне лечения ПАПД не происходит ухудшения функции эндотелия, тогда как у больных, получающих ГД, развиваются выраженные нарушения.

При исследовании показателей гемостаза были выявлены изменения в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном звеньях у больных с ХПН. Количество тромбоцитов в исследуемых группах было в пределах нормы, но в группе больных на ГД достоверно ниже по сравнению с другими группами. Показатели агрегации тромбоцитов с ристомидином во всех группах были в пределах нормы и достоверно не отличались. Агрегация тромбоцитов с АДФ у больных, получающих заместительную терапию, была ниже нормы, а у пациентов с додиализной стадией ХПН – в пределах нормы. Агрегация тромбоцитов с АДФ у пациентов контрольной группы ( $56,47 \pm 2,62\%$ ) была выше, чем у больных на ПАПД ( $49,38 \pm 2,92\%$ ) ( $p < 0,05$ ); тогда как у пациентов на ГД этот показатель составил  $50,36 \pm 2,87\%$ , что немного превышает среднее значение у больных на ПАПД ( $p > 0,05$ ). Агрегация тромбоцитов с коллагеном и адреналином во всех исследуемых группах больных была ниже нормы. У больных на ГД агрегация тромбоцитов с коллагеном ( $46,08 \pm 3,70\%$ ) была ниже, чем у пациентов контрольной группы ( $57,31 \pm 3,36\%$ ,  $p < 0,05$ ) и больных на ПАПД

(50,95±3,86%,  $p>0,05$ ). Агрегация тромбоцитов с адреналином была выше у больных на ПАПД в сравнении с додиализной ХПН (40,42±4,0 и 28,04±4,09%  $p<0,05$ ) и с пациентами на ГД (35,58±4,0%,  $p>0,05$ ).

При исследовании вторичного гемостаза по ТЭГ у больных с ХПН было выявлено, что величина R во всех группах была ниже нормы. У больных на ГД наблюдались самые низкие значения R (581,09±10,77 сек.) по сравнению со всеми исследуемыми группами и имели достоверные отличия от показателей у пациентов на ПАПД и больных с додиализной ХПН. Величина R у больных на ПАПД практически не отличалась от показателя R в контрольной группе и составляла 626,75± 10,36 сек. и 653,90±9,31 сек.. Величина K у больных с терминальной ХПН, получающих лечение ГД и ПАПД, была ниже нормы. У пациентов контрольной группы величина K была в пределах нормы (193,60±6,75 сек.). У больных на ГД показатель K был достоверно ниже (156,78±6,85 сек.), в сравнении с величиной K у пациентов с додиализной ХПН и получающих ПАПД (173,88±6,49 сек.). Показатель MA превышал норму во всех группах больных. MA достигала максимальных значений у больных на ГД (57,96±1,86 мм) и была достоверно выше у этих больных в сравнении с величиной MA у пациентов на ПАПД (50,46±1,90 мм) и контрольной группы. Наименьшие значения MA были у пациентов с додиализной ХПН (49,26±1,79 мм). Результаты представлены на рис. 1.

Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R была достоверно выше у пациентов контрольной группы (547,90±22,93 сек.) в сравнении с больными терминальной ХПН, получающими ГД и ПАПД. Однако достоверных различий между показателями у пациентов, получающих ГД и ПАПД, не выявлено. Во всех группах время рекальцификации цитратной крови с ингибиторами протеолиза R ниже нормы, что свидетельствовало о низкой активности протеолиза.

---

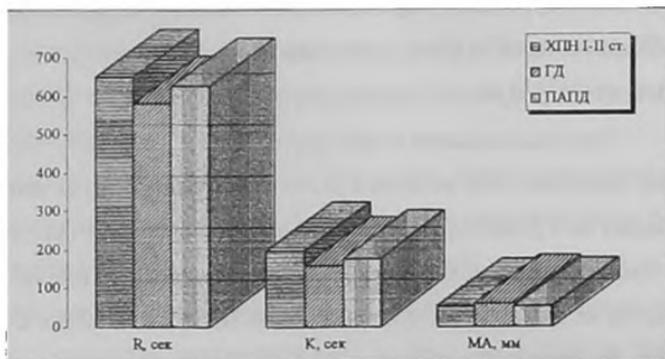


Рисунок 1

**Показатели тромболограммы цитратной крови в условиях минимальной активации у больных с дидиализной стадией ХПН, пациентов на ГД и ПАПД**

Уровни АПТВ и ПТИ у больных, получающих ГД и ПАПД, достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ) и были в пределах нормы. У больных с ГД, получающих ГД и ПАПД, имелась гиперфибриногемия ( $4,18 \pm 0,28$  г/л и  $4,19 \pm 0,29$  г/л), в контрольной группе уровень фибриногена не превышал норму ( $3,63 \pm 0,26$  г/л,  $p > 0,05$ ). У больных на ГД содержание РФМК превышало нормальные показатели ( $4,56 \pm 0,78 \times 10^{-2}$  г/л), тогда как у пациентов на ПАПД и больных контрольной группы данный показатель был в норме ( $1,10 \pm 0,80 \times 10^{-2}$  г/л и  $1,37 \pm 0,72 \times 10^{-2}$  г/л соответственно). Хагеман – зависимый ферментный фибринолиз на ТЭ достоверно не отличался в исследуемых группах больных и был в пределах нормы.

Таким образом, нарушения в системе гемостаза у больных с ХПН характеризовались гиперкоагуляцией, максимально выраженной у пациентов, получающих ГД. У пациентов на ГД величины R и K были достоверно ниже, а MA – достоверно выше, чем в двух других группах. Наблюдалась гиперфибриногемия у больных, получающих заместительные методы терапии. Разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза у больных на ГД, при повышенном уровне РФМК

свидетельствовали о хроническом течении ДВС–синдрома в стадии гиперкоагуляции. Состояние системы гемостаза у пациентов на ПАПД практически не отличалось от такового у больных с додиализной ХПН. В отличие от ГД больных, у ПАПД пациентов были выше значения R и K, ниже MA, наблюдался нормальный уровень РФМК и тромбоцитов крови, что свидетельствовало об отсутствии признаков ДВС–синдрома.

Для оценки состояния системы гемостаза у больных с наличием и без ЭД, было выделено 2 группы больных, в которых проведен сравнительный анализ показателей коагулограммы. Количество тромбоцитов крови было выше у пациентов без ЭД –  $232,68 \pm 17,34$  и  $190,53 \pm 13,19 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). В группах с ЭД и без нее достоверных отличий по агрегации тромбоцитов с ристомидином, АДФ, коллагеном и адреналином не получено. Величина R была выше у пациентов без ЭД ( $665,59 \pm 19,59$  и  $607,97 \pm 14,91$  сек.,  $p < 0,05$ ). Кроме того, показатель R у больных с ЭД значительно ниже нормы. Величина K также была достоверно выше у пациентов без ЭД ( $218,59 \pm 17,75$ сек.), что говорит о меньшей склонности к тромбофилии, чем у больных с ЭД ( $175,34 \pm 13,51$ сек.). Показатель K у больных ХПН, имеющих ЭД, регистрировался ниже нормы. Величина MA достоверно не отличалась в исследуемых группах больных. У больных с ЭД величина MA выше нормы. Результаты представлены на рис. 2.

Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R достоверно не отличалась у больных с ЭД и без нее. Зарегистрировано более высокое АПТВ у больных с ЭД (на 4,10%), чем у пациентов без ЭД. В группах с ЭД и без нее достоверных отличий по уровням ПТИ, фибриногена и РФМК не было. Фибринолитическая активность цитратной крови на ТЭГ со стрептазой в условиях высококонтактной активации каолином в обеих группах была в пределах нормы, но достоверно выше

время фибринолиза регистрировалось у больных без ЭД (1101,27±83,30сек.), у больных с ЭД – 915,45±63,38 сек.

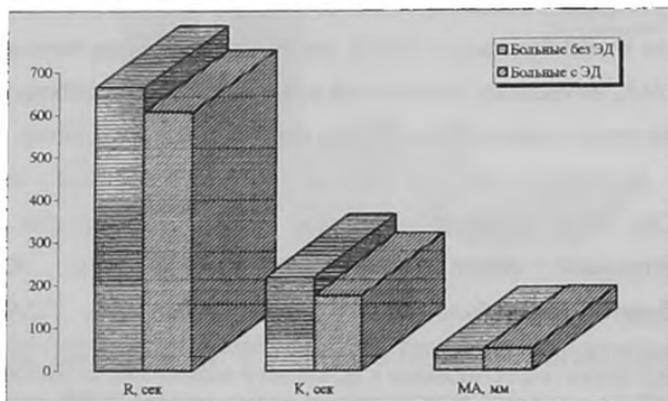


Рисунок 2

#### Показатели тромбозаграммы цитратной крови в условиях минимальной активации у больных без ЭД и пациентов с ЭД

Таким образом, у больных с ХПН, имеющих ЭД, наблюдались разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза: на фоне более низкого содержания тромбоцитов крови и более высокого АПТВ выявлены признаки гиперкоагуляции по данным ТЭГ в виде более низких значений R и K (показатели ниже нормы). У пациентов без ЭД показатели R, K и MA, количество тромбоцитов, АПТВ, ПТИ, РФМК и фибриноген наблюдались в пределах нормы, что позволяет сделать вывод о нормокоагуляции у этой группы больных.

При исследовании системы микроциркуляции получены данные, свидетельствующие о повреждении и перестройке микроциркуляторного русла, наиболее выраженные у больных, получающих ГД, и проявляющиеся в виде отека периваскулярной зоны, неравномерности калибра, аневризм и саккуляций венул и артериол, появления извитости, сетчатой структуры, аневризм и сосудистых клубочков капилляров, сладж-феномена на уровне венул и капилляров.

При анализе данных биомикроскопии конъюнктивы выявлено, что индекс периваскулярных изменений (ИПИ) был немного ниже у больных на ПАПД и с додиализной ХПН и, самый высокий – у пациентов на ГД. Индекс сосудистых изменений (ИСИ) и индекс внутрисосудистых изменений (ИВИ) были достоверно выше у пациентов, получающих ГД, а наименьшие – у больных на ПАПД. Достоверно более высокий ОКИ зафиксирован у больных на ГД. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Состояние системы микроциркуляции по данным биомикроскопии конъюнктивы**

Исследуемые показатели	I Группа (n=29)	II Группа (n=26)	III Группа (n=22)	Достоверность
ИПИ	0,21±0,11	0,50±0,12	0,36±0,13	p>0,05
ИСИ	11,03±0,30	13,96±0,53	10,95±0,58	2-1<0,05 2-3<0,05
ИВИ	1,90±0,35	3,12±0,37	1,64±0,40	2-1<0,05 2-3<0,05
ОКИ	13,14±0,69	17,58±0,73	12,95±0,79	2-1<0,05 2-3<0,05

Таким образом, состояние системы микроциркуляции у пациентов, получающих ПАПД, было значительно лучше, чем у больных на ГД, поскольку ОКИ был достоверно ниже в этой группе больных.

С целью определения взаимосвязи ЭД и нарушений в системе микроциркуляции, нами была проведена оценка биомикроскопии конъюнктивы в группах больных с наличием и отсутствием ЭД. ОКИ был достоверно выше у больных, имеющих ЭД. Достоверных различий ИПИ, ИСИ и ИВИ не было. Однако все три индекса были выше у пациентов с ЭД. Результаты представлены в таблице 2. При этом было выявлено, что у больных с ХПН с выраженными нарушениями микроциркуляции (ОКИ 14,0 баллов и выше) имеются сдвиги в системе гемостаза, свидетельствующие о гиперкоагуляционном состоянии крови. Количество тромбоцитов крови у пациентов с ОКИ менее 14,0 баллов было меньше,

чем во второй группе ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий у пациентов с ОКИ менее 14,0 баллов по агрегации тромбоцитов с ристомидином, АДФ и коллагеном не выявлено. Агрегация тромбоцитов с адреналином у пациентов с менее выраженными микроциркуляторными нарушениями была ниже ( $28,60 \pm 3,92\%$ ), чем во второй группе ( $38,26 \pm 3,18\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Состояние системы микроциркуляции при наличии и отсутствии эндотелиальной дисфункции**

Исследуемые показатели	Больные без ЭД (n=19)	Больные с ЭД (n=42)	Достоверность
ИПИ	$0,16 \pm 0,13$	$0,36 \pm 0,09$	$p > 0,05$
ИСИ	$10,68 \pm 0,69$	$12,0 \pm 0,47$	$p > 0,05$
ИВИ	$1,58 \pm 0,48$	$2,45 \pm 0,32$	$p > 0,05$
ОКИ	$12,42 \pm 0,67$	$14,81 \pm 0,65$	$p < 0,05$

Показатели R ( $671,38 \pm 17,02$  и  $593,93 \pm 14,49$  сек.,  $p < 0,05$ ) и K ( $202,86 \pm 13,88$  и  $152,18 \pm 11,82$  сек.,  $p < 0,05$ ) были достоверно выше у больных с ХПН с менее выраженными нарушениями микроциркуляции. Показатели R и K у пациентов с ОКИ менее 14,0 баллов были в пределах нормы, тогда как эти же показатели у больных другой группы были значительно ниже нормы, что говорит о склонности к тромбофилии у пациентов второй группы. Величина MA превышала установленную норму в обеих группах больных, но достоверно ниже была у больных с ОКИ менее 14,0 баллов ( $48,76 \pm 1,69$  и  $54,97 \pm 1,46$  сек.,  $p < 0,05$ ).

Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R у пациентов с ОКИ менее 14,0 баллов ( $520,24 \pm 22,29$  сек.) и более выраженными нарушениями микроциркуляции ( $486,83 \pm 18,52$  сек.) была ниже нормы ( $p > 0,05$ ). У больных с ОКИ менее 14,0 баллов уровень АПТВ был в пределах нормы и достоверно не различался. Уровень фибриногена у больных с ОКИ менее 14,0 баллов был в пределах нормы ( $3,43 \pm 0,26$  г/л), и достоверно ниже, чем у пациентов второй группы ( $4,46 \pm 0,21$  г/л).

Таким образом, у пациентов с более выраженными микроциркуляторными нарушениями показатели R и K были ниже нормы, а MA – выше нормы на фоне гиперфибриногенемии. Показатели ТЭГ и уровень фибриногена крови у больных с ОКИ менее 14,0 баллов были в пределах нормы. Кроме того, у больных с выраженными микроциркуляторными нарушениями выявлено достоверно более низкое содержание тромбоцитов при ускоренной их агрегации с адреналином.

Были определены корреляционные взаимосвязи конъюнктивных индексов и показателей гемостаза у больных с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. (табл. 3).

*Таблица 3*

**Взаимосвязь конъюнктивных индексов с показателями гемостаза у больных, получающих ГД, ПАПД и ХПН I–II ст.**

Показатели коагулограммы	ИПИ		ИСИ		ИВИ		ОКИ	
	r*	p	r*	p	r*	p	r*	P
R (ТЭГ), сек	-0,17	0,17	-0,40	0,002	-0,19	0,12	-0,42	0,001
K (ТЭГ), сек	-0,01	0,93	-0,30	0,01	-0,31	0,048	-0,35	0,003
MA (ТЭГ), сек	0,16	0,19	0,49	0,001	0,35	0,02	0,54	0,001
Фибриноген (г/л)	0,02	0,85	0,47	0,001	0,07	0,94	0,38	0,001

Примечание. \*r – коэффициент корреляции, p – достоверность.

Выявлены достоверные отрицательные связи между ИСИ с показателями R и K; положительная связь между величиной MA с ИСИ, что свидетельствует о том, что у больных ХПН, характеризующихся признаками гиперкоагуляции (по данным ТЭГ – низкие значения показателей R и K, высокие MA), обнаружены более выраженные сосудистые изменения. Определена отрицательная взаимосвязь между показателем K и ИВИ; положительная – между величиной MA с ИВИ, что свидетельствует о том, что у больных с ХПН, склонных к тромбофилии (низкий K, высокий MA), внутрисосудистые изменения более выражены.

Получены достоверные отрицательные взаимосвязи показателей свертывания R и K с ОКИ; достоверная положительная взаимосвязь

величины МА с ОКИ. Выявлена положительная достоверная взаимосвязь между фибриногеном с ИСИ и ОКИ, это отражает, что у пациентов с более высоким содержанием фибриногена больше выражены сосудистые изменения и выше ОКИ.

Состояние системы микроциркуляции у пациентов, получающих ПАПД, было значительно лучше, чем у больных на ГД. Выявлено наличие взаимосвязи между функцией эндотелия и состоянием системы микроциркуляции. Больные с ХПН с выраженными нарушениями функции эндотелия и микроциркуляции имели более высокие индексы периваскулярных, внутрисосудистых изменений и ОКИ.

Была определена взаимосвязь между состоянием системы микроциркуляции и показателями гемостаза у больных с ХПН. У пациентов с выраженными микроциркуляторными нарушениями выявлялись признаки тромбофилии, о чем свидетельствуют низкие значения показателей рикальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R и K и высокая МА, выходящие за пределы нормы, на фоне гиперфибриногемии, ускоренной агрегации тромбоцитов с адреналином, тромбоцитопении.

#### **Выводы:**

1. Эндотелиальная дисфункция более выражена у пациентов на ГД, в сравнении с больными на ПАПД и с додиализной стадией ХПН. Функция эндотелия у больных с додиализной стадией ХПН и получающих ПАПД была сравнима.

2. Наиболее выраженные сдвиги в системе гемостаза (признаки ДВС-синдрома) имеют пациенты на ГД по сравнению с больными, получающими ПАПД и с додиализной стадией ХПН, и выражаются в виде гиперкоагуляции крови на фоне снижения количества тромбоцитов и нарушения их функций. Существенных различий в состоянии системы

гемостаза у пациентов с додиализной стадией ХПН и получающих ПАПД не выявлено, признаки ДВС–синдрома отсутствовали.

3. Нарушения в системе микроциркуляции более выражены у пациентов на ГД по сравнению с больными, на ПАПД и с додиализной стадией ХПН. В группах больных с додиализной стадией ХПН и получающих ПАПД состояние системы микроциркуляции было сравнимым.

4. У больных с ХПН определяется взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, нарушениями в системе микроциркуляции и сдвигами в гемостазе в сторону гиперкоагуляции.

5. Дисфункция эндотелия, выраженные проявления ДВС–синдрома, признаки гиперкоагуляции и микроциркуляторные нарушения у больных с терминальной ХПН, являются дополнительными показаниями для назначения ПАПД в качестве метода заместительной терапии.

### **Практические рекомендации**

1. У больных с терминальной ХПН при определении выбора заместительной терапии ГД или ПАПД рекомендуется исследовать функцию эндотелия, систему гемостаза (для выявления гиперкоагуляции и ДВС–синдрома) и состояние системы микроциркуляции.

2. Эндотелиальная дисфункция, выраженные нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции являются дополнительными показаниями для начала лечения или перевода на ПАПД.

3. С целью определения риска развития сердечно–сосудистых осложнений и своевременной их профилактики у больных с терминальной ХПН, получающих гемодиализ или перитонеальный диализ, рекомендуется динамическое наблюдение за функциональным состоянием эндотелия, системы микроциркуляции и гемостаза.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Влияние адекватности диализа на состояние системы микроциркуляции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью [Текст] / С. В. Новиков, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, М. А. Адеева // Тезисы доклада Первого объединенного Конгресса Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза. – Москва, 2002. – С. 9–10.
2. Адеева М. А. Нарушения в системе микроциркуляции и дисфункция эндотелия у больных с ХПН [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, В. М. Егоров // Белые ночи: материалы международной нефрологической конференции. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 21.
3. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и атеросклероза аорты у больных с ХПН [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, С. Ф. Мелях, В. М. Егоров // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. – №3 – С. 276.
4. Гипертрофия миокарда левого желудочка и дисфункция эндотелия (ДЭ) у больных с уремией / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, С. Ф. Мелях, В. М. Егоров // Нефрология и диализ сегодня: тезисы доклада Всероссийского конгресса. – Новосибирск, 2003. – Нефрология и диализ: приложение. – 2003. – Т. 5. – №3 – С. 276–277.
5. Взаимосвязь нарушений в системе микроциркуляции с дисфункцией эндотелия у больных ХПН III А ст., получающих ГД и ПАПД [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, В. М. Егоров // Материалы IV конференции Российского диализного общества. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 345.
6. Гемостаз и дисфункция эндотелия у больных ХПН III А ст., получающих ГД и ПАПД [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, А. В. Назаров, В. М. Егоров // Материалы IV конференции Российского диализного общества. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 346.

7. Адеева М. А. Состояние системы микроциркуляции у больных хронической почечной недостаточностью IIIA ст., получающих заместительную терапию гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, В. М. Егоров // Специализированная медицинская помощь: сборник трудов юбилейной научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2005. – С. 356–358.
8. Адеева М. А. Состояние системы микроциркуляции (по данным биомикроскопии конъюнктивы) у больных терминальной ХПН, получающих ГД и ПАПД, и ее взаимосвязь с дисфункцией эндотелия [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, В. М. Егоров // Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений: сборник статей научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2005. – С. 301–305.
9. Особенности функционального состояния эндотелия у больных хронической почечной недостаточностью на гемо- и перитонеальном диализе [Текст] / М. А. Адеева, Т. В. Жданова, В. М. Егоров // Уральский медицинский журнал. – 2005. – №5. – С. 36–39.

#### Список сокращений

Kt/V	кинетико–объемный показатель
АГ	артериальной гипертонией
АД	артериальное давление
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
ГД	гемодиализ
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВИ	индекса внутрисосудистых изменений
ИПИ	индекс периваскулярных изменений
ИСИ	индекс сосудистых изменений
ОКИ	общий конъюнктивальный индекс
ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПТИ	протромбиновый индекс
ТХПН	терминальная хроническая почечная недостаточность
ТЭГ	тромбоэластограмма
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЭД	эндотелиальная дисфункция

Подписано в печать 21.09.2005. Формат 60 x 84/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Уч.-изд. л. 1,90. Тираж 100 экз. Заказ.

Отпечатано в типографии ООО «Верже»  
620142, Екатеринбург, ул. Белинского, 182.