

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
профессор В.М. Егоров

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
Т. В. Жданова

ЕКАТЕРИНБУРГ

2005

ПЛАН ДИССЕРТАЦИИ

Список принятых сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1 Особенности функционального состояния эндотелия, системы микроциркуляции и гемостаза у больных хронической почечной недостаточностью (обзор литературы)	10
1.1. Лечение больных с терминальной ХПН заместительной терапией гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом: проблемы возникновения осложнений	10
1.2. Механизмы развития гемостазиологических нарушений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хронической почечной недостаточности	12
1.3. Состояние системы микроциркуляции и роль эндотелия при различных патологических процессах	16
1.4. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией и хронической почечной недостаточностью, в том числе, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.....	22
1.5. Дисфункция эндотелия и кардиоваскулярные осложнения	28
Глава 2 Характеристика больных и методов исследования	31
2.1. Характеристика обследованных больных.....	31
2.1.1. Общая характеристика клинического материала	31
2.1.2. Сравнительная характеристика групп пациентов.....	33
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Клинические методы исследования	35
2.2.2. Лабораторные методы исследования	36
2.2.3. Инструментальные методы исследования	38
2.3. Методы статистической обработки материала исследований.....	44
Глава 3 Дисфункция эндотелия у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.....	46

Глава 4	Нарушения в системе гемостаза у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и их взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией	59
4.1.	Оценка сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у больных с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД	59
4.2.	Оценка вторичного гемостаза: тесты, отражающие активность I фазы процесса свертывания крови (протромбинообразование), активность естественных антиплазминов, АПТВ у больных с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.....	64
4.3.	Показатели активности II и III фазы процесса свертывания крови и состояния фибринолитической системы (посткоагуляционной фазы) у пациентов с додиализной стадией ХПН, больных на ГД и ПАПД	70
4.4.	Взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и состоянием системы гемостаза у больных терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД.....	73
Глава 5	Состояние системы микроциркуляции (по данным биомикроскопии конъюнктивы) у больных терминальной ХПН, получающих ГД и ПАПД, и ее взаимосвязь с состоянием системы гемостаза и функцией эндотелия.....	82
5.1.	Состояние системы микроциркуляции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД	82
5.2.	Состояние системы микроциркуляции при наличии и отсутствии эндотелиальной дисфункции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.	91
5.3.	Состояние системы гемостаза при более выраженных и менее выраженных нарушениях в системе микроциркуляции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.....	95
Заключение		106
Выводы		115
Практические рекомендации		115
Список литературы		117

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

К _t /V	– кинетико–объемный показатель
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфат
АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
ГД	– гемодиализ
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВИ	– индекс внутрисосудистых изменений
ИЛ	– интерлейкин
ИПИ	– индекс периваскулярных изменений
ИСИ	– индекс сосудистых изменений
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ОКИ	– общий конъюнктивный индекс
ПА	– плечевая артерия
ПАПД	– постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПДФ	– продукты деградации фибриногена
ПТИ	– протромбиновый индекс
РФМК	– растворимые фибринмономерные комплексы
ТВ	– тромбиновое время
ТХПН	– терминальная хроническая почечная недостаточность
ТЭГ	– тромбоэластограмма
ФВ	– фактор Виллебранда
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭФР	– эндотелиальный фактор расслабления

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) представляет собой крупную медицинскую проблему, она является финальной стадией всех заболеваний почек. Сегодня для ее лечения широко применяются такие методы заместительной терапии, как гемодиализ (ГД) и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД), которые позволяют существенно продлить жизнь больных.

Но среди диализных пациентов сохраняется достаточно высокий уровень смертности. Наиболее частыми причинами смерти этих больных являются кардиоваскулярные осложнения. Так в США пятилетняя выживаемость больных на гемодиализе составляет всего 29,4% [174, 175].

Известно, что неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз у этих пациентов достоверно связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений, в патогенезе которых большое значение имеет нарушение функции эндотелия [164, 165, 211, 214, 225]. Известно также, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является первым этапом развития атеросклероза, а у пациентов на ГД вывод об ускоренном атерогенезе подтвержден исследованиями [117]. Однако отсутствуют подобные исследования у больных ТХПН, получающих перитонеальный диализ. Не проводились исследования, посвященные сравнению эндотелиальной функции у больных терминальной ХПН (ТХПН), получающих гемодиализ и перитонеальный диализ. Данный вопрос представляется интересным для изучения, поскольку имеются сведения о меньшем риске кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получающих перитонеальный диализ [158].

До настоящего времени функцию сосудистого эндотелия при заболеваниях почек в значительной степени ограничивали его участием в механизмах гемостаза [27, 195]. Анализ литературных данных показал, что нет единого мнения о состоянии гемостаза у больных терминальной ХПН, получающих гемодиализ. Также недостаточно изученным остается вопрос о

нарушениях в системе гемостаза у больных, получающих перитонеальный диализ.

Остается неизученным вопрос о взаимосвязи поражения микроциркуляторного русла с дисфункцией эндотелия и с нарушениями в системе гемостаза у больных ХПН, получающих ГД и ПАПД.

Таким образом, актуальность избранной темы исследования состоит в необходимости определения взаимосвязей между показателями системы гемостаза, микроциркуляции и эндотелиальной функции при разных видах заместительной терапии ТХПН: ГД и ПАПД.

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 у больных, получающих ГД.

2. У пациентов с терминальной ХПН, получающих 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 выявления 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 ПАПД, 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 ПП «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.

ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, СИСТЕМЫ МИРОЦИРКУЛЯЦИИ И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Лечение больных с терминальной ХПН заместительной терапией гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом: проблемы возникновения осложнений

Хронической почечной недостаточностью часто страдают люди молодого и среднего возраста. При достижении терминальной почечной недостаточности проводится заместительная терапия – гемодиализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Уже на втором году лечения трудовая реабилитация этих больных достигает 70–90% [16, 74]. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации за 1996 год, до 94% больных на диализе сохраняют трудоспособность, и только 0,7–2,4% больных не в состоянии обслуживать себя [75]. Значительной части больных в дальнейшем планируется аллотрансплантация донорской почки, что позволяет улучшить их социальную адаптацию и трудовой прогноз [9].

Но, несмотря на современные достижения в лечении терминальной ХПН с помощью методов заместительной терапии, результаты далеко не всегда являются успешными. По данным регистра почечных заболеваний США, пятилетняя выживаемость в общей популяции больных на гемодиализе составляет 29,4% [125, 174]. У 47,2% этих больных причиной смерти является сердечно–сосудистая патология, летальность от которой на ГД в 35 раз выше по сравнению с общей популяцией населения [125, 174, 184]. Артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и кардиомиопатия являются основной причиной острых сосудистых катастроф, таких как острый инфаркт миокарда, аритмии, нарушения мозгового

кровообращения или развития застойной сердечной недостаточности, ведущих к смерти больных ХПН [60].

В возрасте от 25 до 34 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД, может превышать кардиоваскулярный риск смерти в нормальной популяции в сотни раз [109].

Высокий показатель смертности от сердечно-сосудистых осложнений среди молодых пациентов свидетельствует о высоком риске их развития уже в начальных стадиях ХПН [9, 36, 227]. Исследования показывают, что даже начальная почечная недостаточность несет повышенный риск кардиоваскулярной летальности [42, 116, 202, 227].

По данным некоторых исследований в начале заместительной терапии ХПН признаки атеросклероза регистрировались у 32% больных. К концу 2 года гемодиализа 87% пациентов имели те, или иные клинико-инструментальные признаки атеросклеротического поражения сосудов [95].

Столь значительная частота осложнений и летальных исходов у больных ХПН свидетельствует о необходимости поиска новых подходов к проблемам профилактики и своевременного выявления факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Многолетние исследования патофизиологии сердечно-сосудистых осложнений у больных ХПН, проведенные в мире, позволяют предположить, что механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений, возникающих у больных при развитии ХПН, в том числе на фоне заместительной терапии ГД и ПАПД, и у пациентов с АГ другой природы, во многом схожи [200, 148, 155, 206, 207, 136].

С другой стороны, проведение таких процедур, как ГД и ПАПД, не может не сказаться на своеобразии формирования повреждения сердечно-сосудистой системы. В связи с этим является актуальным изучение взаимосвязи и взаимного влияния таких факторов, участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, как нарушение функции сосудистого

эндотелия, расстройств в системах микроциркуляции и гемостаза у больных ТХПН, получающих заместительную почечную терапию.

1.2. Механизмы развития гемостазиологических нарушений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хронической почечной недостаточности

Нарушениям в системе гемостаза у больных ХПН посвящено достаточное количество работ. По данным разных исследований отмечаются нарушения в коагулограмме: такие как увеличение содержания растворимых фибрин–мономерных комплексов (РФМК) и угнетение фибринолитической активности плазмы, свидетельствующие о наличии у пациентов синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [98, 149].

Нарушения в системе гемостаза при ХПН возникают еще на стадиях, не требующих заместительной почечной терапии. По мере усугубления почечной недостаточности нарастает выраженность нарушений в системе гемостаза, фибринолитической и антикоагулянтной активности стенки сосудов, закономерно усиливаются процессы внутрисосудистой коагуляции [72, 73].

Рядом исследователей была обнаружена гиперфибриногенемия и гипокоагуляция у больных ХПН [74, 82]. Известно, что у больных с терминальной стадией ХПН до начала заместительной почечной терапии они достигают степени хронического ДВС–синдрома [80, 198]. Можно предположить, что лечение ГД и ПАПД способствует поддержанию ДВС–синдрома. Однако отсутствуют сравнительные исследования влияния методов заместительной терапии ХПН на стояние системы гемостаза.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС–синдром) – неспецифический обще–патологический процесс, в основе которого лежит активация свертывания крови и агрегация тромбоцитов, ведущая к циркуляции избыточного количества тромбина и образованию микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в

органах и вызывающих их дисфункцию, со вторичной активацией фибринолиза и истощением плазменных ферментных систем, нередко сопровождающимся профузными кровотечениями [7, 24].

ДВС–синдром, возникающий при генерализованной активации системы гемостаза, является неспецифическим обще–патологическим процессом с весьма многообразной этиологией. При ХПН любые факторы внешней и внутренней среды организма, способные индуцировать дополнительную внутрисосудистую активацию системы гемостаза, могут привести к развитию ДВС–синдрома [6, 52, 59].

К экзогенным факторам у нефрологических больных относятся интеркуррентные инфекции: бактериальные или вирусные, катетеризация сосудов, установка артериовенозного шунта для проведения ГД [6, 29].

Возникновение ДВС–синдрома при атеросклеротическом поражении сосудов связывают с постоянной активацией контактной фазы свертывания крови. Повреждение эндотелиального слоя, возникающее в рамках атеросклеротического процесса, ведет к взаимодействию тромбоцитов крови с субэндотелиальными структурами, содержащими коллаген, что приводит к активации тромбоцитов. В результате образуется первичный тромбоцитарный тромб [43]. Параллельно с активацией контактной фазы свертывания происходят процессы внутрисосудистой адгезии и агрегации тромбоцитов, следствием которых является высвобождение в кровоток тромбоцитарных факторов, АДФ и серотонина, вызывающих «вторичные» волны агрегации и адгезии. Происходит местное свертывание крови, которое может перейти в ДВС–синдром и явный тромбоз. Адреналин и его аналоги вызывают прямую активацию фактора XII и тромбоцитов [46, 47]. В это же время активируется плазменный механизм коагуляции в результате попадания в кровоток тканевого тромбопластина (внешний механизм свертывания) из поврежденных тканей, а так же контакта с измененной сосудистой стенкой XII фактора свертывания – фактора Хагемана (внутренний механизм свертывания). Следствием активации плазменного

каскада коагуляции является образование ключевого фермента гемостаза – тромбина. На заключительном этапе свертывания крови последний преобразует фибриноген в фибрин и активирует XIII фактор – фибринстабилизирующий, чем завершает процесс образования тромба [7, 43].

Большинство исследователей, изучавших гемостаз у больных ХПН, полагают, что патология тромбоцитарного звена – тромбоцитопения и тромбоцитопатия – нарушения, характерные для этой группы больных [24]. Однако некоторые авторы описывают, что состояние гемостаза характеризуется разнонаправленными сдвигами в сосудисто–тромбоцитарном и коагуляционном звеньях [98].

В основе ДВС–синдрома, возникающего при ГД, лежит контактная и фосфолипидная активация свертывания. В результате контакта крови с такими материалами, как диализная мембрана, кровопроводящие магистрали, остатки стерилизующих веществ, возникают явления гемоцитолита [82]. В кровотоке выходит масса «тромбопластинового материала», активным действующим веществом которого являются фосфолипиды, активирующие внутренний механизм свертывания крови [46, 47].

По данным литературы, у больных терминальной ХПН, находящихся на хроническом гемодиализе, гиперфибриногемия и гипокоагуляция становятся факторами риска возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [24].

Состояние системы гемостаза у больных ТХПН, получающих ПАПД остается малоизученным.

Диагностика острого ДВС–синдрома не вызывает затруднений, если он развивается в рамках тех видов патологии, при которых является единственно возможной формой нарушения гемостаза (шок, сепсис, массивный внутрисосудистый гемолиз, акушерская патология и др.). У больных с ХПН установление диагноза ДВС–синдрома связано со значительными трудностями, поскольку этот синдром может сопровождаться

как тромботическими, так и геморрагическими осложнениями [80]. В этих ситуациях огромное значение приобретает лабораторная диагностика. Спектр исследований должен быть достаточно широк, чтобы полностью охарактеризовать изменения всех звеньев системы гемостаза [24]. Поэтому кроме тромбоцитарного звена, должны быть исследованы I, II и III фазы процесса свертывания крови, паракоагуляционные тесты и фибринолитическая система [80].

Однако основным лабораторным показателем ДВС-синдрома являются продукты деградации фибриногена (ПДФ), концентрация которых пропорциональна выраженности синдрома [43, 52].

Плазменное звено коагуляции характеризуется изменением целого ряда лабораторных параметров, основными из которых являются снижение уровня фибриногена вследствие его потребления в процессах генерализованного тромбообразования и удлинение тромбинового времени (ТВ) – показателя, характеризующего конечный этап свертывания – переход фибриногена в фибрин под действием тромбина. Причиной удлинения ТВ являются гипофибриногемия и/или наличие в циркуляции ПДФ [52, 24].

Патологическое тромбинообразование предотвращается системой естественных антикоагулянтов, центральную роль в которой играет антитромбин III [5]. Выраженность дефицита антитромбина III отражает тяжесть ДВС-синдрома. Диагностически значимым является уровень антитромбина III ниже 80%.

Фибринолитическая система генерирует плазмин (фибринолизин), который растворяет сгусток фибрина, не допуская распространения тромбообразования. Активация фибринолиза устанавливается на основании снижения уровня плазминогена, расходуемого на генерализованный тромболитизис.

Однако основным лабораторным показателем этого процесса являются ПДФ, концентрация которых пропорциональна выраженности ДВС-синдрома [52]. При ДВС-синдроме возникает парадоксальная ситуация

нарастания количества растворимых фибрин–мономерных комплексов (РФМК) при наличии гипофибриногенемии, что является диагностическим признаком [21, 24].

Неадекватно усиленная активация тромбоцитарного и/или плазменного звеньев свертывающей системы даже при нормальном функционировании противосвертывающей системы способна привести к генерализованному тромбообразованию [5, 7, 24].

Какого–либо одного патогномичного лабораторного признака ДВС–синдрома не существует, поэтому диагностика возможна лишь на основании учета изменения нескольких параметров коагуляции [46, 47].

1.3. Состояние системы микроциркуляции и роль эндотелия при различных патологических процессах

Большое значение в развитии ДВС–синдрома имеет агрегация клеток крови (сладж–синдром) в зоне микроциркуляции, приводящая к патологическим процессам. При блокаде клеток крови в области микроциркуляции происходит высвобождение из них веществ с прокоагулянтной активностью, что усугубляет активацию системы гемостаза и способствует прогрессированию ДВС–синдрома [24].

Актуальность исследования состояния микроциркуляторного русла при различных патологических процессах объясняется тем, что оно является интегральной частью общей системы кровообращения, имеет множественные связи с центральной гемодинамикой. В микроциркуляторном русле реализуется транспортная функция сердечно–сосудистой системы, осуществляется капиллярно–клеточный обмен и функция тканевого дыхания, поддерживающие необходимый тканевой и гемодинамический гомеостаз [91, 94, 107, 112].

Термин «микроциркуляция», принятый в 1954 году, включает в себя понятие закономерной циркуляции крови в сосудах с диаметром просвета менее 250 мкм. Здесь происходит тонкая регуляция кровотока, соответствующая метаболическим потребностям тканей. Система

микроциркуляции, обладая значительной морфологической пластичностью и большим диапазоном регуляции, включается как обязательный компонент в процессы адаптации и компенсации. Она всегда реагирует на воздействие патогенного фактора как единая, целостная система. Это объясняется тем, что сосуды этой системы принимают на себя первый удар и первыми обеспечивают тот или иной ответ органа и ткани. Изменения микроциркуляторного русла приводят к недостаточной доставке кислорода тканям и нарушению обменных процессов, развитию в ткани гипоксии и ацидоза [25, 30, 37]. Изменение динамики микроциркуляторных сдвигов позволяет судить о направленности патологического процесса и эффективности лечения. Выраженность обнаруживаемых расстройств соответствует тяжести заболевания.

Поскольку микроциркуляция реагирует как целостная система, то о ее состоянии в организме можно судить по результатам изучения отдельных ее областей [106, 112, 230]

Нарушения микроциркуляции при заболеваниях человека носят системный характер и одновременно обнаруживаются в разных органах и тканях [39]. Ответом на патологические раздражители являются стереотипные реакции, которые могут реализоваться в виде спазма артерий, артериол и прекапилляров, замедления кровотока, агрегации и стаза форменных элементов и т.д. [91, 94]

Одним из широко распространенных методов изучения микроциркуляторного русла является конъюнктивальная биомикроскопия [53, 92, 93]. Преимущества метода исследования терминального отдела сосудистого русла предоставляет возможность прижизненного наблюдения сосудов бульбоконъюнктивы, где на фоне склеры хорошо контрастируются артериолы, венулы и капилляры [17, 23, 32, 61, 64]. Метод является простым, доступным и физиологичным, а также достаточно объективным и высоко чувствительным [8, 34, 40]. Нарушения микроциркуляции при многих заболеваниях носят системный характер, что делает возможным

использование биомикроскопии конъюнктивы для изучения генерализованных расстройств микроциркуляции [4, 17, 61, 64, 87].

Что касается именно конъюнктивы глазного яблока в качестве объекта для изучения особенностей микроциркуляции, благодаря поверхностному расположению сосудов и их ориентации относительно изучаемой поверхности, можно детально оценить как состояние артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, так и кровоток в отдельных микрососудах [13, 18, 84]. Преимуществами метода являются доступность объекта исследования, отсутствие значительных анатомических особенностей, беспорядочная архитектоника сосудов конъюнктивы, составляющая морфологический субстрат кровотока, не связанного со специфическими функциями органов, хорошая контрастируемость потока эритроцитов на белом фоне склеры [2, 55, 57].

Кроме того, результатами многочисленных исследований подтверждено, что терминальное сосудистое русло конъюнктивы отражает состояние микроциркуляторной системы в целом [1, 18]. При сравнении результатов микроскопии сосудов конъюнктивы и гистологического исследования аналогичных участков ее сосудистой сети, полученных путем биопсии, установлены достоверность и информативность оценки состояния микроциркуляторного русла методом биомикроскопии [68].

Особое значение при исследовании микроциркуляции придается сладж-феномену – прижизненной агрегации эритроцитов с одновременным расслоением кровотока [170]. Агрегация форменных элементов, нарушая микроциркуляцию, усиливает гипоксию, которая в свою очередь активизирует коагуляционные процессы. По мнению З.С. Баркагана и соавт., нарушения в периферическом русле являются проявлением одного из наиболее частых нарушений коагуляции – ДВС-синдрома [6]. Известно, при ДВС-синдроме в первую очередь нарушается ток крови в мелких сосудах и капиллярах. Нарушения микроциркуляции и метаболические расстройства, возникая первично в результате усиленного свертывания крови, вызывают замедление

капиллярного кровотока и агрегацию клеточных элементов, что в конечном счете приводит к прогрессированию микротромбозов [156]. Изучение микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы может иметь большое практическое значение для ранней диагностики развития ДВС – синдрома [112]. Микроциркуляторные расстройства, сопровождающиеся изменением проницаемости сосудистой стенки, агрегантного состояния крови и замедлением кровотока, ухудшают кровообращение в тканях и приводят к функциональной, а потом и органической недостаточности транскапиллярного обмена, к развитию синдрома капиллярно–трофической недостаточности [37, 38].

Без адекватного кровоснабжения не может быть ни хорошей структуры ткани, ни удовлетворительной ее функции. Любое патологическое состояние сопровождается или вызывается различными по степени выраженности нарушениями микроциркуляции [67]. В условиях тканевой гипоксии, развивающейся при расстройствах микроциркуляции, усиливаются протеолитические процессы, способствующие как освобождению аминокислот из белков, так и увеличению проницаемости клеточных мембран с выходом свободных аминокислот и еще большим повреждением тканей [67]. Отмечается низкая специфичность конъюнктивальной биомикроскопии, поскольку при различных заболеваниях отсутствуют патогномоничные микроциркуляторные симптомы [61].

Патологические изменения в системе микроциркуляции изучены при многих заболеваниях: атеросклерозе [10], ишемической болезни сердца [49], инфаркте миокарда [30], гипертонической болезни [17, 64, 89], гломерулонефрите [54, 88, 87, 90] и т. д.

Микроциркуляция у больных ТХПН изучалась лишь немногими исследователями. Этими авторами отмечался отек конъюнктивы, расширение венул, замедление кровотока, агрегация и сладж эритроцитов, свидетельствующие о значительных микроциркуляторных расстройствах [11]. Достоверно снижается и артериоло–венулярный коэффициент [19, 20,

51]. Происходят изменения в капиллярном русле в виде запустевания и редукции капиллярной микроциркуляции [1, 3, 19, 20, 35].

Состояние системы микроциркуляции у больных терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение перитонеальным диализом, остается неизученным. Также отсутствуют сравнительные исследования влияния разных методов заместительной терапии ТХПН – ГД и ПАПД на состояние системы микроциркуляции. Большинство исследователей подчеркивает исключительно важную роль ДВС–синдрома в патологических изменениях микроциркуляции при послеоперационном синдроме [31]. Но нам не встретилось работ по изучению взаимосвязи нарушений в системе микроциркуляции и гемостаза у больных ТХПН. В связи с этим необходимо дальнейшее, более глубокое изучение состояния системы микроциркуляции у больных ХПН с помощью биомикроскопии конъюнктивы, а также оценка взаимного влияния микроциркуляторных нарушений и гемостазиологических сдвигов.

Состояние системы микроциркуляции тесно связано с изменениями, происходящими в эндотелии сосудов. Эндотелий первым подвергается контакту с биологически активными веществами и поэтому наиболее рано повреждается при любых патологических процессах [77, 97]. Незащищенное положение эндотелия делает его уязвимым по отношению ко всем известным факторам риска сердечно–сосудистых осложнений [22, 77, 97, 189, 216]. Эндотелий рассматривают, как орган–мишень артериальной гипертензии любого генеза [22, 62, 77].

Эндотелиальные клетки вырабатывают огромное количество биологически активных веществ, а также играют барьерную роль [41]. Известно, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции [77]. Известна его роль в регуляции тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), местного

воспаления (выработка про– и противовоспалительных факторов) [126, 139, 152, 180, 215, 220].

Каждая из этих четырех функций эндотелия прямо или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза и кардиоваскулярных осложнений [130, 146, 153, 219].

Сосудистый эндотелий оказывает влияние на сосудистый тонус, ограничивает адгезию лейкоцитов и, таким образом, воспалительную активность сосудистой стенки, регулирует сосудистую проницаемость для нутриентов, макромолекул и лейкоцитов, ингибирует пристеночную адгезию и агрегацию через продукцию простациклина, оксида азота эктонуклеотидазы; ограничивает активацию коагуляционного каскада через тромбомодулин–протеин С, гепарин сульфат – антитромбин и клеточные факторы ингибирования взаимодействия, регуляцию фибринолиза [165, 214].

В норме, на поверхности эндотелия не происходит свертывания крови. Эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью [72, 73]. Однако, как только происходит стимулирование тромбоцитов и выделение медиаторов или когда происходит подобная же активация эндотелиальных клеток, запускаются механизмы, направленные на поддержание гомеостаза [2]. Эндотелиальные клетки могут секретировать два мощных ингибитора функции тромбоцитов (простациклин и окид азота), а также первичный кофактор – фактор Виллебранда, облегчающий адгезию тромбоцитов к экстрацеллюлярному матриксу [56, 97, 210, 222].

Оксид азота является эффективным ингибитором адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу [108, 147, 190, 213, 217]. Оксид азота обладает антиоксидантным действием, ингибирует эндотелиально–лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [179, 180, 181].

Фактор Виллебранда (ФВ) синтезируется эндотелиальными клетками и выделяется двумя путями. Первый, основной, поддерживает плазменный уровень ФВ (является основным переносчиком коагуляционного фактора

VIII) и обеспечивает наличие ФВ в субэндотелии. При втором пути, ФВ, хранящийся в эндотелиальных секреторных гранулах, после стимуляции эндотелия быстро выделяется из клетки для реализации местных гемостатических механизмов [56, 97, 210].

Трансформация поверхности эндотелия из антикоагулянтной в прокоагулянтную индуцируется тканевым фактором, который активирует VII фактор, ускоряет активацию фактора X, и, таким образом, запускается «внешний» путь свертывания крови. В неповрежденном эндотелии тканевой фактор не образуется. При повреждении сосудов с участием цитокинов, эндотоксинов, окисленных липопротеинов и др.. синтезируется тканевой фактор, который секретируется на поверхность эндотелиальных клеток, связывается с поверхностью и циркулирует в крови. Активация «внешнего» пути завершается образованием тромбина [66].

1.4. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией и хронической почечной недостаточностью, в том числе, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают, как нарушение способности эндотелия изменяться под действием различных факторов, что может приводить к изменению функций органов [62]. Нарушение синтеза факторов пролиферации сосудов и их ингибиторов может сопровождаться повышенной артериальной жесткостью и увеличением проницаемости мелких сосудов, повышенным сосудистым тонусом. Эндотелий может утрачивать антитромботические и профибринолитические свойства и приобретать протромботические и антифибринолитические свойства [165, 214].

В литературе эндотелиальная дисфункция трактуется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны (оксид азота, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического

пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [26, 33, 63, 151, 152, 167, 220, 221].

Доказано, что нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. [12, 62, 63, 66, 167]. Роли ЭД в развитии ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности придается большое значение [113]. Эндотелиальная дисфункция возникает на ранней фазе атерогенеза, что связано с ослаблением биодоступности оксида азота [12, 141, 193, 219].

Процесс атерогенеза начинается с повреждения эндотелия. Причиной могут быть аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндогенными веществами (например, окисленными липидами) [44, 65]. При этом оголяется базальная мембрана и происходит тромбоз в месте повреждения. Поврежденный эндотелий проявляет дисфункцию в виде увеличения секреции эндотелина-1 (сильный сосудосуживающий агент) и уменьшения продукции оксида азота (вазодилататор), что также способствует тромбообразованию [147, 217].

Оксид азота, вырабатываемый эндотелием медиатор, является вазодилататором, обладает антитромботическим, антипролиферативным, антиадгезивным, понижающим проницаемость и противовоспалительным действием [50, 165, 214].

Базальный уровень продукции оксида азота зависит от напряжения сдвига на поверхности эндотелия, а также от скорости кровотока, тонуса сосудов. Посредством оксида азота осуществляется локальная ауторегуляция кровотока. Время полураспада оксида азота или его комплексов в организме составляет несколько секунд. Этим определяется длительность реакций, опосредованных кратковременными изменениями концентраций оксида

азота. Помимо эндотелия, оксид азота синтезируется макрофагами, тромбоцитами, нейронами. Важным свойством оксида азота является способность ингибировать агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов на стенках сосудов [33, 50, 177, 187, 186, 209].

Тяжесть эндотелиальной дисфункции хорошо коррелирует с величиной кардиоваскулярного риска [14].

До настоящего времени роль сосудистой стенки при заболеваниях почек в значительной степени ограничивали ее участием в механизмах гемостаза [27, 195]. В то же время недостаточно изученным остается состояние эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью, в том числе, получающих заместительную терапию гемодиализом и перитонеальным диализом.

По мере усугубления почечной недостаточности, нарастает выраженность нарушений функций эндотелия. Описаны нарушения фибринолитической и антикоагулянтной активности стенки сосудов [72, 73, 101].

Структурное повреждение кардиоваскулярной системы у больных ХПН – следствие метаболических нарушений и перегрузки давлением и/или объемом. Дисфункция эндотелия при ХПН развивается в результате увеличения хронического гемодинамического стресса, хронических воспалительных состояний, оксидативного стресса или накопления эндогенных ингибиторов L-аргинин-оксид азота пути [122, 140, 162, 199, 218].

Растворимые в воде, диализируемые субстанции (уремические токсины), являющиеся продуктами аминокислот и белкового метаболизма, вызывают дисфункции органов [137, 183]. И устранение их диализом рассчитано на положительные эффекты почечной заместительной терапии. Предполагается, что некоторые уремические токсины являются потенциальными ингибиторами эндотелиальной функции, такие как $N^G N^G$ -диметил-L-аргинин и гомоцистеин. $N^G N^G$ -диметил-L-аргинин,

метилгуанидин и N^G -монометил-L-аргинин подавляют синтез оксида азота и вызывают обратимый блок эндотелий-зависимой релаксации *in vitro* и *in vivo* [131, 137, 182, 229]. Но при этом отсутствует корреляция между плазменными концентрациями $N^G N^G$ -диметил-L-аргинина или гомоцистеина и поток-зависимой (эндотелий-зависимой) вазодилатацией [102, 104, 132, 191, 197, 143, 144]. Это, вероятно, говорит о том, что на развитие эндотелиальной дисфункции при ХПН оказывает влияние комплекс различных факторов. Воздействие всех этих факторов на функциональное состояние эндотелия у преддиализных и диализных пациентов на сегодняшний день мало изучено.

Встречаются единичные работы, показывающие, что у больных ХПН эндотелиальная дисфункция носит генерализованный характер и может быть фактором, влияющим на развитие миокардиопатии, поскольку эндотелий влияет на процесс ремоделирования артерий [12, 125, 174, 175].

В ряде работ изучены лишь некоторые аспекты, отражающие функциональное состояние эндотелия у больных ХПН. Так, например, показана связь между артериальной перестройкой и эндотелиальной дисфункцией [222, 223], что подтверждается наличием корреляции между повреждением крупных артерий с понижением постишемической артериальной вазодилатации.

В другом исследовании показано, что устранение токсинов при уремии аппаратным перитонеальным диализом улучшает эндотелиальную функцию [132].

В ряде исследований было показано, что поток-зависимая вазодилатация немного выше в группе больных на аппаратном перитонеальном диализе, чем у ГД больных, но различия были статистически недостоверными [132, 197, 143, 144] и изучение функции эндотелия у ГД и ПАПД больных требует дальнейшего изучения.

Перитонеальный диализ на сегодняшний день широко используется в клинической практике. Количество больных, получающих это лечение,

быстро увеличивается, и не только из-за экономических соображений [45, 60, 154]. Но при этом остаются недостаточно изученными все преимущества и недостатки этого метода лечения.

На сегодняшний день ПАПД является методом выбора при трудности создания сосудистого доступа, в педиатрии [28], при лечении пациентов с тяжелыми поражениями сердечно-сосудистой системы [99, 173]. Но встречаются лишь единичные исследования, посвященные изучению состояния сердечно-сосудистой системы у ПАПД больных. Еще менее изученными остаются вопросы состояния системы гемостаза, микроциркуляции и эндотелиальной функции у этой группы пациентов.

Анализ результатов диализной терапии больных в Канаде (1990 – 1994 г.г.) показал, что летальность ПАПД-пациентов в первые 2 года лечения ниже (на 27%), чем больных на ГД, при сравнимых по клинике и демографии параметрах [158]. С данными Fenton и соавторов [158] в значительной мере согласуются результаты исследований Maiorka и соавторов [100, 114, 176]. Возможно, это связано с меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений у ПАПД пациентов.

По данным других авторов, риск смерти ГД- и ПАПД-пациентов сопоставим при любой продолжительности диализной терапии [99, 119, 123, 124].

Барьер для перитонеального транспорта представляет собой комплексную систему, образованную эндотелием, мезотелием и разделяющей их соединительной тканью [121]. Основным препятствием на пути трансперитонеального перемещения жидкости и растворенных в ней веществ является эндотелий мезентериальных и перитонеальных капилляров [121, 203, 226].

Отрицательным моментом в лечении ПАПД является неизбежное хроническое повреждение брюшины в результате постоянного воздействия на перитонеальную мембрану диализирующих растворов [145]. Патогенный эффект оказывают низкий pH и гиперосмолярность диализирующего

раствора, высокое содержание в нем глюкозы, продуктов деградации глюкозы, возникающих при стерилизации раствора, присутствие лактата в качестве буфера [105, 134, 135, 157, 196]. Эти составляющие растворов не только угнетают функцию мезотелиальных клеток, но могут вызывать также их сморщивание и слущивание [118, 129, 163, 169].

Кроме того, высоко концентрированные растворы глюкозы обладают также диабетогенным действием, которое, в частности, приводит к нарушению структуры и транспортных свойств перитонеальной мембраны [105, 129, 134, 135, 172, 179].

Постоянный контакт брюшины с диализирующими растворами приводит к морфологическим изменениям всех ее элементов: дегенерации мезотелия, неравномерности распределения коллагеновых пучков и фиброз интерстиция. Изменения в капиллярах подобны наблюдаемым при сахарном диабете [134, 135, 172, 196].

Мезотелий способен секретировать как вазодилататоры – простагландины (простагландин E2 и простациклин) и оксид азота, а также вазоконстрикторы – эндотелин, цитокины и про- или противовоспалительные медиаторы.

Поэтому поврежденный мезотелий, в условиях ПАПД, возможно влияет не только на перитонеальную, но и на системную микроциркуляцию [150, 169, 188], а также на функцию сосудистого эндотелия.

При этом выраженность эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений у ПАПД пациентов остается практически неизученной.

Во время процедуры гемодиализа кровь контактирует со многими чужеродными материалами, такими как диализная мембрана, кровопроводящие магистрали, остатки стерилизующих веществ. Поры диализной мембраны очень малы и не позволяют проникать микробным или вирусным телам из диализирующего раствора в кровь. Однако во время процедуры гемодиализа олигопептиды и бактериальные эндотоксины

способны диффундировать в кровь. Контакт с полимерными материалами и бактериальными эндотоксинами ведет к активации моноцитов, нейтрофилов и комплемента [95]. Моноциты, трансформируются в макрофаги и продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), нейтрофилы секретируют протеазы. Оба типа клеток иммунной системы продуцируют неорганические оксиданты. В результате в организме формируется состояние, напоминающее иммуновоспалительную реакцию – хронический воспалительный стресс. Это состояние сопровождается сдвигами в белковом составе крови, отмечается увеличение концентрации белков острой фазы (фибриногена и С-реактивного белка) и снижение альбумина [204]. Фактически, диализная мембрана сама может активировать иммунокомпетентные клетки и вызывать массивное высвобождение цитокинов [120, 128, 138]. В результате у пациентов происходит изменение иммунного статуса [110, 168, 185]. По данным Grazia Malaponte и соавторов, моноциты ГД пациентов спонтанно секретируют значительно более высокий уровень цитокинов, чем в контрольной группе и у пациентов с уремией, которые еще не начали лечение ГД [159].

Результаты высокоразрешающей ультразвукографии подтверждают гипотезу об ускоренном атерогенезе у пациентов ГД группы [117].

Однако исследований взаимосвязи нарушений дисфункции эндотелия с нарушениями в системе микроциркуляции и гемостаза у больных с терминальной ХПН нам не встретилось и это несомненно является необходимым аспектом изучения.

1.5. Дисфункция эндотелия и кардиоваскулярные осложнения

Предшествующие исследования эндотелиальной функции у пациентов с ХПН, основанные на методе ультразвукографии с использованием детектора движения сосудистой стенки [143, 144, 162, 197,], а также уровней циркулирующих сосудистых клеточных маркеров [166, 171],

дневной мочевой экскреции оксида азота [178], показали важность определения эндотелиальной функции у пациентов с ХПН [161].

Проспективные исследования показали, что индивидуумы с ослаблением эндотелий–зависимой вазодилатации и повышением уровней регуляторных белков эндотелиального происхождения имеют неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз [164, 165, 211, 214, 225].

Исследования позволили выявить корреляцию вазомоторных реакций плечевой артерии с состоянием коронарных артерий и коронарным атеросклерозом. Таким образом, нарушение эндотелий–зависимой дилатации плечевой артерии связано с протяженностью и выраженностью атеросклероза коронарных артерий и может служить ранним неинвазивным предсказателем их атеросклеротического поражения и ИБС [192, 216, 224].

Повреждение эндотелиальных клеток у больных ХПН, особенно интенсивно происходящее при ацидозе, агрегации клеток, воздействии эндо– и экзотоксинов, тромбина и других протеаз, еще более усугубляет гемокоагуляционные нарушения, ведет к нарушениям в системе микроциркуляции [46, 47].

Резюме

Таким образом, анализ литературных данных показал, что у больных с ХПН имеются выраженные нарушения в коагулограмме. Существует ряд исследований, посвященных состоянию системы гемостаза у больных на ГД и пациентов додиализной стадии ХПН. Но результаты этих исследований носят противоречивый характер. При этом практически неизученным остается состояние системы гемостаза у пациентов на ПАПД. Остается нерешенным вопрос о преимуществах заместительной почечной терапии ГД или ПАПД в плане влияния на гемостазиологические сдвиги.

Известно также, что у пациентов с додиализной ХПН имеются нарушения в системе микроциркуляции. Однако исследований микроциркуляторного русла и показывающих их сравнительное влияние у больных, получающих лечение ГД и ПАПД, не проводилось.

Известно, что нарушения микроциркуляции могут быть обусловлены изменением реологических свойств крови. При этом отсутствуют исследования, касающиеся взаимосвязи нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции у больных ТХПН, получающих разные методы заместительной почечной терапии, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

При формировании и усугублении почечной недостаточности установлено развитие эндотелиальной дисфункции, выражающейся не только в нарушении вазорегулирующей функции, но и в нарушении фибринолитической и антикоагуляционной активности стенки сосудов. Однако данные исследования проводились у больных ХПН до начала проведения заместительной терапии, а функциональное состояние эндотелия у больных на ГД и ПАПД изучено недостаточно. Нет работ, касающихся сравнительного исследования эндотелиальной функции у больных, получающих ГД и ПАПД.

Известно, что нарушения в системе микроциркуляции могут быть обусловлены нарушением регуляции сосудистого тонуса и носят системный характер. Однако взаимосвязи дисфункции эндотелия и микроциркуляторных изменений у больных ХПН ранее не проводилось.

Таким образом, имеются некоторые изученные аспекты гемостаза, дисфункции эндотелия у больных с терминальной ХПН. Однако нет исследований, касающихся сравнительной оценки состояния гемостаза, микроциркуляции и функции эндотелия, не определены патогенетические взаимосвязи между данными системами у больных, получающих различные методы заместительной терапии.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

2.1.1. Общая характеристика клинического материала

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).

Для коррекции АГ использовались ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), бета–адреноблокаторы (атенолол, анаприлин) в средних терапевтических дозах.

Лечение анемии включало назначение препаратов железа внутрь у больных с пониженным уровнем сывороточного железа. Больные на гемодиализе получали эритропоэтин до 6000 МЕ в неделю.

Артериальная гипертензия была зарегистрирована у всех пациентов. У многих больных имелась пастозность лица утром и ног вечером. Задержка жидкости, как правило, была связана с нарушением водно-солевого режима. Для ее коррекции ограничивали употребление соли и жидкости, применяли диуретики у больных до начала заместительной терапии.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью дозы гемодиализа (индекс адекватности диализа кинетико-объемный показатель (Kt/V) составил более 1,2) и перитонеального диализа (Kt/V) более 2,0) были адекватными. Бикарбонатный ГД проводился 3 раза в неделю. Продолжительность процедуры в среднем составила 4,5 часа. Использовались диализаторы F6HPS и F8HPS, аппараты AK 10 (Gambro), 4008S (Fresenius), System 1000 (Altin) и Formula (Bellco). В состав бикарбонатного диализата входили электролиты в следующих концентрациях: K^{+} 2,0 ммоль/л, Na^{+} 138,0 ммоль/л, Ca^{++} 1,75 ммоль/л, Mg^{++} 0,50 ммоль/л, Cl^{-} 112,0 ммоль/л, бикарбонат 28 ммоль/л. Во время процедуры ГД проводилась стабилизация крови гепарином. Больные, получающие лечение ГД, во время исследования и за 1 неделю до него не получали антикоагулянты и дезагреганты, за исключением гепарина во время процедуры гемодиализа 3 раза в неделю в средней дозе 10000 ед.

У пациентов, получающих ПАПД, замена диализата осуществлялась 4 раза в сутки ежедневно. Для проведения диализа использовались системы с раствором CAPD/DPCA4, CAPD/DPCA3, CAPD/DPCA2 stay-safe Fresenius Medical care (Германия), объемом 2000 мл. В состав раствора для проведения перитонеального диализа входили электролиты в следующих концентрациях: Na^{+} 134,0 ммоль/л, Ca^{++} 1,75 ммоль/л, Mg^{++} 0,50 ммоль/л, Cl^{-} 103,5 ммоль/л, лактат 35 ммоль/л, pH 5,5.

Лечение анемии включало назначение препаратов железа внутрь у больных с пониженным уровнем сывороточного железа. Больные на гемодиализе получали эритропоэтин до 6000 МЕ в неделю.

Артериальная гипертензия была зарегистрирована у всех пациентов. У многих больных имелаась пастозность лица утром и ног вечером. Задержка жидкости, как правило, была связана с нарушением водно-солевого режима. Для ее коррекции ограничивали употребление соли и жидкости, применяли диуретики у больных до начала заместительной терапии.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью дозы гемодиализа (индекс адекватности диализа кинетико-объемный показатель (Kt/V) составил более 1,2) и перитонеального диализа (Kt/V) более 2,0) были адекватными. Бикарбонатный ГД проводился 3 раза в неделю. Продолжительность процедуры в среднем составила 4,5 часа. Использовались диализаторы F6HPS и F8HPS, аппараты AK 10 (Gambro), 4008S (Fresenius), System 1000 (Altin) и Formula (Bellco). В состав бикарбонатного диализата входили электролиты в следующих концентрациях: K^{+} 2,0 ммоль/л, Na^{+} 138,0 ммоль/л, Ca^{++} 1,75 ммоль/л, Mg^{++} 0,50 ммоль/л, Cl^{-} 112,0 ммоль/л, бикарбонат 28 ммоль/л. Во время процедуры ГД проводилась стабилизация крови гепарином. Больные, получающие лечение ГД, во время исследования и за 1 неделю до него не получали антикоагулянты и дезагреганты, за исключением гепарина во время процедуры гемодиализа 3 раза в неделю в средней дозе 10000 ед.

У пациентов, получающих ПАПД, замена диализата осуществлялась 4 раза в сутки ежедневно. Для проведения диализа использовались системы с раствором CAPD/DPCA4, CAPD/DPCA3, CAPD/DPCA2 stay-safe Fresenius Medical care (Германия), объемом 2000 мл. В состав раствора для проведения перитонеального диализа входили электролиты в следующих концентрациях: Na^{+} 134,0 ммоль/л, Ca^{++} 1,75 ммоль/л, Mg^{++} 0,50 ммоль/л, Cl^{-} 103,5 ммоль/л, лактат 35 ммоль/л, pH 5,5.

В контрольную группу были объединены пациенты с ХПН I ст. и II ст. по классификации С. И. Рябова. Эта группа была обозначена, как группа больных с додиализной стадией ХПН. Все пациенты этой группы получали питание с ограничением белка до 0,6–0,7 г/кг веса в сутки (диета №7).

2.1.2. Сравнительная характеристика групп пациентов

Пациенты в ходе исследования были разделены на 3 группы. Первая группа – контрольная. В нее входили больные с хроническим пиелонефритом или хроническим гломерулонефритом с исходом в ХПН I ст. – ХПН II ст. по Рябову. Во второй группе были пациенты с ХПН 3 ст., получающие заместительную терапию программным гемодиализом. В третью группу вошли больные, получающие лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. Состав групп, их возраст и длительность заболевания представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Основные характеристики обследованных больных

Группа	ХПН I–II ст. n=30	ГД n=26	ПАПД n=24	p
Мужчины	13 (43,3%)	10 (38,5%)	11 (45,8%)	
Женщины	17 (56,7%)	16 (61,5%)	13 (54,2%)	
Возраст (г)	45,02±0,99	41,95±1,63	41,65±3,21	p>0,05
Длительность заболевания (г)	16,16±1,29	14,06±1,28	14,10±2,36	p>0,05

Продолжительность диализной терапии до начала исследования достоверно не отличалась у больных на ГД и ПАПД и составила у пациентов на ГД 666,77±87,09 дней, у пациентов на ПАПД 654,13±149,27 дней.

В контрольной группе было 30 больных, из них – 13 мужчин (43,3%) и 17 женщин (56,7%). Группа больных на ГД (всего 26 человек) состояла из 10 мужчин (38,5%) и 16 женщин (61,5%). Среди пациентов, получающих перитонеальный диализ (всего 24 человека), было 11 мужчин (45,8%) и 13 женщин (54,2%).

Группы были сравнимы между собой по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $45,02 \pm 0,99$ года, у больных на ГД – $41,95 \pm 1,63$ года, у пациентов на ПАПД – $41,65 \pm 3,21$ года. Длительность заболевания почек была $16,16 \pm 1,29$ лет у больных ХПН I–II ст., $14,06 \pm 1,28$ лет у больных на ГД и $14,10 \pm 2,36$ лет у пациентов, получающих перитонельный диализ.

Таблица 2.2

Показатели систолического и диастолического АД, гемоглобина и холестерина крови у больных с терминальной ХПН, находящихся на заместительной терапии ГД и ПАПД, и ХПН I–II ст.

Группа	ХПН I–II ст. n=30	ГД n=26	ПАПД n=24	p
САД (мм.рт.ст.)	$185,93 \pm 5,76$	$183,10 \pm 7,01$	$164,17 \pm 7,71$	$p > 0,05$
ДАД (мм.рт.ст.)	$109,30 \pm 2,82$	$105,17 \pm 3,44$	$101,25 \pm 3,78$	$p > 0,05$
Гемоглобин (г/л)	$107,68 \pm 3,30$	$96,10 \pm 3,35$	$90,50 \pm 3,75$	$1-2 < 0,05$ $1-3 < 0,05$
Холестерин (ммоль/л)	$5,80 \pm 0,14$	$5,25 \pm 0,36$	$5,34 \pm 0,29$	$p > 0,05$

У больных в исследуемых группах уровни систолического и диастолического АД достоверно не различались: $185,93 \pm 5,76$ мм.рт.ст. и $109,30 \pm 2,82$ мм.рт.ст. – у больных контрольной группы; $183,10 \pm 7,01$ мм.рт.ст. и $105,17 \pm 3,44$ мм.рт.ст. – у пациентов на ГД; и $164,17 \pm 7,71$ мм.рт.ст. и $101,25 \pm 3,78$ мм.рт.ст. – у больных, получающих перитонеальный диализ. Давность артериальной гипертензии составила соответственно $9,55 \pm 1,81$; $6,41 \pm 1,94$ и $8,83 \pm 2,06$ г., $p > 0,05$)

Уровень гемоглобина у больных с додиализной ХПН (в среднем $107,68 \pm 3,30$ г/л) был достоверно выше, чем у пациентов, получающих заместительную терапию гемодиализом ($96,10 \pm 3,35$ г/л) и перитонеальным диализом ($90,50 \pm 3,75$ г/л). По уровню холестерина и общего белка крови достоверных отличий между исследуемыми группами больных не выявлено. Уровень холестерина был у больных ХПН I–II ст. в среднем $5,80 \pm 0,14$

ммоль/л, у больных на ГД – $5,25 \pm 0,36$ ммоль/л, у пациентов на ПАП/С $5,34 \pm 0,29$ ммоль/л.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Первичное обследование больных проводилось в условиях специализированного отделения Центра болезней почек и диализа. Все исследования проводились с согласия больных.

Проводился общий осмотр пациента и осмотр по системам органов, оценивалось общее состояние, измеряли рост и вес больного, артериальное давление, пульс, частоту дыхания и температуру. Диагностика заболевания почек включала общий анализ мочи, пробу Нечипоренко, пробу Зимницкого, пробу Реберга, суточный белок мочи, посев мочи на микрофлору, УЗИ почек, общий анализ крови, биохимический и иммунологический анализ крови. Диагностика заболевания почек включала клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Клиническое обследование включало: сбор анамнеза, объективный общий осмотр пациента и осмотр по органам и системам. Лабораторно–инструментальные методы исследования включали: общий анализ мочи, пробу Нечипоренко, пробу Зимницкого, пробу Реберга, суточный белок мочи, посев мочи на микрофлору, общий анализ крови, иммунологический и биохимический анализ крови, УЗИ почек. Функциональное состояние почек определяли по уровню азотистых шлаков крови – креатинину и мочеvine сыворотки крови, а также по уровню клиренса эндогенного креатинина. Взятие крови на исследование проводилось утром, натощак, до приема медикаментов в первые два дня госпитализации.

Диагноз хронического пиелонефрита был подтвержден экскреторной урографией и данными клинических и лабораторных исследований. Диагноз хронического гломерулонефрита у 8 пациентов был подтвержден заключением диагностической нефробиопсии (мезангио–пролиферативный

вариант), у остальных больных – данными клинических и лабораторных исследований.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Биохимические методы исследования

Определение уровня азотистых шлаков крови – креатинина и мочевины сыворотки крови проводилось на автоанализаторе «РА – 50» «Klima» фирмы «Technicon» (США) с использованием наборов стандартных реактивов «AMES». Определение других биохимических показателей проводилось на анализаторе «Ciba Corning Express plus».

Методы исследования системы гемостаза

Исследование системы гемостаза проводилось в лаборатории гемостазиологии Областной детской клинической больницы №1.

Для оценки первичного (сосудисто–тромбоцитарного) гемостаза использовали подсчет числа тромбоцитов в периферической крови в камере Горяева по G. Brecher et al., 1953 (методом фазово–контрастной микроскопии) [43]. Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометрах «TRHOMLIT» и «LA 220» («Биола») с АДФ (аденозиндифосфат), адреналином, коллагеном и ристомидином (по G. V. Born et al., 1962, Е. Г. Попову и др.) [43, 46, 47].

Для оценки агрегации, в кювету с 250 мкл богатой тромбоцитами плазмы добавляли 20 мкл р-ра ристомидина, либо 25 мкл суспензии коллагена [46, 47]. Для определения агрегации тромбоцитов с АДФ, использовалась концентрация АДФ 1,25 мкг/мл, а для измерения агрегации с адреналином – концентрация 1 мкг/мл.

Пределы нормальных колебаний агрегации тромбоцитов составляют: при воздействии АДФ – 53,1 – 93,1%, при воздействии адреналином – 65–78%, при воздействии коллагеном – 62,7 – 87,9%, при воздействии ристомидином – 48,1 – 91,7%. При определении агрегации тромбоцитов с адреналином нормальной считалась двухволновая или однофазная кривая [46, 47].

Для проведения тестов, отражающих активность 1 фазы процесса свертывания крови (протромбинообразование), использовался тромбоэластограф «ГКГМ 103М». Были проведены следующие тесты: рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной (низкоконтактной) активации на тромбоэластограмме (ТЭГ) [81, 83]; рекальцификация цитратной крови в условиях максимальной (высококонтактной) активации на ТЭГ с ингибитором протеолиза [81, 83]; активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по J. P. Caen et al., 1968 [47].

Оценку рекальцификации цитратной крови на тромбоэластограмме проводили по следующим параметрам.

а) R – время реакции, отражает наличие продуктов контактной активации и выявляющей опасность тромбообразования (время, требуемое для образования из фибриногена первых нитей фибрина) [7, 81, 83];

б) K – время от конца времени реакции до расхождения краевых линий ТЭГ на 20 мм (отражает скорость тромбообразования) [7, 81, 83];

в) MA – максимальная амплитуда (расстояние между краями тромбоэластограммы, в тот момент, когда сгусток обладает максимальной плотностью) [7, 81, 83];

г) Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R – время реакции с добавлением Э–АКК [81, 83];

д) АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) – время свертывания плазмы с хлоридом кальция в условиях высокой стандартизации теста по контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации свертывания (J. P. Caen et al., 1968). [46, 47].

Для оценки активности II фазы процесса свертывания крови (тромбинообразования) определяли протромбиновый индекс (ПТИ) по A. J. Quick в модификации Туголукова [6] на коагулометре «Biomatic B 10».

Для характеристики III фазы процесса свертывания крови (фибринообразование) использовали определение концентрации

фибриногена хронометрическим методом по A. Clauss [43] на коагулометре «Biomatic В 10» и определение растворимых фибрин–мономерных комплексов с ортофенантролином по В. А. Елыкову и А. П. Момоту (1987 г.) [6, 7].

Тест, отражающий состояние фибринолитической системы (посткоагуляционной фазы): рекальцификация цитратной крови с добавлением стрептокиназы (Хагеман–зависимый ферментативный фибринолиз) по А. П. Архипову и Г. Ф. Еремину (1985 г.). Метод позволяет оценить фибринолитическую активность цитратной крови (активность антиплазминов) на ТЭ со стрептазой в условиях высококонтактной активации каолином (каолин–стрептазная проба). Нормальные величины XIIa–зависимого ферментативного фибринолиза 7,3 минут (пределы колебания от 3 до 12 минут) [46,47].

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Определение функции эндотелия неинвазивным методом

Исследование эндотелиальной дисфункции 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). Это широко применяемый, разработанный D. S. Celermajer (1972 г.), неинвазивный метод определения потоком вызванной дилатации с применением ультразвука высокого разрешения в сопоставлении с эндотелий–независимой вазодилатацией после сублингвального приема нитроглицерина [127, 141, 193, 194]. Исследование проводилось на плечевой артерии с помощью двухмерной ЭХО–кардиографии в покое, во время реактивной гиперемии и после приема нитроглицерина. Сканировали артерию в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба, измеряли ее диаметр и скорость потока крови в ней. Изображение синхронизировали с ЭКГ.

Перед проведением исследования пациент находился в горизонтальном положении не менее 10 минут. Повышенное артериальное давление в плечевой артерии создавалось с помощью нагнетания в манжету давления на 50 мм.рт.ст. выше систолического. Через 5 минут манжету сдували и измеряли диаметр плечевой артерии в двухмерном режиме от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров [193, 127]. За величину дилатации принимали разницу внутренних диаметров артерии до периода окклюзии и на 60-й секунде реактивной гиперемии, выраженную в абсолютных единицах или процентом отношения. Кровоток высчитывали по скорости доплеровского потока и диаметру сосуда. За реактивную гиперемию принимали отношение величины максимального кровотока, который записывался после сдувания манжеты в течение первых 15 сек., к величине исходного кровотока.

Установлено, что у здоровых людей поток–зависимая дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда, а в артериях 6 мм и менее она составляет 10%. Через 15 минут после проведения пробы с реактивной гиперемией, проводился второй этап для определения эндотелий–независимой вазодилатации. После сублингвального приема нитроглицерина измерялись те же параметры на 3–5 минуте. Результаты теста записывались на видеомагнитофон.

Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией. Под дисфункцией эндотелия понимается также такое его состояние, при котором прирост диаметра сосуда в тесте с нитроглицерином достоверно превышает прирост в ответ на компрессию [27].

В исследовании рассчитывали напряжение сдвига на эндотелии [33, 63]. Напряжение сдвига пропорционально произведению расхода жидкости

на ее вязкость. Повышение скорости кровотока должно увеличивать напряжение сдвига и приводить к дилатации артерии. Напряжение сдвига на эндотелии t вычисляется (в предположении пуазейлевского течения) по формуле:

$$t = \frac{4 \cdot h \cdot V}{D}, \quad (1)$$

где h – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – диаметр плечевой артерии.

По этой формуле вычисляют исходное напряжение сдвига t_0 и напряжение сдвига при реактивной гиперемии t_1 . Зная изменение стимула – напряжения сдвига (D_t) и соответствующее ему изменение диаметра ПА (D_D), вычисляют чувствительность ПА к напряжению сдвига, т.е. ее способность к дилатации (K).

$$K = \frac{D_D/D_0}{D_t/t_0}, \quad (2)$$

В данном исследовании использовался неинвазивный метод оценки функции эндотелия в связи с тем, что он имеет больше преимуществ перед другими методами. Отдельные исследования показали, что кардиальное и артериальное ремоделирование пропорциональны реактивной гиперемии предплечья [199]. Артерии чувствительны к скорости течения крови. Это объясняется способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига, которое вызывает деформацию эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению оксида азота [193]. Быстрое истощение гиперемического ответа говорит о нарушениях функции эндотелия, снижении продукции оксида азота и биодоступности [171]. Также доказано, что ослабление и укорочение продолжительности гиперемии связано с повышением концентраций сывороточных маркеров эндотелиальной активации [171]. Повышение в

крови отдельных маркеров, взаимосвязь между уменьшением гиперемического ответа и уровнем циркулирующих маркеров могут говорить о повреждении эндотелиальной функции у пациентов с ХПН [171]. Однако большая часть этих маркеров недостаточно специфична для ЭД. При патологических состояниях они могут быть проявлением острофазной реакции и воспаления, могут высвобождаться из тромбоцитов, подобное часто наблюдается при ХПН [199].

Неинвазивные методы исследования относительно дешевы, атравматичны, обладают высокой точностью, воспроизводимостью и достоверностью [58, 194]. Они позволяют проводить динамическое наблюдение на фоне терапии.

Недостатком данных неинвазивных методов оценки функции эндотелия является то, что они позволяют исследовать ограниченные сосудистые регионы (в основном поверхностные артерии конечностей). Однако данный недостаток теряет значимость, так как эндотелиальная дисфункция при многих заболеваниях носит системный характер. И состояние основных крупных артерий отражает состояние сердечно-сосудистой системы в целом [58, 97, 179, 181].

Существуют инвазивные методики, к достоинствам которых относится то, что они позволяют оценивать вазомоторные реакции в различных сосудистых ложах (например, в коронарных артериях), вводить различные вещества непосредственно к месту их действия в дозах, не оказывающих системного эффекта. Однако они имеют ряд недостатков: травматичность, небезопасность, невозможность их использования на больших контингентах больных, этические аспекты, высокая стоимость процедур, а также сложность динамического наблюдения за функциональным состоянием эндотелия пациентов [97, 212].

Исследование эндотелиальной дисфункции с помощью специфических маркеров, например, оксида азота резко ограничено из-за его нестабильности и короткого периода жизни молекулы. Изучение же

стабильных метаболитов оксида азота в плазме или моче (нитратов и нитритов) также не может рутинно применяться в клинике в связи с очень высокими требованиями к подготовке больного к исследованию. Кроме того, изучение только метаболитов оксида азота недостаточно информативно [97].

В качестве потенциальных маркеров эндотелиальной дисфункции могут также рассматриваться несколько субстанций, продукция которых отражает функцию эндотелия: тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, тромбомодулин, фактор Виллебранда [111]. Однако уровень фактора Виллебранда широко варьирует в физиологических условиях (по данным различных авторов нормальной считается концентрация от 40 до 140%). Повышение этого показателя отмечается при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [56, 78, 210].

Роли растворимого тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена как маркеров эндотелиальной дисфункции в оценке факторов риска атеросклероза до конца не определены [97].

Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока

Биомикроскопию бульбарной конъюнктивы проводили для оценки микроциркуляции. Этот метод позволяет исследовать все звенья терминального сосудистого русла. По полученным данным можно косвенно оценить состояние микроциркуляторного русла в других органах и тканях. [4, 17, 64, 87, 97].

Осмотр проводили на аппаратах ЩЛ – 56 и КС 100 при суммарном увеличении в 16 и 32 раза (продолжительность исследования 8–10 минут). Осматривали латеральный угол глазного яблока и роговично–склеральный лимб. Степень выявленных изменений оценивали по методике В.С.Волкова и соавторов, позволяющей дать количественную и качественную оценку нарушений микроциркуляции в сосудах конъюнктивы глазного яблока [17, 64]. Система оценки микроциркуляции при биомикроскопии конъюнктивы представлена в таблице 2.3.

**Система оценки микроциркуляции при
биомикроскопии конъюнктивы**

№ п/п	Признаки изменений микроциркуляции	баллы
1	Периваскулярные изменения:	
	Периваскулярный отек	
	– в виде единичных очагов микрозастоя	1
	– распространенный	2
	Геморрагии	
	– единичные	1
	– множественные	2
2.	Сосудистые изменения:	
	Неравномерность калибра венул	
	– в единичных сосудах	1
	– в большинстве сосудов	2
	Аневризмы, саккуляции венул	
	– единичные	1
	– множественные	2
	Извитость	
	– 1–2 венул	1
	– нескольких венул	2
	Неравномерность калибра артериол	
	– в единичных сосудах	1
	– в нескольких	2
	Аневризмы артериол	
	– единичные	1
	– множественные	2
	Извитость	
	– 1–2 артериол	1
	– нескольких артериол	2
	Артериовенулярные соотношения	
	– 1/4	1
	– 1/5	2
	Извитость капилляров	
	– в единичных сосудах	1
	– в большинстве сосудов	2
	Сетчатая структура капилляров	
	– небольшие участки	1
	– обширные поля	2
	Зоны запустевания капилляров	
	– единичные	1

№ п/п	Признаки изменений микроциркуляции	баллы
	– капилляры не видны	2
	Аневризмы капилляров	
	– единичные	1
	– множественные	2
	Сосудистые клубочки капилляров	
	– единичные	1
3.	– множественные	2
	Внутрисосудистые изменения	
	Сладж–феномен в венулах	
	– единичных	1
	– множественных	2
	Сладж–феномен в артериолах	
	– единичных	1
	– множественных	2
	Сладж–феномен в капиллярах	
	– единичных	1
	– множественных	2
	Резкое замедление кровотока	
	– в магистральных венулах	1
	– в посткапиллярных венулах	2
	– в капиллярах	2

2.3. Методы статистической обработки материала исследований

Полученные в исследовании данные обрабатывались с помощью 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 и визуальная оценка частотного распределения. Также определялся эксцесс, показывающий "остроту пика" распределения, и W критерий Шапиро–Уилка, дающий информацию о форме распределения.

Двухвыборочный критерий Стьюдента (t -критерий) применялся для сравнения различий в двух средних нормально распределенных группах (в

зависимости от равенства дисперсий в группах использовался обычный, гомоскедастический, вариант критерия или же модифицированный, гетероскедастический, критерий Стьюдента (Аспина–Уэлча). При ненормальном распределении в группах применяли критерий Манна–Уитни – непараметрический статистический тест [15, 86].

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 нормальном распределении параметров [86, 15]. При ненормальном распределении достоверность различия между группами определяли по непараметрическому статистическому тесту Крускал–Уоллиса (критерий множественных сравнений Z), который используется для сопоставления нескольких выборок с целью определить, являются ли различия между ними значимыми или случайными, с поправкой Бонферрони [69, 85, 86].

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 использовали наиболее часто употребляемый коэффициент корреляции Пирсона, называемый также линейной корреляцией. [69, 85]. Различия между группами и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХПН, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ГД И ПАПД

В настоящее время большое значение придается определению дисфункции эндотелия, поскольку эндотелий выполняет огромное количество самых различных функций. Нарушение сбалансированной работы эндотелиальных клеток приводит к нарушению функционирования различных органов и систем. Как изменяется функциональное состояние эндотелия, и какое влияние оказывают методы заместительной терапии ХПН – ГД и ПАПД представлено в настоящей главе.

Для оценки функционального состояния эндотелия применяли неинвазивный метод с использованием ультразвука высокого разрешения. Была определена эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация. Исследование проводили в двух группах больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД, а также в группе больных с додиализной стадией ХПН (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Показатели эндотелиального теста у больных терминальной ХПН, находящихся на заместительной терапии ГД и ПАПД

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной стадией ХПН (n=28)	II Группа – больные на ГД (n=21)	III Группа – больные на ПАПД (n=16)	Достоверность
Диаметр в покое, мм (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	3,77±0,15	4,50±0,17	3,40±0,19	2–1<0,0005
Медиана	3,95	4,70	3,30	2–3<0,0005
Распределение	нормальное	ненормальное	ненормальное	
Максимальный диаметр, мм (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	4,26±0,12	4,83±0,14	3,85±0,16	2–1<0,0001
Медиана	4,10	4,90	3,70	2–3<0,0001
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	
Прирост диаметра, мм (Тест с реактивной гиперемией)				

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной стадией ХПН (n=28)	II Группа – больные на ГД (n=21)	III Группа – больные на ПАПД (n=16)	Достоверность
M±m	0,49±0,08	0,33±0,09	0,45±0,10	p>0,05
Медиана	0,40	0,30	0,40	
Распределение	нормальное	нормальное	ненормальное	
Прирост диаметра, % (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	15,40±2,66	9,4±3,07	13,98±3,52	2–1<0,05
Медиана	12,50	6,38	12,22	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Скорость потока в покое, мм/с (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	0,34±0,02	0,37±0,02	0,38±0,03	p>0,05
Медиана	0,37	0,37	0,36	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Максимальная скорость потока, мм/с (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	0,88±0,06	0,90±0,07	0,97±0,08	p>0,05
Медиана	0,99	0,91	0,99	
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	
Прирост скорости потока, мм/с (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	0,54±0,05	0,53±0,06	0,59±0,06	p>0,05
Медиана	0,62	0,50	0,63	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Прирост скорости потока, % (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	158,40±12,58	148,12±14,53	162,17±16,64	p>0,05
Медиана	167,35	137,04	168,72	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Напряжение сдвига в покое, дин/см.кв. (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	18,44±1,34	17,12±1,55	23,42±1,77	2–3<0,05
Медиана	17,69	15,74	20,13	
Распределение	нормальное	ненормальное	ненормальное	
Напряжение сдвига на тест, дин/см.кв. (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	42,37±3,13	37,60±3,61	51,20±4,14	1–3<0,05
Медиана	38,64	36,40	49,55	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Изменение напряжения сдвига, дин/см.кв. (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	23,93±2,27	20,48±2,62	27,79±3,0	2–3<0,05
Медиана	23,60	19,66	28,13	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Чувствительность к сдвигу (Тест с реактивной гиперемией)				
M±m	0,28±0,17	0,41±0,19	0,13±0,22	p>0,05
Медиана	0,13	0,07	0,09	

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной стадией ХПН (n=28)	II Группа – больные на ГД (n=21)	III Группа – больные на ПАПД (n=16)	Достоверность
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Тест с нитроглицерином				
Диаметр в покое, мм (Тест с нитроглицерином)				
M±m	3,68±0,11	4,32±0,12	3,40±0,14	2–1<0,05
Медиана	3,70	4,10	3,45	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Максимальный диаметр, мм (Тест с нитроглицерином)				
M±m	4,76±0,16	5,18±0,18	4,23±0,21	2–1<0,05
Медиана	4,40	5,30	4,15	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	1–3<0,05
Прирост диаметра, мм (Тест с нитроглицерином)				
M±m	1,08±0,12	0,86±0,14	0,83±0,16	p>0,05
Медиана	0,80	0,80	0,95	
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	
Прирост диаметра, % (Тест с нитроглицерином)				
M±m	29,35±3,13	20,46±3,55	25,34±4,06	2–1<0,05
Медиана	24,14	19,51	28,89	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	
Скорость потока в покое, мм/с (Тест с нитроглицерином)				
M±m	0,31±0,02	0,42±0,02	0,37±0,03	1–2<0,05
Медиана	0,30	0,41	0,41	1–3<0,05
Распределение	нормальное	нормальное	ненормальное	
Максимальная скорость потока, мм/с (Тест с нитроглицерином)				
M±m	0,39±0,03	0,42±0,03	0,41±0,03	p>0,05
Медиана	0,36	0,41	0,42	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Прирост скорости потока, мм/с (Тест с нитроглицерином)				
M±m	0,08±0,02	0,07±0,02	0,04±0,02	1–2<0,05
Медиана	0,05	0	0	1–3<0,05
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	
Прирост скорости потока, % (Тест с нитроглицерином)				
M±m	25,46±4,38	2,80±4,97	10,13±5,69	1–2<0,05
Медиана	16,67	0	0	1–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	

В результате проведенного анализа установлено, что диаметр плечевой артерии в покое и максимальный диаметр плечевой артерии в

тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином достоверно выше у пациентов на ГД ($4,50 \pm 0,17$ мм и $4,83 \pm 0,14$ мм в тесте с реактивной гиперемией; $4,32 \pm 0,12$ мм и $5,18 \pm 0,18$ мм в тесте с нитроглицерином), чем у больных на перитонеальном диализе ($3,40 \pm 0,19$ мм и $3,85 \pm 0,16$ мм в тесте с реактивной гиперемией; $3,40 \pm 0,14$ мм и $4,23 \pm 0,21$ мм в тесте с нитроглицерином) и додиализной ХПН ($3,77 \pm 0,15$ мм и $4,26 \pm 0,12$ мм в тесте с реактивной гиперемией; $3,68 \pm 0,11$ мм и $4,76 \pm 0,16$ мм в тесте с нитроглицерином). Возможно, эта особенность связана с перегрузкой объемом у пациентов на ГД вследствие постоянной гиперволемии в междиализный период и сбросом крови по артериовенозной фистуле.

Диаметр плечевой артерии в покое и максимальный диаметр плечевой артерии в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином у пациентов, получающих перитонеальный диализ, были наименьшими среди трех исследуемых групп больных (рис. 3.1, рис. 3.2, рис. 3.3, рис. 3.4). Максимальный диаметр плечевой артерии в тесте с нитроглицерином достоверно отличался у пациентов на ПАПД и контрольной группы. В тесте с реактивной гиперемией диаметр покоя, максимальный диаметр, а также диаметр покоя в тесте с нитроглицерином у этих же групп пациентов отличаются недостоверно.

Прирост диаметра плечевой артерии в миллиметрах в тесте с реактивной гиперемией и нитроглицерином достоверно не отличался в исследуемых группах больных. Однако прирост диаметра плечевой артерии в процентах при эндотелий–зависимой вазодилатации был достоверно меньше у пациентов на ГД ($9,4 \pm 3,07\%$) в сравнении с показателями больных, получающих перитонеальный диализ ($13,98 \pm 3,52\%$) и додиализной ХПН ($15,40 \pm 2,66\%$). Это свидетельствует о наиболее выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов на ГД (рис. 3.5).

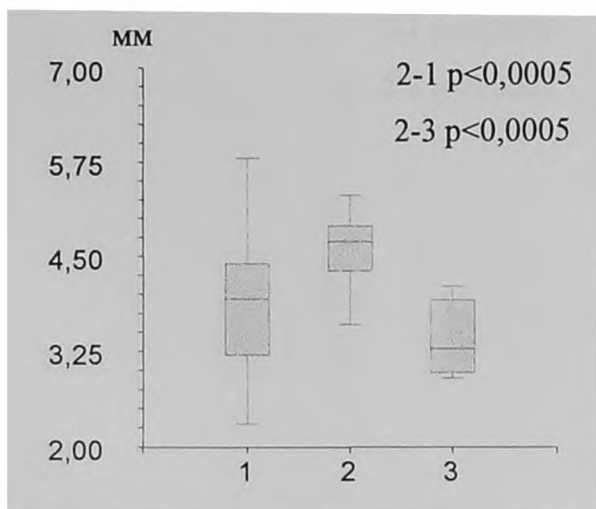


Рис. 3.1 Диаметр плечевой артерии в покое в тесте с реактивной гиперемией (мм) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

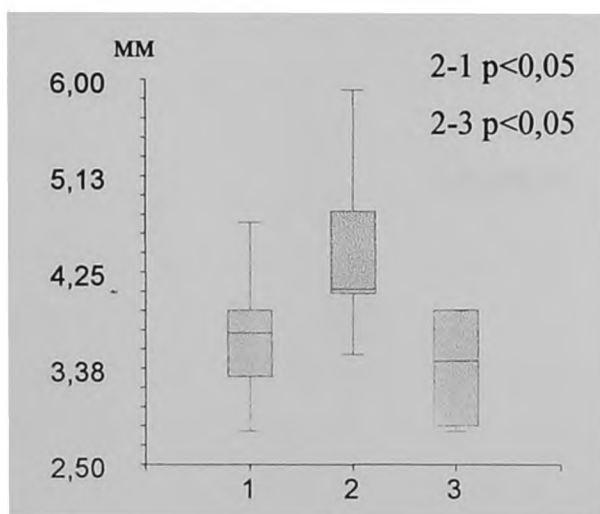


Рис. 3.2 Диаметр плечевой артерии в покое в тесте с нитроглицерином (мм) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

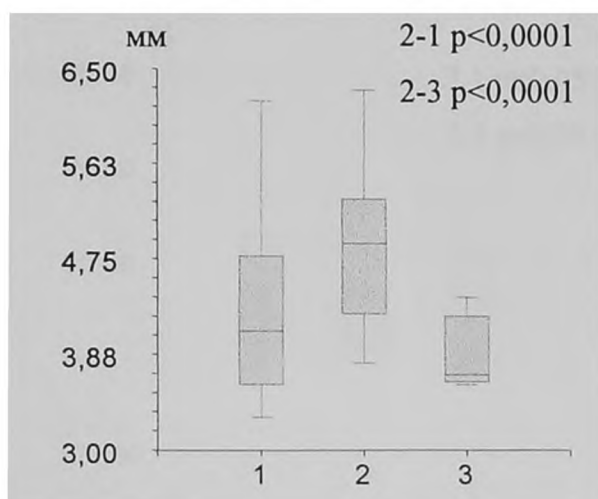


Рис. 3.3 Максимальный диаметр плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией (мм) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

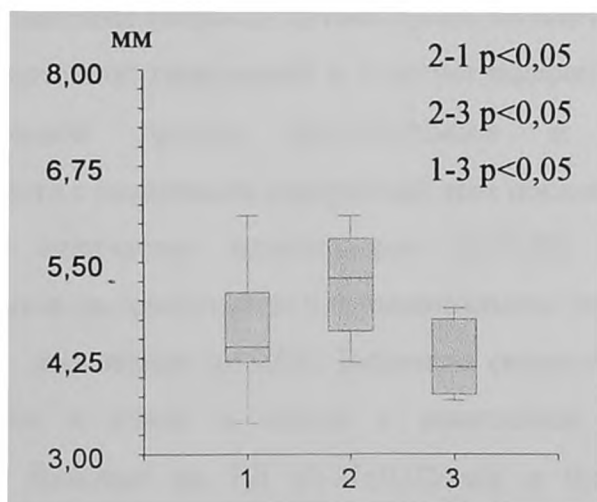


Рис. 3.4 Максимальный диаметр плечевой артерии в тесте с нитроглицерином (мм) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

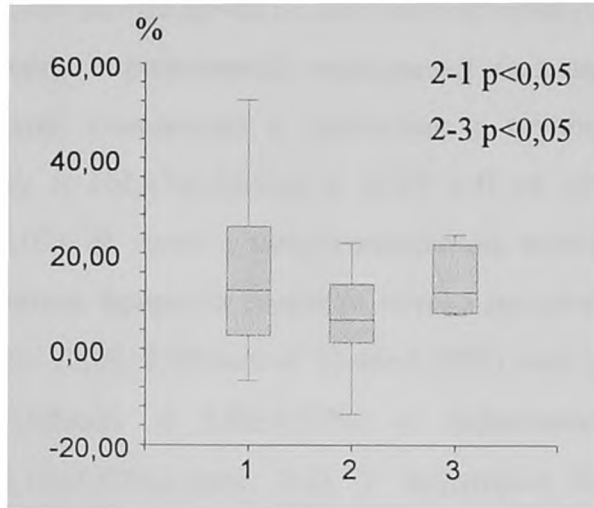


Рис. 3.5 Прирост диаметра плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией (%) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Наименьшие значения скорости потока крови по плечевой артерии в покое в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином получены у пациентов контрольной группы ($0,34 \pm 0,02$ мм/с и $0,31 \pm 0,02$ мм/с соответственно). В тесте с реактивной гиперемией этот показатель у больных додиализной ХПН отличается недостоверно ($p > 0,05$) от значений, полученных у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе, а в тесте с нитроглицерином – достоверно ($p < 0,05$). Величина скорости потока крови по плечевой артерии в покое в тестах с реактивной гиперемией и нитроглицерином у больных на ГД ($0,37 \pm 0,02$ мм/с и $0,42 \pm 0,02$ мм/с) и больных на ПАПД ($0,38 \pm 0,03$ мм/с и $0,37 \pm 0,03$ мм/с) практически не отличается.

Максимальная скорость потока по плечевой артерии в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином достоверно не отличалась у исследуемых групп больных. Можно отметить, что наименьшие значения скорости также получены у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$).

Прирост скорости потока крови по плечевой артерии ($0,53 \pm 0,06 \text{ мм/с}$ и $148,12 \pm 14,53\%$) в тесте с реактивной гиперемией был минимальным у пациентов, получающих гемодиализ в сравнении с группой больных на ПАПД ($0,59 \pm 0,06 \text{ мм/с}$ и $162,17 \pm 16,64\%$) и ХПН I–II ст. ($0,54 \pm 0,05 \text{ мм/с}$ и $158,40 \pm 12,58\%$) ($p > 0,05$). В тесте с нитроглицерином выявлен достоверно более высокий показатель прироста скорости потока по плечевой артерии у больных ХПН I–II ст. ($0,08 \pm 0,02 \text{ мм/с}$ и $25,46 \pm 4,38\%$) чем у пациентов на гемодиализе ($0,07 \pm 0,02 \text{ мм/с}$ и $2,80 \pm 4,97\%$) и перитонеальном диализе ($0,04 \pm 0,02 \text{ мм/с}$ и $10,13 \pm 5,69\%$) (рис. 3.6). У некоторых больных ТХПН, получающих гемодиализ и перитонеальный диализ наблюдалось даже уменьшение скорости потока по плечевой артерии после приема нитроглицерина. Наименьший прирост скорости потока по плечевой артерии в процентах в тесте с нитроглицерином зарегистрирован у пациентов на ГД. Но достоверных различий прироста скорости (в мм/с и процентах) у больных ТХПН, получающих разные методы заместительной терапии, не получено.

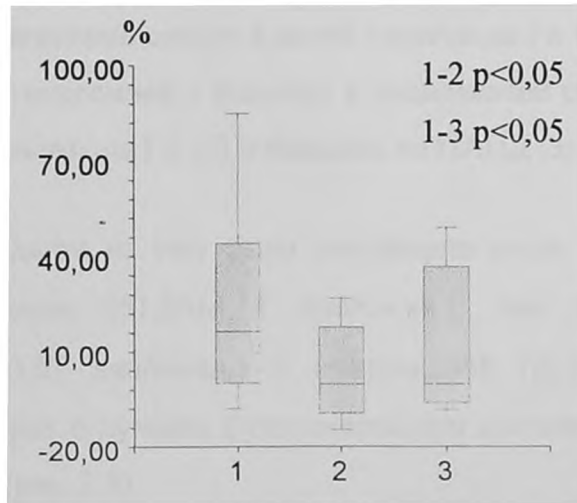


Рис. 3.6 Прирост скорости потока по плечевой артерии (%) в тесте с нитроглицерином у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Проведенные расчеты показали, что напряжение сдвига в покое было достоверно выше у больных, получающих перитонеальный диализ ($23,42 \pm 1,77$ дин/см.кв.), чем у пациентов на ГД ($17,12 \pm 1,55$ дин/см.кв.). Данный показатель у больных ХПН I–II ст. ($18,44 \pm 1,34$ дин/см.кв.) был немного ниже, чем у пациентов на ПАПД, но выше, чем в группе больных на ГД ($p > 0,05$) (рис. 3.7).

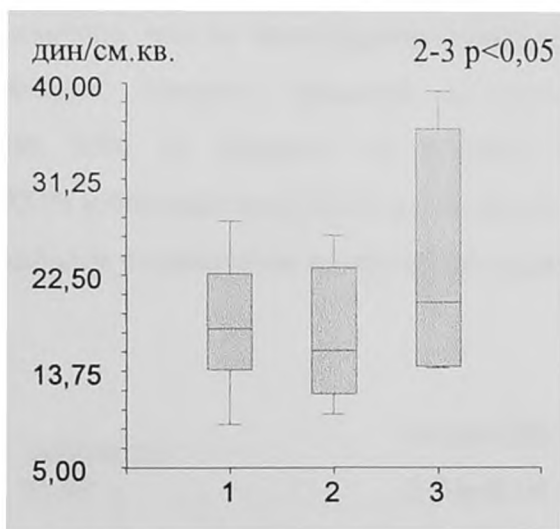


Рис. 3.7 Напряжение сдвига в покое (дин/см.кв.) в тесте с реактивной гиперемией у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Напряжение сдвига на тест было достоверно выше у пациентов на перитонеальном диализе ($51,20 \pm 4,14$ дин/см.кв.), чем у больных на гемодиализе ($37,60 \pm 3,61$ дин/см.кв.) и контрольной группы ($42,37 \pm 3,13$ дин/см.кв.). Это говорит о лучшем функциональном состоянии эндотелия у пациентов на ПАПД (рис. 3.8).

Наибольшие значения изменения напряжения сдвига также получены у пациентов на перитонеальном диализе ($27,79 \pm 3,0$ дин/см.кв.), а наименьшие у больных на ГД ($20,48 \pm 2,62$ дин/см.кв.) ($p < 0,05$). Величина изменения напряжения сдвига у пациентов контрольной группы ($23,93 \pm 2,27$ дин/см.кв.) немного ниже, чем в группе больных на ПАПД, но выше, чем у больных на

гемодиализе ($p>0,05$) (рис. 3.9). Эти данные также говорят о лучшем состоянии эндотелия у больных, получающих перитонеальный диализ, чем у пациентов на гемодиализе.

Чувствительность к сдвигу достоверно не различались в исследуемых группах больных.

При рассмотрении средних величин прироста диаметра плечевой артерии по группам выявлено, что во всех группах преобладает эндотелий-независимая вазодилатация. Прирост диаметра в тесте с реактивной гиперемией превышает 10% (в среднем по группе) у пациентов с додиализной стадией ХПН и больных на ПАПД, а у больных на ГД – меньше 10%. Это говорит о наиболее выраженной дисфункции эндотелия у больных на ГД.

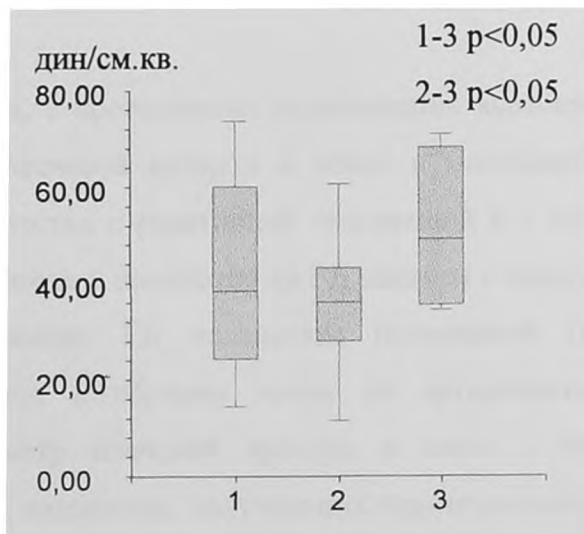


Рис. 3.8 Напряжение сдвига на тест (дин/см.кв.) в тесте с реактивной гиперемией у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

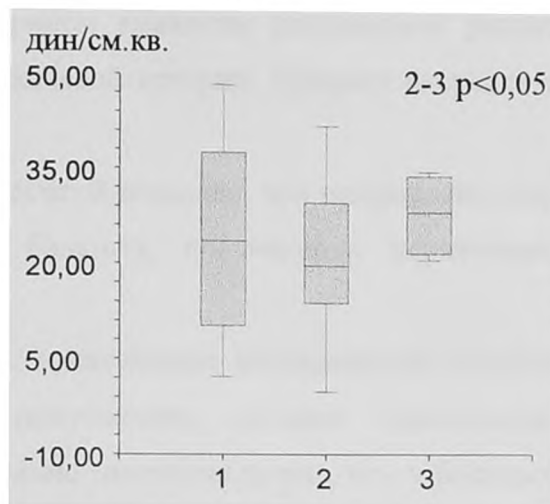


Рис. 3.9 Изменение напряжения сдвига (дин/см.кв.) в тесте с реактивной гиперемией у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Таким образом, в проведенном исследовании выявлены достоверные различия диаметра плечевой артерии в покое и максимального диаметра плечевой артерии в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином. Более высокие показатели у пациентов на ГД связаны с перегрузкой объемом у больных, получающих ГД вследствие постоянной гиперволемии в междиализный период и сбросом крови по артериовенозной фистуле. Максимальный диаметр плечевой артерии в тесте с нитроглицерином достоверно меньше у пациентов, получающих перитонеальный диализ, чем у больных на ГД и контрольной группы.

Прирост диаметра плечевой артерии в процентах в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином достоверно меньше у пациентов на ГД. Это свидетельствует о наиболее выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов, получающих ГД.

Достоверно меньшие значения скорости потока крови по плечевой артерии в покое в тесте с нитроглицерином получены у пациентов контрольной группы, чем у больных ТХПН, получающих ГД и ПАПД. Также

в тесте с нитроглицерином выявлены достоверные различия по приросту скорости потока по плечевой артерии. Прирост скорости оказался выше у больных ХПН I–II ст.

Проведенные расчеты показали, что напряжение сдвига в покое было достоверно выше у больных, получающих перитонеальный диализ и контрольной группы.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, функциональное состояние эндотелия лучше, чем у больных на гемодиализе. Показатели эндотелиального теста у пациентов на ПАПД, в целом, сравнимы с результатами, полученными в контрольной группе. То есть на фоне лечения перитонеальным диализом не происходит ухудшения функции эндотелия, тогда как гемодиализ приводит к выраженной эндотелиальной дисфункции.

Резюме

Изучение функционального состояния эндотелия у больных ХПН I–II ст. и больных, находящихся на заместительной терапии ГД и ПАПД позволяют сделать следующие заключения. У всех больных, страдающих ХПН, имеются выраженные нарушения функции эндотелия. Среди трех исследуемых групп наиболее выраженные нарушения функции эндотелия наблюдались у больных на ГД. У больных на ГД больший диаметр артерии в покое и максимальный диаметр в тестах с реактивной гиперемией и нитроглицерином вследствие постоянной гиперволемии в междиализный период и сброса крови по артериовенозной фистуле. Прирост диаметра плечевой артерии в процентах в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином достоверно меньше у пациентов на ГД, что свидетельствует о наиболее выраженной эндотелиальной дисфункции у этой группы больных.

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 также говорит о том, что у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом функциональное состояние эндотелия лучше, чем у больных на гемодиализе. Показатели эндотелиального теста у пациентов на ПАПД были сравнимы с результатами, полученными в контрольной группе. Приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение перитонеальным диализом не приводит к ухудшению функции эндотелия, тогда как применение гемодиализа ведет к развитию выраженной эндотелиальной дисфункции.

ГЛАВА 4 НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХПН, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ГД И ПАПД И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Нарушения в системе гемостаза у больных с ХПН выявляются достаточно часто. Методы заместительной терапии оказывают дополнительное воздействие на свертывающую систему крови. Для выявления влияния методов гемодиализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа мы провели сравнительный анализ параметров гемостазиограмм у больных с додиализной стадией ХПН и у пациентов с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД. Эндотелий принимает участие в образовании и предотвращении образования тромбов. У больных с терминальной ХПН это является очень важным, поскольку по мере нарастания степени ХПН изменений со стороны системы гемостаза выявляется больше. Описаны нарушения фибринолитической и антикоагулянтной активности стенки сосудов по мере прогрессирования ХПН [73]. Каким образом взаимосвязаны дисфункция эндотелия и гемостаз, как изменяется состояние гемостаза, и какое влияние оказывают методы заместительной терапии ХПН – ГД и ПАПД представлено в настоящей главе.

4.1. Оценка сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у больных с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД

Для оценки сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза использовали подсчет числа тромбоцитов в периферической крови, измерение агрегации тромбоцитов с ристомидином, АДФ, коллагеном и адреналином. Исследование проводили в группах с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД, а также в группе больных с додиализной стадией ХПН. Результаты исследования представлены в таблице 4.1.

**Показатели сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у
больных с терминальной ХПН, находящихся на
заместительной терапии ГД и ПАПД**

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной стадией ХПН (n=30)	II Группа – больные на ГД (n=25)	III Группа – больные на ПАПД (n=24)	Досто- верность
Тромбоциты M±m, x10 ⁹ /л (норма 180–320 x10 ⁹ /л)				
M±m	224,47±16,97	189,08±18,59	209,58±18,97	1–2<0,05
Медиана	207,0	165,0	171,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % (норма 48,1 –91,7%)				
M±m	59,64±3,42	58,84±3,62	58,75±3,69	p>0,05
Медиана	64,50	65,0	62,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с АДФ, % (норма 53,1 – 93,1%)				
M±m	56,47±2,62	50,36±2,87	49,38±2,92	1–3<0,05
Медиана	58,0	54,0	47,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	нормальное	
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % (норма 62,7 – 87,9%)				
M±m	57,31±3,36	46,08±3,70	50,95±3,86	1–2<0,05
Медиана	63,0	52,0	48,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна), % (норма 65–78%)				
M±m	28,04±4,09	35,58± 4,0	40,42±4,0	1–3<0,05
Медиана	20,0	32,0	30,50	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с адреналином (вторая волна), % (норма 65 – 78%)				
M±m	55,78± 2,37	58,82± 3,04	51,85±2,79	p>0,05
Медиана	53,0	56,0	48,0	
Распределение	нормальное	ненормальное	ненормальное	

При анализе полученных результатов было выявлено более низкое (но в пределах нормальных значений) количество тромбоцитов у больных на ГД по сравнению с другими группами (189,08±18,59x10⁹/л). Более высокие значения тромбоцитов получены у больных с додиализной стадией ХПН (224,47±16,97x10⁹/л). У больных на перитонеальном диализе количество

тромбоцитов составило $209,58 \pm 18,97 \times 10^9/\text{л}$, это немного выше, чем у пациентов на ГД, но ниже, чем у больных ХПН I–II ст. (рис. 4.1).

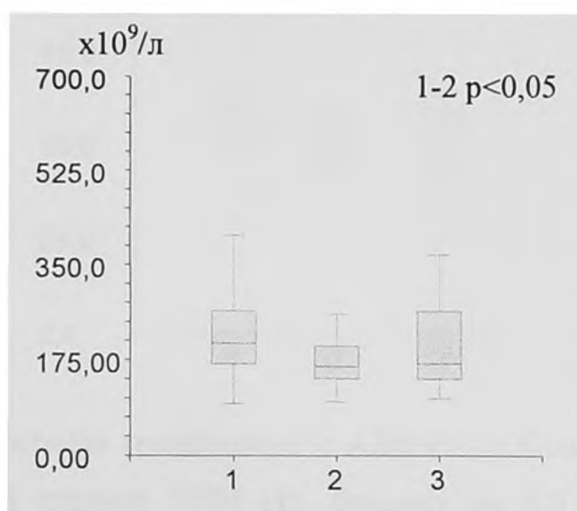


Рис. 4.1 Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Показатели агрегации тромбоцитов с ристомидином во всех группах были в пределах нормы и достоверно не различались.

Агрегация тромбоцитов с АДФ у больных, получающих заместительные методы терапии ХПН, была ниже нормы, а у пациентов с додиализной стадией ХПН – в пределах нормы. При этом наблюдались достоверные различия величины агрегации тромбоцитов с АДФ у пациентов контрольной группы (в среднем $56,47 \pm 2,62\%$) и получающих лечение перитонеальным диализом ($49,38 \pm 2,92\%$). У пациентов на ГД этот показатель составил $50,36 \pm 2,87\%$, что немного превышает среднее значение у больных на ПАПД, но достоверных различий агрегации тромбоцитов с АДФ в группе больных на ГД и контрольной группе не получено (рис. 4.2).

Агрегация тромбоцитов с коллагеном и адреналином во всех исследуемых группах больных была ниже установленных норм.

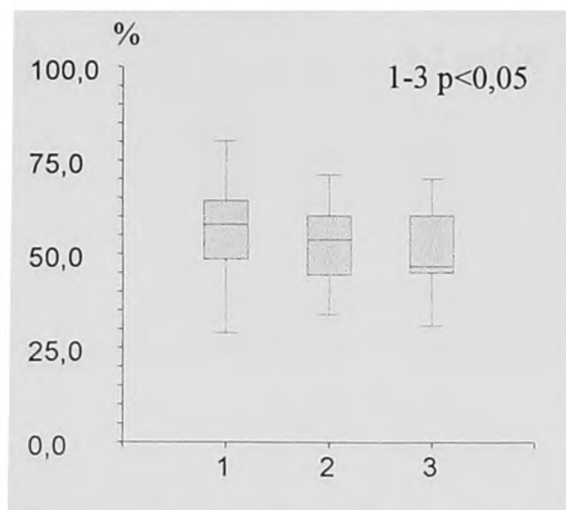


Рис. 4.2 Агрегация тромбоцитов с АДФ (%) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

У больных на ГД наблюдалась самая низкая величина агрегации тромбоцитов с коллагеном ($46,08 \pm 3,70\%$) по сравнению с другими группами. У пациентов контрольной группы она составила $57,31 \pm 3,36\%$. У больных на ПАПД величина агрегации тромбоцитов с коллагеном ($50,95 \pm 3,86\%$) достоверно не отличалась от показателей в других группах больных (рис. 4.3).

Показатели первой волны агрегации тромбоцитов с адреналином были достоверно выше у больных на перитонеальном диализе в сравнении с додиализной ХПН (составили $40,42 \pm 4,0\%$ и $28,04 \pm 4,09\%$ соответственно). Данный показатель у пациентов на ГД составил $35,58 \pm 4,0\%$, что немного превышало величину первой волны агрегации тромбоцитов у больных контрольной группы, но было ниже, чем в группе пациентов на ПАПД ($p > 0,05$) (рис. 4.4).

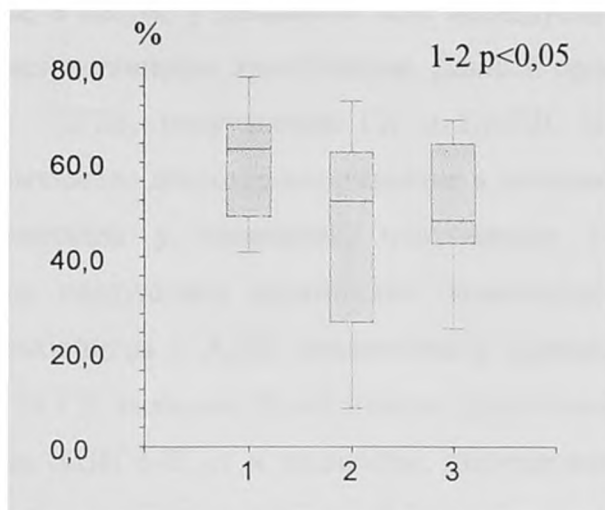


Рис. 4.3 Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

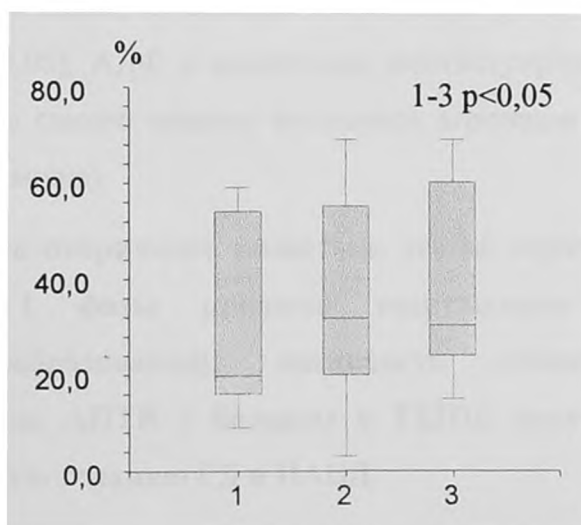


Рис. 4.4 Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна) (%) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Показатели второй волны агрегации тромбоцитов с адреналином достоверно не различались в исследуемых группах больных.

Таким образом, в целом, у пациентов всех исследуемых групп была снижена агрегационная активность тромбоцитов. Данный признак наиболее выражен у больных ТХПН, получающих ГД и ПАПД. В проведенном исследовании были выявлены достоверные различия в состоянии сосудисто–тромбоцитарного гемостаза у пациентов, получающих ГД, ПАПД и додиализной ХПН по следующим показателям: количество тромбоцитов крови, агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном и адреналином (первая волна). У пациентов на ГД выявлено более низкое содержание тромбоцитов крови, чем у больных ХПН I–II ст и пациентов, получающих ПАПД. Это сочетается с низким уровнем агрегации тромбоцитов с коллагеном у этих больных. Немного выше количество тромбоцитов у пациентов на перитонеальном диализе, при этом у них самый низкий уровень агрегации тромбоцитов с АДФ и самый высокий – с адреналином (первая волна) из трех представленных групп. Наиболее высокие показатели агрегации тромбоцитов с ристомидином ($p > 0,05$), АДФ и коллагеном зарегистрированы у больных ХПН I–II ст. на фоне самого низкого показателя агрегации тромбоцитов с адреналином (первая волна).

4.2. Оценка вторичного гемостаза: тесты, отражающие активность 1 фазы процесса свертывания крови (протромбинообразование), активность естественных антиплазминов, АПТВ у больных с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД

Результаты исследования вторичного гемостаза у больных на ГД, ПАПД и пациентов с додиализной ХПН представлены в таблице 4.2.

Оценка вторичного гемостаза. Средние значения показателей тестов, отражающих активность 1 фазы процесса свертывания крови (протромбинообразование), активность естественных антиплазминов, АПТВ

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной стадией ХПН (n=30)	II Группа – больные на ГД (n=25)	III Группа – больные на ПАПД (n=24)	Достоверность
R, сек (ТЭГ), (норма 660–840 сек)				
M±m	653,90±9,31	581,09±10,77	626,75± 10,36	2–1<0,05
Медиана	609,0	567,0	603,0	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
K, сек (ТЭГ), (норма 180–240 сек)				
M±m	193,60± 6,75	156,78± 6,85	173,88± 6,49	2–1<0,05
Медиана	183,0	126,0	186,0	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
МА, мм (ТЭГ), (норма 44–48 мм)				
M±m	49,26± 1,79	57,96± 1,86	50,46± 1,90	2–1<0,005
Медиана	48,0	53,0	48,0	2–3<0,005
Распределение	нормальное	ненормальное	ненормальное	
Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R, сек (норма 660–840 сек)				
M±m	547,90±22,93	450,60±25,11	489,13±25,63	1–2<0,05
Медиана	546,0	483,0	462,0	1–3<0,05
Распределение	нормальное	ненормальное	ненормальное	
АПТВ, сек (норма 25 – 35 сек)				
M±m	28,13±0,80	28,87±0,87	29,64±0,89	1–3<0,05
Медиана	28,30	29,20	30,95	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	

При исследовании вторичного гемостаза у больных ХПН было выявлено, что рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) R во всех группах ниже физиологической нормы, что свидетельствует о гиперкоагуляционном состоянии крови у всех больных ХПН. У больных на ГД наблюдались самые низкие значения R

($581,09 \pm 10,77$ сек.) по сравнению со всеми исследуемыми группами и имели достоверные отличия от показателей у пациентов на ПАПД и больных додиализной ХПН. Полученные результаты указывают, что наибольший риск тромбообразования наблюдался у больных на ГД. Величина R (ТЭГ) у больных на перитонеальном диализе практически не отличалась от показателя R в контрольной группе и составляла $626,75 \pm 10,36$ сек. и $653,90 \pm 9,31$ сек. соответственно (рис.4.5).

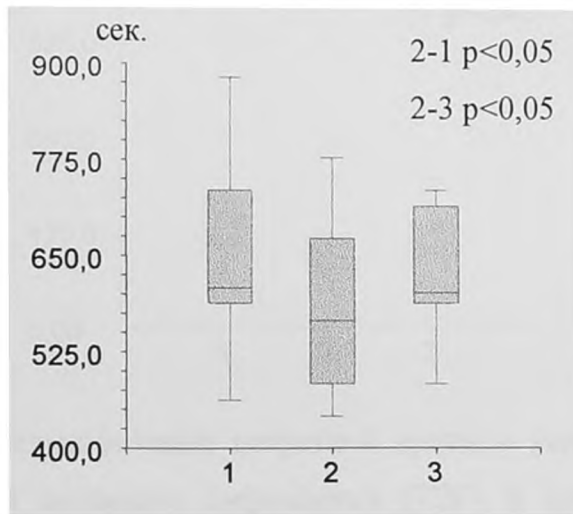


Рис. 4.5 Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) R (сек.) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) К у больных ТХПН, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом была ниже физиологической нормы, что говорит о гиперкоагуляционном состоянии системы гемостаза этих больных. У пациентов контрольной группы величина К (ТЭГ) была в пределах нормы ($193,60 \pm 6,75$ сек.). Показатель К (время образования сгустка) был достоверно ниже у пациентов, получающих ГД, в сравнении с величиной К у больных додиализной ХПН и пациентов на ПАПД ($173,88 \pm$

6,49 сек.). Наименьшее значение К, зарегистрированное у пациентов на ГД ($156,78 \pm 6,85$ сек.), свидетельствует о наибольшем риске тромбообразования у больных этой группы среди представленных групп (рис.4.6). Немного более низкий, чем в контрольной группе уровень К был зарегистрирован у пациентов, получающих перитонеальный диализ.

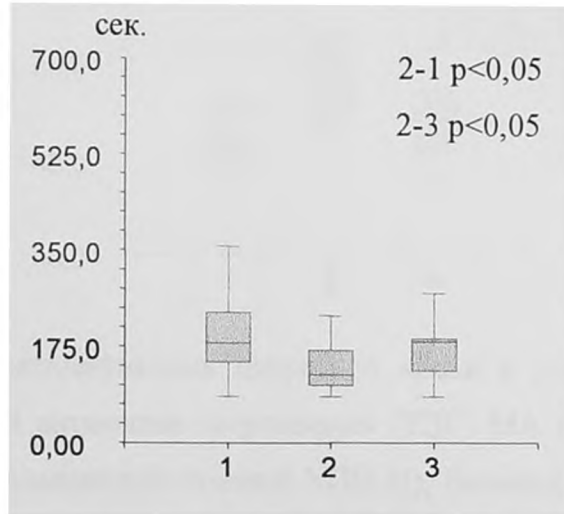


Рис. 4.6 Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) К (сек.) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) МА превышала установленную норму во всех исследуемых группах больных, что также указывало на гиперкоагуляционное состояние и склонность к тромбообразованию у больных ХПН. МА (ТЭГ) достигала максимальных значений у больных на ГД ($57,96 \pm 1,86$ мм.) и была достоверно выше у этих больных в сравнении с величиной МА у пациентов на перитонеальном диализе и контрольной группы. Наименьшие значения МА были выявлены у пациентов контрольной группы (в среднем $49,26 \pm 1,79$ мм.). Величина МА (ТЭГ) у пациентов на ПАПД ($50,46 \pm 1,90$ мм.)

существенно не отличалась от показателей у больных контрольной групп (рис. 4.7).

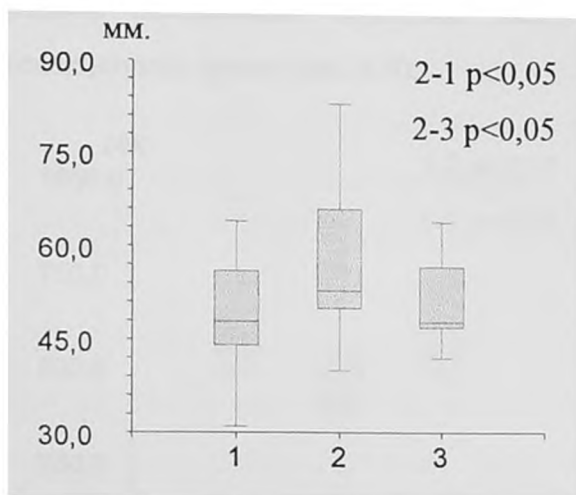


Рис. 4.7 Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) МА (мм.) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза была достоверно выше у пациентов контрольной группы (в среднем $547,90 \pm 22,93$ сек.), в сравнении с больными ТХПН, получающими ГД ПАПД. При этом достоверных различий между показателями пациентов получающих гемодиализ ($450,60 \pm 25,11$ сек.) и перитонеальный диализ ($489,13 \pm 25,63$ сек.), не выявлено. Во всех исследуемых группах время рекальцификации цитратной крови с ингибиторами протеолиза R ниже нормы, что свидетельствовало о низкой активности протеолиза у больных ХПН. Наименьшая активность фибринолитической системы зафиксирована пациентов на ГД и ПАПД (рис.4.8).

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) больных ХПН было в пределах нормы. Зарегистрировано достоверно более высокое АПТВ у больных, получающих перитонеальный диализ (в среднем $29,64 \pm 0,89$ сек.) в сравнении с контрольной группой пациентов ($28,13 \pm 0,8$

сек.). Это свидетельствовало о меньшей активности плазменных факторов свертывания и меньшем риске тромбообразования у ПАПД пациентов. АПТВ у ГД больных в среднем составившее $28,87 \pm 0,87$ сек., достоверно не отличалось от показателей других групп (рис. 4.9).

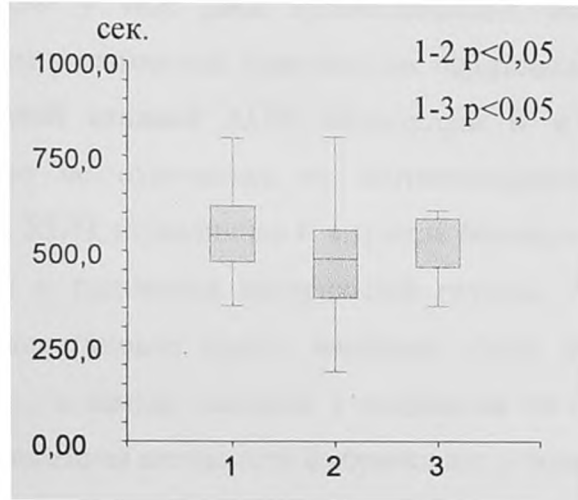


Рис. 4.8 Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R (сек.) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

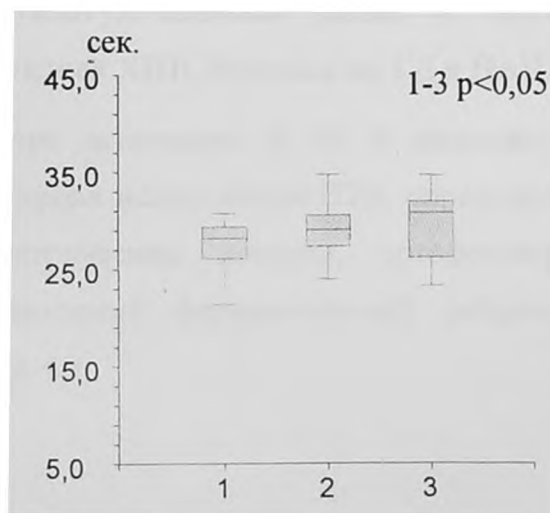


Рис. 4.9 АПТВ (сек.) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что у всех больных ХПН (по данным ТЭГ) наблюдалось гиперкоагуляционное состояние крови, наиболее выраженное у больных на ГД. У этой группы пациентов были самые низкие показатели R и K, самая высокая МА, то есть у них риск тромботических осложнений был значительно выше, чем у пациентов, получающих перитонеальный диализ и больных с додиализной стадией ХПН. Показатели R и МА у ПАПД пациентов достоверно не отличались от соответствующих значений у больных додиализной ХПН, но величина K в группе больных на ПАПД была несколько ниже, чем у пациентов контрольной группы. Активированное парциальное тромбопластиновое время, наоборот, было более низким у больных ХПН I–II ст., а самым высоким у пациентов на перитонеальном диализе. Выявлена сниженная активность фибринолиза у всех больных ХПН. Самая низкая активность фибринолитической системы наблюдалась у ГД и ПАПД пациентов. Но различия между этими показателями пациентов, получающих гемодиализ и перитонеальный диализ были недостоверными.

4.3. Показатели активности II и III фазы процесса свертывания крови и состояния фибринолитической системы (посткоагуляционной фазы) у пациентов с додиализной стадией ХПН, больных на ГД и ПАПД

Для исследования активности II, III и посткоагуляционной фазы процесса свертывания крови использовали ПТИ, определение концентрации фибриногена хронометрическим методом, ортофенантролиновый тест (РФМК) и Хагеман–зависимый ферментативный фибринолиз. Результаты представлены в таблице 4.3.

**Показатели, отражающие активность II, III и
посткоагуляционной фазы процесса свертывания
крови пациентов с додиализной стадией ХПН, больных
на ГД и ПАПД**

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной стадией ХПН (n=30)	II Группа – больные на ГД (n=25)	III Группа – больные на ПАПД (n=24)	Достовер –ность
ПТИ, % (норма 80 – 110%)				
M±m	101,43±1,07	97,04±1,19	100,04±1,22	1–2<0,05
Медиана	100,0	99,0	101,0	
Распределение	ненормальное	нормальное	ненормальное	
Фибриноген, г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л)				
M±m	3,63±0,26	4,18±0,28	4,19±0,29	p>0,05
Медиана	3,40	3,60	3,80	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
РФМК, x10–2 г/л (норма 0 – 3,5 x10–2 г/л)				
M±m	1,37±0,72	4,56±0,78	1,10±0,80	2–1<0,05
Медиана	0	4,40	0	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Хагеман–зависимый ферментный фибринолиз, сек (норма 600–1200 сек)				
M±m	1036,80±75,96	802,04±83,21	978,0±84,93	p>0,05
Медиана	1200	798	1200	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	

Уровень ПТИ (отражающий активность II фазы) в исследуемых группах больных находился в пределах нормы. Уровень ПТИ самый низкий в группе больных на ГД (97,04±1,19%), достоверно отличался от уровня ПТИ в группе больных с додиализной стадией ХПН (101,43±1,07%). Это, возможно, являлось проявлением хронического ДВС–синдрома у больных на ГД.

Тесты, отражающие фазу процесса свертывания крови (фибринообразование) включали определение концентрации фибриногена хронометрическим методом и концентрации РФМК. У больных ТХПН, получающих ГД и ПАПД имела гиперфибриногемия (4,18±0,28 г/л и 4,19±0,29 г/л соответственно), тогда как у пациентов контрольной группы

количество фибриногена не превышало норму (в среднем $3,63 \pm 0,26$ г/л). При этом содержание фибриногена крови достоверно не отличалось в исследуемых группах больных ($p > 0,05$).

Было выявлено достоверно более высокое содержание РФМК в группе больных на ГД в сравнении с пациентами на перитонеальном диализе и с додиализной стадией ХПН. 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). Нужно отметить, что содержание РФМК у пациентов на перитонеальном диализе было немного ниже, чем у больных контрольной группы (рис. 4.10). Таким образом, признаки ДВС синдрома наблюдались только у ГД больных.

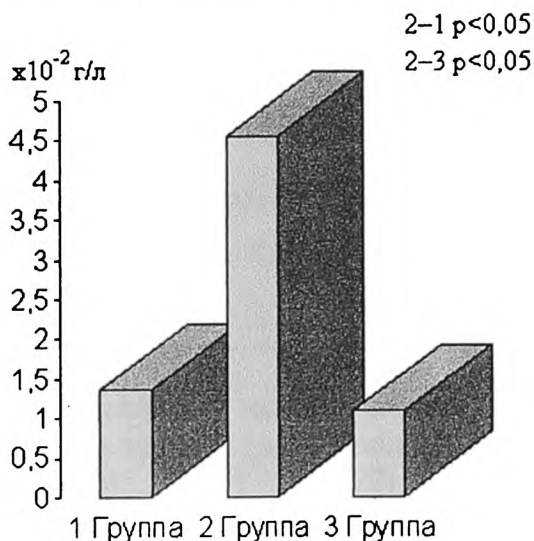


Рис. 4.10 РФМК ($\times 10^{-2}$ г/л) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Для определения состояния фибринолитической системы (посткоагуляционной фазы) использовалось определение фибринолитической активности цитратной крови на ТЭ со стрептазой в

условиях высококонтактной активации каолином (Хагеман–зависимый ферментативный фибринолиз). Хагеман – зависимый фибринолиз на ТЭ достоверно не отличался в исследуемых группах больных и был в пределах нормы.

4.4. Взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и состоянием системы гемостаза у больных терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД

Для оценки взаимосвязи параметров коагулограммы и функционального состояния эндотелия, больные, получающие гемодиализ, перитонеальный диализ и пациенты контрольной группы были разделены по признаку наличия у них дисфункции эндотелия. Состояние системы гемостаза было рассмотрено в зависимости от эндотелиальной функции. Далее мы проводили оценку показателей гемостаза у больных с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции эндотелия (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Показатели системы гемостаза в группах больных с и без дисфункции эндотелия у больных с терминальной ХПН

Исследуемые показатели	Больные без эндотелиальной дисфункции (n=16)	Больные с эндотелиальной дисфункцией (n=27)	Достоверность
Тромбоциты крови, x10 ⁹ /л (норма 180–320 x10 ⁹ /л)			
M±m	232,68±17,34	190,53±13,19	p<0,05
Медиана	204,50	158,50	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % (норма 48,1 – 91,7%)			
M±m	59,35±3,77	58,76±2,74	p>0,05
Медиана	67,0	62,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с АДФ, % (норма 53,1 – 93,1%)			
M±m	50,41±3,11	54,29±2,36	p>0,05
Медиана	54,0	56,0	
Распределение	ненормальное	нормальное	

Исследуемые показатели	Больные без эндотелиальной дисфункции (n=16)	Больные с эндотелиальной дисфункцией (n=27)	Достоверность
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % (норма 62,7 – 87,9%)			
M±m	56,27±3,59	55,73±2,77	p>0,05
Медиана	67,50	62,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна), % (норма 65–78%)			
M±m	31,86±3,78	28,70±3,02	p>0,05
Медиана	20,0	24,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с адреналином (вторая волна), % (норма 65 – 78%)			
M±m	53,67±3,03	56,04±1,99	p>0,05
Медиана	51,0	55,50	
Распределение	нормальное	ненормальное	
Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R (ТЭГ), сек (норма 660–840 сек)			
M±m	665,59±19,59	607,97±14,91	p<0,05
Медиана	627,0	603,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания K (ТЭГ), сек (норма 180–240 сек)			
M±m	218,59±17,75	175,34±13,51	p<0,05
Медиана	189,0	147,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания МА (ТЭГ), сек (норма 44–48 мм)			
M±m	48,0±1,61	50,06±1,27	p>0,05
Медиана	47,50	48,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R (ТЭГ), сек			
M±m	533,32±25,15	489,55±19,13	p>0,05
Медиана	514,50	510,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
АПТВ, сек (норма 25 – 35 сек)			
M±m	28,52±0,72	29,69±0,55	p<0,05
Медиана	27,20	29,60	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
ПТИ, % (норма 80 – 110%)			
M±m	100,05±1,23	99,45±0,94	p>0,05
Медиана	100,50	99,0	
Распределение	ненормальное	нормальное	

Исследуемые показатели	Больные без эндотелиальной дисфункции (n=16)	Больные с эндотелиальной дисфункцией (n=27)	Достоверность
Фибриноген крови, г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л)			
M±m	3,85±0,26	3,73±0,20	p>0,05
Медиана	3,50	3,45	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л (норма 0 – 3,5 $\times 10^{-2}$ г/л)			
M±m	1,49±0,49	2,07±0,64	p>0,05
Медиана	0	0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Хагеман–зависимый ферментативный фибринолиз, сек (норма 600–1200 сек)			
M±m	1101,27±83,30	915,45±63,38	p<0,05
Медиана	1200,0	1200,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	

В результате проведенных исследований установлено, что у больных с ЭД наблюдается тенденция к тромбоцитопении ($190,53 \pm 13,19 \times 10^9/\text{л}$), тогда как при нормальной функции эндотелия количество тромбоцитов в пределах нормы ($232,68 \pm 17,34 \times 10^9/\text{л}$). Количество тромбоцитов крови достоверно выше у пациентов без эндотелиальной дисфункции.

Достоверных отличий по агрегации тромбоцитов с ристомидином, АДФ, коллагеном и адреналином у пациентов с ЭД и без нее не получено.

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R (ТЭГ) достоверно выше у пациентов без ЭД ($665,59 \pm 19,59$ сек.) в сравнении с больными, имеющими дисфункцию эндотелия ($607,97 \pm 14,91$ сек.). Величина рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R (ТЭГ) у больных ХПН, имеющих дисфункцию эндотелия значительно ниже нормы, что говорит о гиперкоагуляционном состоянии крови у этих пациентов.

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания K (ТЭГ) 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 дисфункцией эндотелия ($175,34 \pm 13,51$ сек.).

Величина рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания К (ТЭГ) у больных ХПН, имеющих ЭД также ниже нормы, что подтверждает вывод о гиперкоагуляционном состоянии крови у этой группы пациентов.

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания МА (ТЭГ) достоверно не отличалась у исследуемых групп больных. Но максимальная амплитуда на ТЭГ была немного выше у пациентов с ЭД ($50,06 \pm 1,27$ мм), чем без нее ($48,0 \pm 1,61$ мм). У больных с дисфункцией эндотелия величина МА (ТЭГ) выше нормы. Это подтверждает вывод о гиперкоагуляционном состоянии крови у этих больных.

Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R (ТЭГ) достоверно не отличалась в исследуемых группах больных.

Зарегистрировано достоверно более высокое активированное парциальное тромбопластиновое время у больных с дисфункцией эндотелия (в среднем $29,69 \pm 0,55$ сек.) в сравнении с пациентами без эндотелиальной дисфункции ($28,52 \pm 0,72$ сек.), что свидетельствует о меньшей активности плазменных факторов свертывания и меньшем риске тромбообразования у пациентов, не имеющих дисфункцию эндотелия (рис. 4.11). В обеих группах уровень АПТВ было в пределах установленных норм.

Достоверных отличий между группами по уровням ПТИ, фибриногена крови и РФМК не было зарегистрировано. Данные показатели в обеих группах больных в пределах нормы.

Фибринолитическая активность цитратной крови на ТЭГ со стрептазой в условиях высококонтактной активации каолином (Хагеман–зависимый ферментативный фибринолиз) была достоверно выше у больных без эндотелиальной дисфункции ($1101,27 \pm 83,30$ сек.). У больных с дисфункцией эндотелия среднее значение соответственно составило $915,45 \pm 63,38$ сек. Величина Хагеман–зависимого ферментативного фибринолиза в обеих группах больных в пределах нормы.

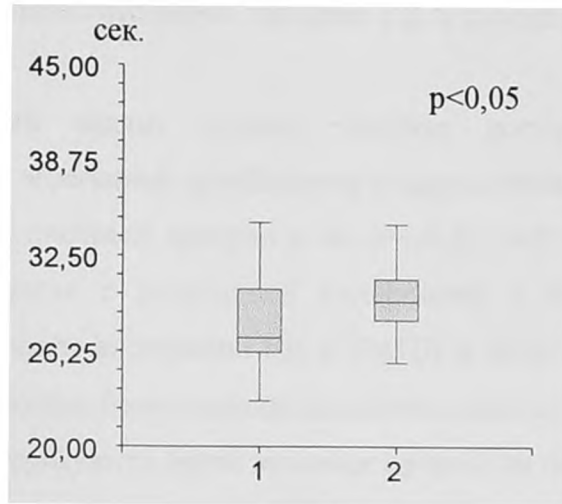


Рис. 4.11 Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (сек.) у больных без эндотелиальной дисфункции (1) и пациентов с дисфункцией эндотелия (2)

Таким образом, у больных ХПН, имеющих дисфункцию эндотелия, наблюдаются разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза. У этих пациентов на фоне более низкого содержания тромбоцитов крови, чем во второй группе, имеются признаки гиперкоагуляции по данным ТЭГ в виде достоверно более низких значений R и K (показатели ниже нормы). Также у этих больных достоверно более высокое активированное парциальное тромбопластиновое время, что говорит о меньшей активности плазменных факторов свертывания.

У пациентов без эндотелиальной дисфункции показатели R, K и МА (ТЭГ) не выходят за пределы нормы. Также у этих больных нормальное количество тромбоцитов, АПТВ, ПТИ, РФМК и фибриногена крови. Что позволяет сделать вывод о нормокоагуляции у больных ХПН, не имеющих эндотелиальной дисфункции.

Мы попытались выяснить корреляционную взаимосвязь показателей эндотелиальной функции (прирост диаметра в тесте с реактивной гиперемией и нитроглицерином, чувствительность к сдвигу) и гемостаза у больных

ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. (табл. 4.5).

Корреляционный анализ показал наличие достоверной слабой обратной связи между агрегацией тромбоцитов с адреналином (первая волна) с приростом диаметра плечевой артерии в мм ($r=-0,30$, $p=0,03$) и процентах ($r=-0,30$, $p=0,04$) в тесте с реактивной гиперемией у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. То есть пациенты с ХПН, имеющие более низкий показатель агрегации тромбоцитов с адреналином, характеризуются более высоким приростом диаметра артерии в тесте с реактивной гиперемией и меньшей выраженностью дисфункции эндотелия.

Наблюдается прямая корреляционная связь между показателем R (ТЭГ) и чувствительностью эндотелия к сдвигу ($r=0,30$, $p=0,04$). Также имеется положительная корреляционная взаимосвязь между чувствительностью к сдвигу и величиной K (ТЭГ) ($r=0,64$, $p=0$). У больных ХПН с менее выраженной дисфункцией эндотелия (выше чувствительность к сдвигу) выше показатели R и K (ТЭГ), что говорит о меньшей склонности к тромбофилии.

Величина R (ТЭГ) связана прямой корреляционной связью с приростом диаметра в мм в тесте с нитроглицерином ($r=0,30$, $p=0,04$). А величина K (ТЭГ) – с приростом диаметра в мм ($r=0,35$, $p=0,047$) и процентах в тесте с нитроглицерином ($r=0,33$, $p=0,049$). Что говорит о большей склонности к тромбофилии (меньше R и K) у больных ХПН с меньшей эндотелий–независимой вазодилатацией.

Зафиксирована прямая достоверная взаимосвязь между ПТИ крови с приростом диаметра плечевой артерии в мм ($r=0,37$, $p=0,03$) и процентах ($r=0,30$, $p=0,049$) в тесте с нитроглицерином. Это говорит о том, что у пациентов с более высоким ПТИ более выражена эндотелий–независимая дилатация, а, следовательно и дисфункция эндотелия.

Таблица 4.5

Взаимосвязь показателей эндотелиальной функции и гемостаза у больных на ГД и ПАПД

Показатели коагулограммы	Тест с реактивной гиперемией						Тест с нитроглицерином			
	Прирост диаметра, мм		Прирост диаметра, %		Чувствительность к сдвигу		Прирост диаметра, мм		Прирост диаметра, %	
	г*	р	г*	р	г*	р	г*	р	г*	р
Тромбоциты (10^9 /л)	0,06	0,49	0,07	0,72	0,19	0,72	0,16	0,68	0,34	0,10
Агрегация тромбоцитов с ристомисином, %	0,12	0,95	0,16	0,66	0,12	0,92	-0,04	0,37	-0,06	0,64
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	-0,10	0,16	-0,05	0,71	-0,09	0,87	-0,23	0,08	-0,14	0,30
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	0,16	0,94	0,21	0,36	-0,20	0,13	-0,23	0,08	-0,10	0,47
Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна), %	-0,30	0,03	-0,30	0,04	-0,29	0,25	-0,28	0,50	-0,16	0,64
Агрегация тромбоцитов с адреналином (вторая волна), %	0,05	0,93	0,03	0,88	0,01	0,86	0,02	0,83	-0,06	0,90
R (ТЭГ), сек	0,05	0,51	0,06	0,97	0,30	0,04	0,30	0,04	0,20	0,13
K (ТЭГ), сек	0,08	0,18	0,18	0,34	0,64	0	0,35	0,047	0,33	0,049
МА (ТЭГ), сек	-0,05	0,45	0,14	0,32	-0,01	0,98	-0,23	0,47	-0,14	0,33
R с ингибитором протеолиза, сек	0,04	0,57	0,04	0,62	0,18	0,16	-0,03	0,78	-0,09	0,71
АПТВ, сек	-0,12	0,76	-0,09	0,83	-0,15	0,27	-0,17	0,19	-0,21	0,13
ПТИ (%)	-0,03	0,08	0,03	0,83	0,13	0,33	0,37	0,03	0,30	0,049
Фибриноген (г/л)	0,03	0,67	0,03	0,84	-0,07	0,59	0,30	0,02	0,38	0,004
РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л	-0,33	0,01	-0,44	0,005	0,26	0,14	0,10	0,47	0,16	0,22
Хагеман-зависимый фибринолиз, сек	-0,21	0,10	-0,08	0,29	-0,13	0,69	-0,07	0,74	0,13	0,62

*г – коэффициент корреляции, р – достоверность.

Также выявлена прямая достоверная взаимосвязь между уровнем фибриногена крови с приростом диаметра плечевой артерии в мм ($r=0,30$, $p=0,02$) и процентах ($r=0,38$, $p=0,004$) в тесте с нитроглицерином. Это свидетельствует о том, что у пациентов с более высоким содержанием фибриногена более выражена эндотелий–независимая дилатация и эндотелиальная дисфункция.

Прирост диаметра плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией (в мм и процентах) связан обратной корреляционной связью с количеством РФМК. Что свидетельствует о большей вероятности развития ДВС–синдрома у больных с более выраженной дисфункцией эндотелия.

То есть, данные, полученные при корреляционном анализе, подтвердили вывод о том, что у больных ХПН с более выраженной эндотелиальной дисфункцией имеются сдвиги в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии. У этих пациентов выше риск развития ДВС–синдрома.

Резюме

Таким образом, было выявлено, что у больных ХПН имелись нарушения в сосудисто–тромбоцитарном (первичном) и в плазменном звеньях гемостаза. Получены противоречивые данные, говорящие о сниженной агрегации тромбоцитов у больных ХПН на фоне гиперкоагуляции по данным ТЭГ. Было выявлено, что нарушения со стороны системы гемостаза у больных ХПН характеризовались гиперкоагуляцией, максимально выраженной у пациентов, получающих ГД. Наблюдалась сниженная активность фибринолиза и гиперфибриногенемия у больных терминальной ХПН, получающих заместительные методы терапии. На основании полученных данных можно заключить, что у пациентов с ХПН наблюдались признаки тромбофилии.

Наиболее выраженные нарушения в системе гемостаза отмечались у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД. Данные изменения происходили на фоне уменьшения количества тромбоцитов крови,

вплоть до тромбоцитопении у некоторых больных на ГД, снижения их агрегации. У пациентов на ГД были наиболее выраженные изменения показателей ТЭГ, свидетельствующие о гиперкоагуляционном состоянии крови, по сравнению с другими группами. Высокий уровень растворимых фибрин–мономерных комплексов, сниженная активность ингибиторов фибринолиза, гиперфибриногенемия на фоне пониженного уровня ПТИ свидетельствуют о хроническом течении ДВС–синдрома в стадии гиперкоагуляции у пациентов на ГД.

Состояние системы гемостаза у пациентов на ПАПД практически не отличалось от состояния гемостаза у больных додиализной ХПН. Однако у пациентов на ПАПД было выявлено более высокая агрегация тромбоцитов и более низкая К, которые указывали на большую склонность к тромбофилии у этих больных, в сравнении с контрольной группой. Но, в отличие от больных на ГД, у пациентов на ПАПД были выше значения R и K (ТЭГ), ниже МА (ТЭГ), наблюдался нормальный уровень РФМК и тромбоцитов крови, что свидетельствует об отсутствии признаков ДВС–синдрома.

Также исследование показало, что у больных ХПН, имеющих дисфункцию эндотелия, наблюдаются разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза в виде гиперкоагуляции по данным ТЭГ на фоне тенденции к тромбоцитопении и более высокого АПТВ. Тогда как у больных ХПН, не имеющих эндотелиальной дисфункции, зарегистрирована нормокоагуляция.

Данные, полученные при корреляционном анализе, подтвердили вывод о том, что у больных ХПН с более выраженной эндотелиальной дисфункцией имеются сдвиги в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии. У этих пациентов выше уровень РФМК, а следовательно, риск развития ДВС–синдрома.

ГЛАВА 5 СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА (ПО ДАННЫМ БИОМИКРОСКОПИИ КОНЬЮНКТИВЫ) У БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХПН, ПОЛУЧАЮЩИХ ГД И ПАПД, И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С СОСТОЯНИЕМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ

Микроциркуляторное русло является важной частью общей системы кровообращения. В системе микроциркуляции реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы, осуществляется капиллярно-клеточный обмен, функция тканевого дыхания и гемостаза. Нарушение проницаемости сосудов на уровне микроциркуляторного русла связано с дисфункцией эндотелия. Эндотелиальная дисфункция ведет к перестройке микроциркуляторного русла. Каким образом взаимосвязаны нарушения в системе микроциркуляции с функциональным состоянием эндотелия и гемостаза, как изменяется состояние микроциркуляторного русла, и какое влияние оказывают методы заместительной терапии ХПН – ГД и ПАПД представлено в настоящей главе.

5.1. Состояние системы микроциркуляции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД

Для оценки состояния системы микроциркуляции применяли биомикроскопию бульбарной конъюнктивы. Степень выявленных изменений оценивали по методике В.С.Волкова и соавт. (1976 г.), позволяющей дать количественную и качественную оценку нарушений микроциркуляции в сосудах конъюнктивы глазного яблока. Исследование проводили в двух группах больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД, а также в группе больных с додиализной стадией ХПН. Результаты исследования представлены в таблице 5.1.

**Состояние системы микроциркуляции по данным
биомикроскопии конъюнктивы у пациентов ТХПН,
получающих ГД и ПАПД**

Исследуемые показатели	I Группа – больные додиализной ХПН (n=29)	II Группа – больные на ГД (n=26)	III Группа – больные на ПАПД (n=22)	Достоверность
Индекс периваскулярных изменений (баллы)				
M±m	0,21±0,11	0,50±0,12	0,36±0,13	p>0,05
Медиана	0	0	0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Индекс сосудистых изменений (баллы)				
M±m	11,03±0,30	13,96±0,53	10,95±0,58	2–1<0,05
Медиана	11,0	14,0	11,0	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Индекс внутрисосудистых изменений (баллы)				
M±m	1,90±0,35	3,12±0,37	1,64±0,40	2–1<0,05
Медиана	1,0	2,50	1,0	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	
Общий конъюнктивальный индекс (баллы)				
M±m	13,14±0,69	17,58±0,73	12,95±0,79	2–1<0,05
Медиана	13,0	17,50	14,0	2–3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	

При анализе данных биомикроскопии конъюнктивы выявлено, что ИПИ был немного ниже у пациентов с додиализной ХПН (0,21±0,11 балл) и больных на ПАПД (0,36±0,13 балл), самый высокий уровень ИПИ был у пациентов на ГД (0,50±0,12) (p>0,05). Однако данные не достоверны.

Достоверно выше индекс сосудистых изменений был у пациентов, получающих лечение гемодиализом (13,96±0,53 балл), а наименьший – у больных на ПАПД (10,95±0,58 балл). Показатель ИСИ у пациентов контрольной группы (11,03±0,30 балл) был сравним с индексом, полученным у больных на перитонеальном диализе (рис. 5.1).

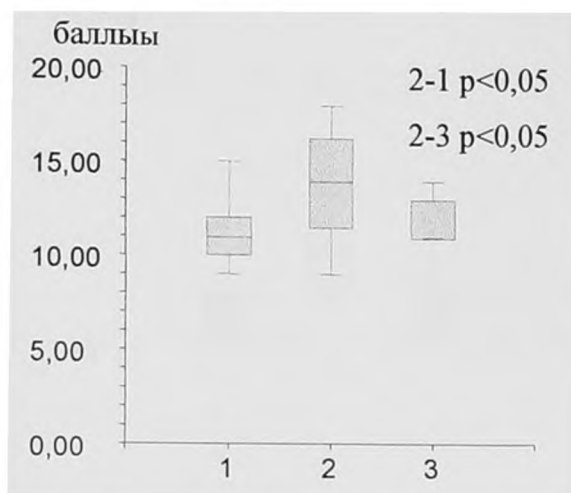


Рис. 5.1 ИСИ (баллы) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

Самое большое значение ИВИ было получено у больных на ГД ($3,12 \pm 0,37$ балл), оно достоверно отличалось от индекса внутрисосудистых изменений у пациентов, получающих перитонеальный диализ ($1,64 \pm 0,40$ балл), и контрольной группы ($1,90 \pm 0,35$ балл).

Самый низкий ОКИ был у пациентов на ПАПД ($12,95 \pm 0,79$ балл), немного выше – в контрольной группе ($13,14 \pm 0,69$ балл) ($p > 0,05$), и достоверно более высокий ОКИ зафиксирован у больных на ГД ($17,58 \pm 0,73$ балл) (рис. 5.2).

Представленные данные говорят о том, что наиболее выраженные нарушения в системе микроциркуляции выявлены у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Состояние микроциркуляции по данным биомикроскопии конъюнктивы у больных, получающих перитонеальный диализ, было практически таким же, как и у больных с додиализной стадией ХПН.

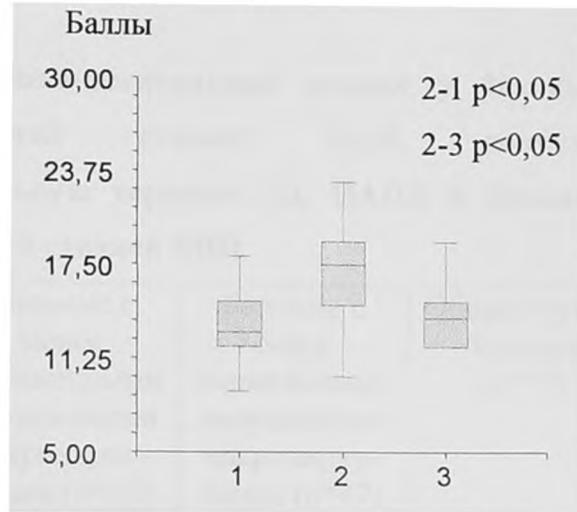


Рис. 5.2 ОКИ (баллы) у больных с додиализной стадией ХПН (1), больных на ГД (2) и больных на ПАПД (3)

При оценке нарушений микроциркуляции у больных всех трех групп (пациентов, получающих ГД, ПАПД и контрольной группы) было выявлено, что ОКИ колебался от 6 до 26 баллов. Среднее значение ОКИ было $14,58 \pm 0,48$ балл. Для оценки взаимосвязи между состоянием системы микроциркуляции и гемостазиологическими нарушениями и дисфункцией эндотелия, все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от выраженности нарушений в микроциркуляторном русле. Пациенты с менее выраженными нарушениями микроциркуляции имели ОКИ менее 14,0 баллов. У пациентов с более выраженными микроциркуляторными нарушениями ОКИ составил 14,0 баллов и выше. Данные представлены в таблице 5.2.

У пациентов первой подгруппы (30 человек) средний уровень ОКИ составил $10,73 \pm 0,42$ балл. У пациентов с более выраженными нарушениями (47 человек) средний уровень ОКИ был $17,04 \pm 0,48$ балл. По уровню ОКИ между этими группами были выявлены достоверные различия.

Таблица 5.2

Общий конъюнктивальный индекс у больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную терапию ГД, ПАПД и больных с додиализной стадией ХПН

Исследуемые показатели	Больные с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (n=30)	Больные с более выраженными нарушениями микроциркуляции (n=47)	Общая группа больных (n=77)	Достоверность (p)
Общий конъюнктивальный индекс (баллы)				
M±m	10,73±0,42	17,04±0,48	14,58±0,48	2-1<0,05
Медиана	12,0	17,0	14,0	2-3<0,05
Распределение	ненормальное	ненормальное	ненормальное	1-3<0,05

Для того чтобы выяснить, чем отличаются нарушения в системе микроциркуляции в исследуемых группах больных, был проанализирован каждый показатель биомикроскопии конъюнктивы в отдельности. Полученные данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Изменения системы микроциркуляции по данным биомикроскопии конъюнктивы у пациентов ТХПН, получающих ГД и ПАПД (оценка в баллах)

Признаки изменений микроциркуляции	Средние значения индексов в группе больных с додиализной ХПН (n=29)	Средние значения индексов в группе больных на ГД (n=26)	Средние значения индексов в группе больных на ПАПД (n=22)	Достоверность
Периваскулярный отек	0	0,19±0,05	0	2-1<0,05 2-3<0,05
Геморрагии	0,21±0,09	0,31±0,09	0,40±0,10	p>0,05
Неравномерность калибра венул	1,03±0,11	1,19±0,11	0,86±0,11	2-3<0,05

Признаки изменений микроциркуляции	Средние значения индексов в группе больных с додиализной ХПН (n=29)	Средние значения индексов в группе больных на ГД (n=26)	Средние значения индексов в группе больных на ПАПД (n=22)	Достоверность
Аневризмы, саккуляции венул	0,79±0,11	1,04±0,11	0,73±0,11	2-3<0,05
Извитость венул	1,41±0,10	1,54±0,10	1,45±0,11	p>0,05
Неравномерность калибра артериол	1,34±0,11	1,73±0,12	1,0±0,13	2-1<0,05 2-3<0,05 1-3<0,05
Аневризмы артериол	0,90±0,09	1,35±0,09	0,91±0,10	2-1<0,05 2-3<0,05
Извитость артериол	1,10±0,13	1,35±0,13	1,59±0,14	1-3<0,05
Артериовенулярные соотношения	1,17±0,08	0,96±0,08	1,18±0,08	2-1<0,05 2-3<0,05
Извитость капилляров	0,86±0,13	1,35±0,14	1,0±0,13	2-1<0,05 2-3<0,05
Сетчатая структура капилляров	0,38±0,09	0,62±0,09	0,05±0,09	2-1<0,05 2-3<0,05 3-1<0,05 3-2<0,05
Зоны запустевания капилляров	0,34±0,13	0,92±0,13	1,14±0,15	1-2<0,05 1-3<0,05
Аневризмы капилляров	0,79±0,10	1,04±0,12	0,50±0,12	3-1<0,05 3-2<0,05
Сосудистые клубочки капилляров	0,90±0,08	0,96±0,08	0,59±0,08	3-1<0,05 3-2<0,05
Сладж-феномен в венулах	0,79±0,13	0,58±0,13	0,32±0,15	1-3<0,05
Сладж-феномен в артериолах	0,52±0,15	0,58±0,16	0,45±0,17	p>0,05
Сладж-феномен в капиллярах	0,31±0,11	0,73±0,11	0,41±0,12	2-1<0,05 2-3<0,05
Резкое замедление кровотока	0,28±0,15	1,23±0,16	0,45±0,17	2-1<0,05 2-3<0,05

Периваскулярный отек был выявлен только у больных на ГД, и то только в виде единичных очагов микрозастоя. В двух других группах

больных данного признака нарушений не отмечено. Различия между группами достоверны.

Геморрагии одинаково часто встречались у пациентов всех трех групп. Различия между группами недостоверны.

Неравномерность калибра венул достоверно чаще наблюдалась у больных на ГД ($1,19 \pm 0,11$ балл), чем у пациентов, получающих перитонеальный диализ ($0,86 \pm 0,11$ балл). Частота встречаемости данного признака у пациентов контрольной группы ($1,03 \pm 0,11$ балл) не отличалась достоверно от показателей двух других групп, и была немного меньше, чем в группе больных на ГД, но больше, чем у больных на ПАПД.

Аневризмы, саккуляции венул наиболее часто встречались у больных на ГД ($1,04 \pm 0,11$ балл) и реже – в группе больных на ПАПД ($0,73 \pm 0,11$ балл). Данный показатель у пациентов, получающих ГД и ПАПД, отличался достоверно. В контрольной группе средние значения этого индекса составили в среднем $0,79 \pm 0,11$ балл, что незначительно превышало значение у больных, получающих перитонеальный диализ.

Извитость венул с одинаковой частотой встречалась у пациентов всех трех исследуемых групп. Различия между группами по данному признаку нарушений недостоверны.

Неравномерность калибра артериол достоверно чаще встречалась у пациентов на ГД ($1,73 \pm 0,12$ балл), а реже всего имела место в группе больных на ПАПД ($1,0 \pm 0,13$ балл). Данный показатель у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, был достоверно ниже, чем у больных ХПН I–II ст. ($1,34 \pm 0,11$ балл).

Единичные аневризмы артериол наиболее часто наблюдались у пациентов на ГД ($1,35 \pm 0,09$ балл) и достоверно реже у больных на перитонеальном диализе ($0,91 \pm 0,10$ балл) и контрольной группы ($0,90 \pm 0,09$ балл). Средние значения данного показателя у пациентов на ПАПД и больных ХПН I–II ст. существенно не отличались ($p > 0,05$).

Извитость артериол достоверно чаще встречалась у больных на ПА (1,59±0,14 балл) в сравнении с контрольной группой (1,10±0,13 балл). Немного реже извитость артериол наблюдалась у пациентов на ГД (1,35±0,13 балл), чем у больных, получающих перитонеальный диализ.

Среднее значение индекса, отражающего артериовенулярного соотношения, было достоверно ниже у больных на ГД (0,96±0,08 балл), чем у пациентов на ПАПД (1,18±0,08 балл) и ХПН I–II ст. (1,17±0,08 балл), свидетельствует о более выраженных нарушениях микроциркуляции у больных, получающих гемодиализ. Данный индекс у пациентов на ПАПД и контрольной группы практически не отличался.

Извитость капилляров достоверно чаще наблюдалась у пациентов на ГД (в среднем 1,35±0,14 балл), реже – у больных на ПАПД (1,0±0,13 балл) и контрольной группы (0,86±0,13 балл).

Сетчатая структура капилляров также чаще всего встречалась у больных на ГД (0,62±0,09 балл). Достоверно реже данное явление наблюдалось у больных на перитонеальном диализе (0,05±0,09 балл) и ХПН I–II ст. (0,38±0,09 балл). Нужно отметить, что сетчатая структура капилляров у пациентов на ПАПД встречалась даже реже (достоверно), чем у больных на ГД и контрольной группы.

Зоны запустевания капилляров достоверно реже имели место у больных на ГД (0,34±0,13 балл), и достоверно чаще – у больных на ПАПД (1,14±0,15 балл) и ГД (0,92±0,13 балл). Частота встречаемости зон запустевания капилляров у больных на ГД и пациентов на перитонеальном диализе практически не отличалась.

Аневризмы капилляров достоверно реже встречались у пациентов на ПАПД (0,50±0,12 балл), чаще у больных додиализной ХПН (0,79±0,10 балл) и пациентов на ГД (1,04±0,13 балл). Данный показатель у больных, получающих ГД, и контрольной группы практически не отличается.

Сосудистые клубочки наблюдались достоверно реже у больных на перитонеальном диализе ($0,59 \pm 0,08$ балл), чем у пациентов на ГД ($0,96 \pm 0,08$ балл) и контрольной группы ($0,90 \pm 0,08$ балл).

Сладж–феномен в венулах чаще наблюдался у пациентов контрольной группы ($0,79 \pm 0,13$ балл), реже – в группе больных на ПАПД ($0,32 \pm 0,15$ балл). У больных на ГД данный показатель был незначительно выше ($0,58 \pm 0,13$ балл), чем у пациентов, получающих перитонеальный диализ.

Различия по частоте встречаемости сладж–феномена в артериолах у больных трех исследуемых групп недостоверны.

Сладж–феномен в капиллярах достоверно чаще наблюдался у больных на ГД ($0,73 \pm 0,11$ балл), реже – у пациентов, получающих перитонеальный диализ ($0,41 \pm 0,12$ балл) и в контрольной группе ($0,31 \pm 0,11$ балл). Данный показатель у больных контрольной группы и пациентов на ПАПД был практически одинаков.

Резкое замедление кровотока наиболее часто определялось у больных на ГД ($1,23 \pm 0,16$ балл), и достоверно отличалось от показателей у больных на перитонеальном диализе ($0,45 \pm 0,17$ балл) и ХПН I–II ст. ($0,28 \pm 0,15$ балл). Данный индекс у пациентов контрольной группы и больных на ПАПД отличался незначительно.

Таким образом, были выявлены следующие нарушения в системе микроциркуляции, характерные для пациентов на ГД. Только у этих больных (из трех исследуемых групп) был обнаружен такой признак периваскулярных нарушений, как периваскулярный отек. У пациентов, получающих гемодиализ, чаще, чем в других двух группах больных наблюдались такие признаки, как неравномерность калибра, аневризмы и саккуляции венул и артериол, сладж–феномен в венулах. У пациентов на ГД самые низкие артериовенулярные соотношения. Эти данные позволяют сделать вывод о структурной перестройке сосудистого русла на уровне микроциркуляции у больных на ГД. У этих же пациентов чаще, чем у больных на

перитонеальном диализе были зарегистрированы такие признаки поражения капилляров, как их извитость и сетчатая структура, сладж-феномен и резкое замедление кровотока в капиллярах, а также аневризмы и сосудистые клубочки капилляров.

Все перечисленные выше признаки наблюдались реже у больных на ПАПД по сравнению с пациентами на ГД. Кроме того, многие показатели системы микроциркуляции у пациентов, получающих перитонеальный диализ, были лучше, чем в контрольной группе. У пациентов на перитонеальном диализе реже, чем у больных ХПН I–II ст. наблюдались такие признаки, как аневризмы и сосудистые клубочки капилляров, сладж-феномен в венулах. Но при этом пациенты, получающие ПАПД, чаще других имели извитость артериол и зоны запустевания в капиллярах.

В целом, полученные данные позволяют сделать вывод от наиболее выраженных нарушений в системе микроциркуляции у больных на ГД в виде перестройки сосудистого русла, поражения капилляров. Этот вывод подтверждает достоверно более высокий ОКИ у этой группы больных. Состояние системы микроциркуляции у пациентов на перитонеальном диализе значительно лучше, чем у больных на ГД, и даже по некоторым показателям превосходит состояние микроциркуляторного русла у лиц контрольной группы. Это подтверждает наиболее низкий ОКИ у больных на ПАПД.

5.2. Состояние системы микроциркуляции при наличии и отсутствии эндотелиальной дисфункции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

Для оценки взаимосвязи между состоянием системы микроциркуляции и эндотелиальной дисфункцией у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД, ПАПД и ХПН I–II ст., пациенты всех трех исследуемых группы были разделены на две подгруппы, в

зависимости от наличия у них дисфункции эндотелия. В этих двух подгруппах больных были оценены ИПИ, ИСИ, ИВИ и ОКИ (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Состояние системы микроциркуляции при наличии и отсутствии эндотелиальной дисфункции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

Исследуемые показатели	Больные без эндотелиальной дисфункции (n=19)	Больные с эндотелиальной дисфункцией (n=42)	Достоверность
Индекс периваскулярных изменений (баллы)			
M±m	0,16±0,13	0,36±0,09	p>0,05
Медиана	0	0	
Распределение	ненормальное	Ненормальное	
Индекс сосудистых изменений (баллы)			
M±m	10,68±0,69	12,0±0,47	p>0,05
Медиана	11,0	11,50	
Распределение	ненормальное	Нормальное	
Индекс внутрисосудистых изменений (баллы)			
M±m	1,58±0,48	2,45±0,32	p>0,05
Медиана	1,0	2,0	
Распределение	ненормальное	Ненормальное	
Общий конъюнктивный индекс (баллы)			
M±m	12,42±0,67	14,81±0,65	p<0,05
Медиана	13,0	14,0	
Распределение	ненормальное	Ненормальное	

При анализе взаимосвязи между состоянием системы микроциркуляции и наличием эндотелиальной дисфункции, достоверных различий ИПИ, ИСИ и ИВИ у больных с наличием и отсутствием дисфункции эндотелия получено не было. Однако все три индекса были выше у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. ОКИ был достоверно выше у больных, имеющих эндотелиальную дисфункцию (рис. 5.3).

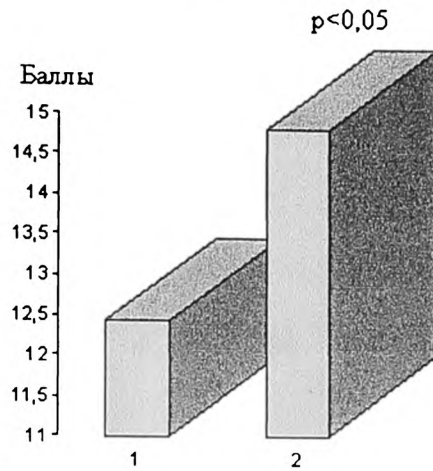


Рис. 5.3 ОКИ (баллы) у больных с эндотелиальной дисфункцией (1) и больных без эндотелиальной дисфункции (2)

Кроме того, взаимосвязь между состоянием системы микроциркуляции и функциональным состоянием эндотелия у больных ХПН трех исследуемых групп была оценена с помощью линейного корреляционного анализа. Были определены корреляционные зависимости между ИПИ, ИСИ, ИВИ, ОКИ и приростом диаметра плечевой артерии в тестах с реактивной гиперемией и нитроглицерином (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Взаимосвязь между показателями системы микроциркуляции и приростом диаметра плечевой артерии (в тестах с реактивной гиперемией и нитроглицерином) у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

Показатели эндотелиальной функции	ИПИ		ИСИ		ИВИ		ОКИ	
	r^*	p	r^*	p	r^*	p	r^*	p
Прирост диаметра плечевой артерии	-0,16	0,24	0,05	0,75	-0,30	0,049	0,09	0,93

(тест с реактивной гиперемией), мм								
Прирост диаметра плечевой артерии (тест с реактивной гиперемией), %	−0,24	0,13	0,04	0,70	−0,36	0,02	0,04	0,09
Прирост диаметра плечевой артерии (тест с нитроглицерином), мм	0,14	0,89	0,30	0,04	0,13	0,99	−0,04	0,78
Прирост диаметра плечевой артерии (тест с нитроглицерином), %	0,08	0,82	0,21	0,16	0,12	0,83	−0,13	0,58

* r – коэффициент корреляции, p – достоверность.

При анализе была выявлена достоверная слабая обратная корреляционная связь между ИВИ и приростом диаметра плечевой артерии в мм ($r=-0,30$, $p=0,049$) и процентах ($r=-0,36$, $p=0,02$) в тесте с реактивной гиперемией у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

То есть, у больных ХПН, имеющих меньшую величину постишемической (эндотелий-зависимой) вазодилатации, более выражены внутрисосудистые изменения (по данным биомикроскопии конъюнктивы).

Таким образом, больные ТХПН, получающие заместительную терапию ГД, ПАПД и додиализной ХПН, с более выраженными нарушениями функции эндотелия имеют более высокие ИВИ и ИСИ (по данным корреляционного анализа). Достоверно более высокий общий конъюнктивальный индекс также выявлен у больных ХПН, имеющих эндотелиальную дисфункцию (при сравнении двух групп).

5.3. Состояние системы гемостаза при более выраженных и менее выраженных нарушениях в системе микроциркуляции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

Далее были оценены показатели гемостаза у пациентов с более и менее выраженными нарушениями в системе гемостаза (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Состояние системы гемостаза при более выраженных и менее выраженных нарушениях в системе микроциркуляции у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

Исследуемые показатели	Больные с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (n=30)	Больные с более выраженными нарушениями микроциркуляции (n=47)	Достоверность
Тромбоциты M±m, x109/л (норма 180–320 x109/л)			
M±m	179,34±17,62	228,71±14,64	p<0,05
Медиана	160,0	171,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % (норма 48,1 –91,7%)			
M±m	62,04±3,46	55,31±2,78	p>0,05
Медиана	65,0	60,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с АДФ, % (норма 53,1 – 93,1%)			
M±m	51,83±2,81	53,21±2,33	p>0,05
Медиана	57,0	55,50	
Распределение	нормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % (норма 62,7 – 87,9%)			
M±m	52,71±3,42	53,10±2,90	p>0,05
Медиана	64,0	52,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна), % (норма 65–78%)			
M±m	28,60±3,92	38,26±3,18	p<0,05
Медиана	24,0	33,50	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Агрегация тромбоцитов с адреналином (вторая волна), % (норма 65 – 78%)			
M±m	55,79±2,35	55,50±2,29	p>0,05

Исследуемые показатели	Больные с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (n=30)	Больные с более выраженными нарушениями микроциркуляции (n=47)	Достоверность
Медиана	56,0	54,50	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
R, сек (ТЭГ), (норма 660–840 сек)			
M±m	671,38±17,02	593,93±14,49	p<0,05
Медиана	714,0	588,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
K, сек (ТЭГ), (норма 180–240 сек)			
M±m	202,86±13,88	152,18±11,82	p<0,05
Медиана	168,0	147,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
МА, мм (ТЭГ), (норма 44–48 мм)			
M±m	48,76±1,69	54,97±1,46	p<0,05
Медиана	47,0	52,0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R, сек (норма 660–840 сек)			
M±m	520,24±22,29	486,83±18,52	p>0,05
Медиана	525,0	483,0	
Распределение	нормальное	ненормальное	
АПТВ, сек (норма 25 – 35 сек)			
M±m	28,26±0,83	29,29±0,69	p>0,05
Медиана	28,30	29,20	
Распределение	нормальное	ненормальное	
ПТИ, % (норма 80 – 110%)			
M±m	101,55±1,04	99,29±0,86	p>0,05
Медиана	101,0	100,0	
Распределение	нормальное	нормальное	
Фибриноген, г/л (норма 2,0 – 4,0 г/л)			
M±m	3,43±0,26	4,46±0,21	p<0,05
Медиана	3,50	4,0	
Распределение	нормальное	ненормальное	
РФМК, x10–2 г/л (норма 0 – 3,5 x10–2 г/л)			
M±m	1,55±0,76	2,63±0,63	p>0,05
Медиана	0	0	
Распределение	ненормальное	ненормальное	
Хагеман–зависимый ферментный фибринолиз, сек (норма 600–1200 сек)			
M±m	978,83±78,12	933,62±64,91	p>0,05
Медиана	1200,0	1200,0	

Исследуемые показатели	Больные с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (n=30)	Больные с более выраженными нарушениями микроциркуляции (n=47)	Достоверность
Распределение	ненормальное	ненормальное	

При оценке различий в состоянии системы гемостаза у больных ХПН с более выраженными и менее выраженными нарушениями микроциркуляции, были выявлены следующие закономерности. Количество тромбоцитов крови у пациентов с менее выраженными микроциркуляторными нарушениями было достоверно меньше ($179,34 \pm 17,62 \times 10^9/\text{л}$), чем во второй группе ($228,71 \pm 14,64 \times 10^9/\text{л}$), а также меньше установленной нормы.

Показатели агрегации тромбоцитов с ристомисином в обеих группах больных были в пределах нормы. Агрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном и адреналином (две волны) у больных ХПН, независимо от выраженности микроциркуляторных нарушений, были ниже установленной нормы.

Достоверных различий по агрегации тромбоцитов с ристомисином, АДФ, коллагеном и адреналином (вторая волна) между двумя исследуемыми группами не выявлено.

Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна) у пациентов с менее выраженными микроциркуляторными нарушениями была достоверно ниже ($28,60 \pm 3,92\%$), чем во второй группе ($38,26 \pm 3,18\%$).

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) R была достоверно выше у больных ХПН с менее выраженными нарушениями микроциркуляции ($671,38 \pm 17,02$ сек.), чем у пациентов другой группы ($593,93 \pm 14,49$ сек.) (рис.5.4).

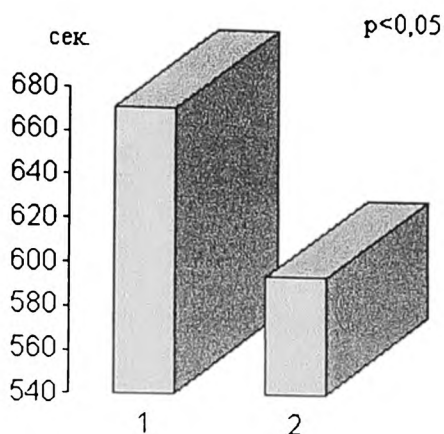


Рис. 5.4 Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) R (сек.) у больных с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (1) и с более выраженными (2) нарушениями микроциркуляции

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) К также была достоверно выше у больных с ОКИ менее 14,0 баллов (в среднем $202,86 \pm 13,88$ сек.), чем при более высоком общем конъюнктивальном индексе ($152,18 \pm 11,82$ сек.) (рис.5.5).

Показатели R и К (ТЭГ) у пациентов с менее выраженными микроциркуляторными нарушениями 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.

Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) МА превышала установленную норму в обеих группах больных, но достоверно ниже была у больных с ОКИ менее 14,0 баллов (в среднем $48,76 \pm 1,69$ сек.), чем во второй группе ($54,97 \pm 1,46$ сек.) (рис.5.6).

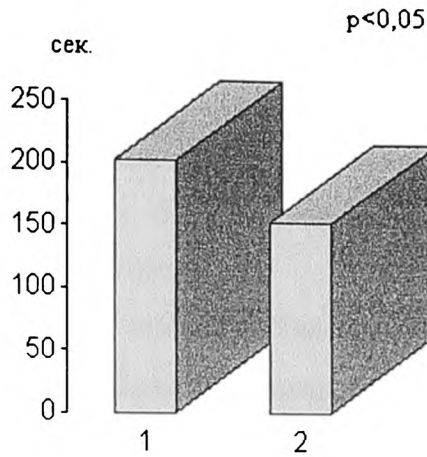


Рис. 5.5 Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) К (сек.) у больных с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (1) и с более выраженными (2) нарушениями микроциркуляции

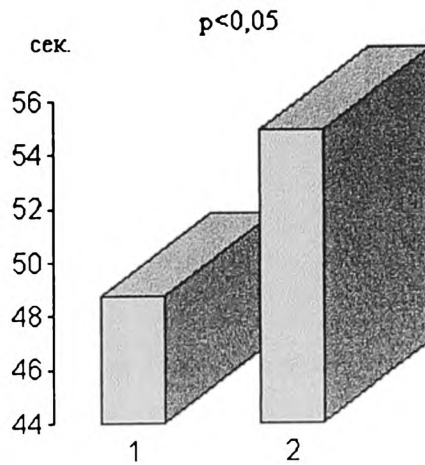


Рис. 5.6 Рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания (ТЭГ) МА (сек.) у больных с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (1) и с более выраженными (2) нарушениями микроциркуляции

Рекальцификация цитратной крови с ингибиторами протеолиза R у больных обеих групп ниже нормы. Достоверных отличий по данному показателю между двумя исследуемыми группами не выявлено.

Уровни АПТВ и ПТИ у больных ХПН, независимо от выраженности микроциркуляторных расстройств, были в пределах нормы, и достоверно не различались у пациентов двух групп.

Количество фибриногена крови у больных с менее выраженными нарушениями микроциркуляции было в пределах нормы (в среднем $3,43 \pm 0,26$ г/л), и достоверно ниже, чем у пациентов второй группы ($4,46 \pm 0,21$ г/л) (рис.5.7).

Уровень РФМК и Хагеман–зависимого ферментного фибринолиза у пациентов двух исследуемых групп достоверно не отличалось. Средние показатели РФМК и Хагеман–зависимого ферментного фибринолиза в обеих группах больных не выходили за границы нормы.

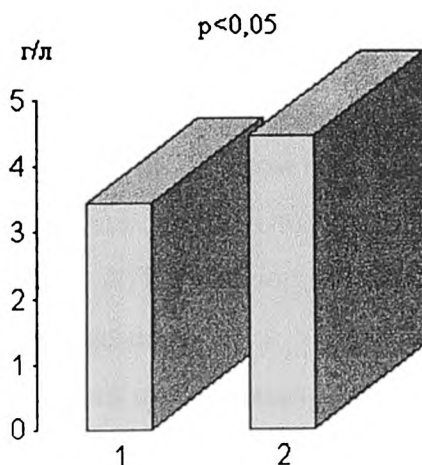


Рис. 5.7 Фибриноген крови (г/л) у больных с менее выраженными нарушениями микроциркуляции (1) и с более выраженными (2) нарушениями микроциркуляции

Таким образом, выявлено, что у больных ХПН с выраженными нарушениями микроциркуляции (ОКИ 14,0 баллов и выше) имеются сдвиги в

системе гемостаза, говорящие о гиперкоагуляционном состоянии крови. У этих пациентов рекальцификация цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R и K (ТЭГ) была ниже нормы, а МА (ТЭГ) – выше нормы на фоне гиперфибриногенемии. У пациентов с менее выраженными нарушениями по данным биомикроскопии конъюнктивы, были достоверно выше показатели R и K (ТЭГ) и ниже МА (ТЭГ), а также ниже уровень фибриногена, чем во второй группе. Эти показатели у больных с ОКИ менее 14,0 баллов были в пределах нормы. Кроме того, у больных с выраженными микроциркуляторными нарушениями было выявлено достоверно более низкое содержание тромбоцитов при ускоренной их агрегации с адреналином (первая волна). Что также говорит о гиперкоагуляционном состоянии крови у этой группы пациентов.

Мы попытались выяснить корреляционную взаимосвязь показателей биомикроскопии конъюнктивы и гемостаза у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. (табл. 5.7).

Корреляционный анализ показал наличие достоверных слабых обратных связей между агрегацией тромбоцитов с ристомидином ($r=-0,32$, $p=0,008$) и АДФ ($r=-0,40$, $p=0,001$) с индексом периваскулярных изменений у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. То есть пациенты с ХПН, имеющие более низкие показатели агрегации тромбоцитов с ристомидином и АДФ, характеризуются более выраженными периваскулярными нарушениями по данным биомикроскопии конъюнктивы. При этом отсутствует взаимосвязь между агрегацией тромбоцитов с ристомидином и АДФ с индексами сосудистых и внутрисосудистых изменений, а также общим конъюнктивальным индексом.

Таблица 5.7

Взаимосвязь состояния системы микроциркуляции и гемостаза у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст.

Показатели коагулограммы	ИПИ		ИСИ		ИВИ		ОКИ	
	г*	р	г*	р	г*	р	г*	р
Тромбоциты (109/л)	–0,19	0,11	0,28	0,02	0,09	0,74	0,20	0,09
Агрегация тромбоцитов с ристомисином, %	–0,32	0,008	0,06	0,82	–0,27	0,03	–0,15	0,22
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	–0,40	0,001	–0,04	0,74	–0,03	0,98	–0,10	0,40
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	–0,18	0,14	–0,13	0,30	–0,22	0,30	–0,18	0,13
Агрегация тромбоцитов с адреналином (первая волна), %	0,09	0,47	0,28	0,03	–0,17	0,19	0,17	0,19
Агрегация тромбоцитов с адреналином (вторая волна), %	0,30	0,14	0,17	0,30	–0,43	0,06	–0,14	0,83
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
МА (ТЭГ), сек	0,16	0,19	0,49	0,001	0,35	0,02	0,54	0,001
Рекальцификация цитратной крови с ингибитором протеолиза R, сек	–0,28	0,02	–0,26	0,03	0,10	0,41	–0,22	0,07
АПТВ, сек	0,27	0,07	–0,09	0,59	0,23	0,21	0,12	0,60
ПТИ (%)	0,16	0,24	–0,01	0,95	–0,29	0,03	–0,19	0,55
Фибриноген (г/л)	0,02	0,85	0,47	0,001	0,07	0,94	0,38	0,001
РФМК, $\times 10^{12}$ г/л	–0,25	0,08	0,19	0,12	0,09	0,45	0,15	0,21
Хагеман–зависимый фибринолиз, сек	–0,41	0,001	–0,10	0,39	–0,18	0,40	–0,19	0,12

*г – коэффициент корреляции, р – достоверность.

Зарегистрированы достоверные обратные связи между временем рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R ($r=-0,40$, $p=0,002$) и K ($r=-0,30$, $p=0,01$) (ТЭГ) с индексом сосудистых изменений; а также прямая достоверная связь между временем рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания МА (ТЭГ) с ИСИ ($r=0,49$, $p=0,001$). То есть, у больных ХПН, склонных к тромбофилии (низкие R и K, высокий МА по ТЭГ), обнаружены более выраженные сосудистые изменения при биомикроскопии конъюнктивы.

Достоверная слабая обратная взаимосвязь имеется между временем рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания K (ТЭГ) и индексом внутрисосудистых изменений ($r=-0,31$, $p=0,048$); а также достоверная слабая прямая связь между временем рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания МА с индексом внутрисосудистых изменений ($r=0,35$, $p=0,02$). Это говорит о том, что склонные к тромбофилии больные ХПН (низкий K, высокий МА по ТЭГ), характеризуются более выраженными внутрисосудистыми изменениями.

В результате получены достоверные обратные связи показателей рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R ($r=-0,42$, $p=0,001$) и K ($r=-0,35$, $p=0,003$) (ТЭГ) с общим конъюнктивальным индексом; а также достоверная прямая связь рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания МА (ТЭГ) с ОКИ у больных ХПН ($r=0,54$, $p=0,001$). То есть, у пациентов с ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. и характеризующихся гиперкоагуляцией крови (по данным ТЭГ), получены более высокие значения общего конъюнктивального индекса.

Зафиксирована прямая достоверная взаимосвязь между количеством фибриногена в крови с индексом сосудистых изменений ($r=0,47$, $p=0,001$) и

общим конъюнктивальным индексом ($r=0,38$, $p=0,001$). Это говорит о том, что у пациентов с более высоким содержанием фибриногена больше выражены сосудистые изменения, а, следовательно, выше ОКИ.

Достоверная обратная корреляционная связь имеется между Хагеман-зависимым ферментным фибринолизом и ИПИ ($r=-0,41$, $p=0,001$). Что свидетельствует о наличии более выраженных периваскулярных изменений у больных ХПН, имеющих сниженную активность фибринолитической системы. При этом взаимосвязи величины Хагеман-зависимого ферментного фибринолиза и ИСИ, ИВИ и ОКИ не зарегистрировано.

Таким образом, данные, полученные при корреляционном анализе, подтвердили вывод о том, что у больных ХПН с выраженными нарушениями микроциркуляции имеются сдвиги в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии. Выявлена корреляционная взаимосвязь между пониженной агрегацией тромбоцитов с ристомидином и АДФ, повышенным Хагеман-зависимым ферментным фибринолизом с более высоким индексом периваскулярных изменений.

Резюме

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при уремии имеются повреждение и перестройка микроциркуляторного русла, наиболее выраженные у больных ХПН, получающих лечение ГД. Они проявляются в виде отека периваскулярной зоны, неравномерности калибра, аневризм и саккуляций венул и артериол, появлению извитости, сетчатой структуры, аневризм и сосудистых клубочков капилляров. Это ведет к сладж-феномену на уровне венул и капилляров, нарушению обмена на уровне микроциркуляторного русла.

Показатели состояния системы микроциркуляции у пациентов, получающих перитонеальный диализ, значительно лучше, чем у больных на ГД, а в некоторых случаях даже лучше, чем у пациентов контрольной группы.

Было выявлено наличие взаимосвязи между состоянием системы микроциркуляции и дисфункцией эндотелия. Больные ХПН с выраженными нарушениями функции эндотелия имели более высокие индексы периваскулярных и внутрисосудистых изменений. Пациенты с ТХПН, получающие заместительную терапию ГД, ПАПД и додиализной ХПН и имеющие эндотелиальную дисфункцию, характеризовались гораздо более выраженными нарушениями на уровне микроциркуляции, что подтверждалось более высоким общим конъюнктивальным индексом у этих пациентов.

Также была выявлена связь между состоянием системы микроциркуляции и показателями гемостаза у больных ХПН. Пациенты с выраженными микроциркуляторными нарушениями склонны к тромбофилии, о чем свидетельствуют низкие значения показателей рекальцификации цитратной крови в условиях минимальной активации свертывания R и K (ТЭГ) и высокая МА (ТЭГ), выходящие за пределы нормы, на фоне гиперфибриногенемии, ускоренной агрегации тромбоцитов с адреналином (первая волна), тромбоцитопении. Эти данные подтверждаются при корреляционном анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований, проведенных в последние годы, стали известны многие факторы риска и механизмы развития сердечно–сосудистых осложнений у больных ХПН, в том числе, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД. Среди них придается большое значение поражению сосудистого эндотелия, микроциркуляторным нарушениям и гемостазиологическим сдвигам, которые являются актуальными вопросами у диализных пациентов.

В плане изучения отдельных механизмов патогенеза кардиоваскулярных осложнений при ХПН были исследованы показатели гемостаза, микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции, а также их корреляции друг с другом.

Известно, что описанные нарушения возникают еще на додиализной стадии ХПН. Пациенты с ХПН I – II ст. (по Рябову) уже имеют выраженные нарушения микроциркуляции, функции эндотелия и гемостаза. Однако выраженность этих нарушений у пациентов неодинакова. Рядом исследователей было показано, что влияние традиционных факторов риска развития атеросклероза на риск сердечно–сосудистых осложнений у больных ХПН минимально [117]. Описано воздействие при ХПН таких факторов, как анемия, дисэлектролитемия, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, повышенное перекисное окисление липидов на сердечно–сосудистую систему [70].

Описано наличие взаимосвязи между повреждением крупных артерий и понижением постишемической артериальной вазодилатации у больных ХПН. Показана также взаимосвязь между нарушением проницаемости сосудов глазного яблока и дисфункцией эндотелия [104, 129, 143, 144, 191, 199, 222].

Большое число сердечно–сосудистых осложнений у диализных больных развивается неожиданно, при отсутствии симптомов атеросклеротического поражения сосудов [133, 208]. И риск их развития

достаточно высок, особенно у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД. Несмотря на это, своевременной диагностике нарушений микроциркуляции, эндотелиальной функции и гемостаза до сих пор не придают большого значения.

В нашей работе проведена оценка нарушений функции эндотелия, поражений системы микроциркуляции и гемостаза у больных ТХПН, получающих разные методы заместительной терапии – гемодиализ и перитонеальный диализ. Также проведено сравнение полученных данных с показателями больных додиализной ХПН.

В комплекс методов исследования гемостаза были включены как пробирочные методы, так и аппаратный – тромбозластография. Они позволили оценить первичный сосудисто–тромбоцитарный гемостаз, вторичный гемостаз, активность естественных антиплазминов и посткоагуляционной фазы процесса свертывания.

Анализ показателей сосудисто–тромбоцитарного гемостаза показал снижение агрегационной активности тромбоцитов у больных ХПН, в том числе, получающих лечение ГД и ПАПД. Низкие показатели агрегации тромбоцитов, стимулированной адреналином и АДФ, могут говорить о загруженности тромбоцитарных рецепторов этими биологически активными веществами, то есть характеризуют состояние гипо– и десенситивности. Этот вывод подтверждает снижение величины агрегации тромбоцитов с коллагеном, которая совершается исключительно под влиянием АДФ, высвободившейся из плотных гранул части тромбоцитов, адгезировавших к фибриллам коллагена. Также снижение агрегационной способности тромбоцитов может быть связано с повышенным содержанием продуктов деградации фибрина в крови у больных ХПН.

При исследовании общей коагуляционной способности крови методом ТЭГ оказалось, что у всех больных ХПН увеличен суммарный коагуляционный потенциал крови. Это определялось укорочением времени

образования первых нитей фибрина (показатель R), скорости образования сгустка (K) и повышением величины максимальной амплитуды (МА).

У больных терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД, наблюдалась сниженная активность фибринолиза и гиперфибриногенемия.

Наиболее выраженные нарушения в системе гемостаза выявлены у пациентов, получающих ГД. У этих больных были наиболее выраженные изменения показателей ТЭГ, свидетельствующие о гиперкоагуляционном состоянии крови, на фоне уменьшения количества тромбоцитов, вплоть до тромбоцитопении, и пониженной их агрегации, по сравнению с другими группами. У больных на ГД имелись признаки хронического ДВС-синдрома в стадии гиперкоагуляции, о чем свидетельствовал высокий уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, сниженная активность фибринолиза и гиперфибриногенемия на фоне пониженного уровня ПТИ.

У пациентов, получающих перитонеальный диализ, состояние системы гемостаза практически не отличалось от состояния гемостаза у больных додиализной ХПН. Однако более высокая агрегация тромбоцитов и более низкая K (ТЭГ) у ПАПД пациентов указывали на большую склонность к тромбофилии у этих больных, чем у контрольной группы. Но у пациентов, получающих перитонеальный диализ, были выше значения R и K (ТЭГ), ниже МА (ТЭГ), чем у больных на ГД, наблюдался нормальный уровень РФМК и тромбоцитов крови, что свидетельствует об отсутствии признаков ДВС-синдрома на фоне лечения ПАПД.

У больных на ГД течение ДВС-синдрома может сопровождаться как тромботическими, так и геморрагическими осложнениями. Это подчеркивает важную роль своевременной лабораторной диагностики в этой ситуации.

Для оценки функционального состояния эндотелия применяли неинвазивный метод, основанный 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) с применением ультразвука высокого разрешения. Была рассчитана величина напряжения сдвига на эндотелии, а также чувствительность артерии к напряжению сдвига, то есть её способность к дилатации у больных ТХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПАПД и додиализной ХПН.

В проведенном исследовании установлено, что у больных, страдающих ХПН I–II ст. и терминальной ХПН, получающих ГД и ПАПД, имеются выраженные нарушения функции сосудистого эндотелия, а следовательно, локальной ауторегуляции кровотока.

У пациентов на ГД наблюдались наиболее выраженные нарушения эндотелиальной функции, чем у больных, получающих перитонеальный диализ и додиализной ХПН. У пациентов, получающих ГД, зарегистрирован наибольший диаметр плечевой артерии в покое и максимальный диаметр в тестах с реактивной гиперемией и нитроглицерином, что является следствием постоянной гиперволемии в междиализный период и сбросом крови по артериовенозной фистуле. У больных на ГД достоверно меньше прирост диаметра плечевой артерии в процентах в тестах с реактивной гиперемией и с нитроглицерином, что свидетельствует о наиболее выраженной эндотелиальной дисфункции у этих пациентов.

Напряжение сдвига в покое, напряжение сдвига на тест и изменение напряжения сдвига были достоверно выше у больных, получающих перитонеальный диализ, чем у пациентов на ГД, что также свидетельствует о лучшем состоянии эндотелия у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, чем у больных на ГД. Показатели эндотелиального теста у пациентов на ПАПД практически не отличались от результатов, полученных у больных ХПН I–II ст. Это говорит о том, что лечение гемодиализом ведет к развитию выраженной эндотелиальной дисфункции, тогда как перитонеальный диализ не приводит к ухудшению функции эндотелия.

Известно, что тяжесть эндотелиальной дисфункции коррелирует с величиной кардиоваскулярного риска. Полученные данные свидетельствуют о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у больных на ГД.

Доказано, что эндотелий играет роль в регуляции гемостаза. Он влияет на синтез и ингибирование факторов фибринолиза, агрегации тромбоцитов. В свою очередь, тромбоциты несут ангиотрофическую функцию. Но взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с нарушениями в системе гемостаза у больных, получающих заместительные методы терапии ТХПН, не была изучена.

Наше исследование показало, что у больных ХПН нарушение функции эндотелия связано с разнонаправленными сдвигами в системе гемостаза в виде гиперкоагуляции по данным ТЭГ на фоне тенденции к тромбоцитопении и более высокого АПТВ. Тогда как у больных ХПН, не имеющих эндотелиальной дисфункции зарегистрирована нормокоагуляция. Проведенный корреляционный анализ показал, что у больных ХПН с более выраженной дисфункцией эндотелия имеются сдвиги в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии. У этих пациентов выше риск развития ДВС-синдрома. То есть, у больных ХПН эндотелий с нарушенной функцией также приобретает протромботические свойства.

Оценка состояния системы микроциркуляции проводилась методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы по методике В.С.Волкова и соавт.

Известно, что терминальное сосудистое русло конъюнктивы отражает состояние микроциркуляторной системы в целом. У всех больных ХПН наблюдались повреждение и перестройка микроциркуляторного русла, наиболее выраженные у больных на ГД. Описаны отек периваскулярной зоны, неравномерность калибра, аневризмы и саккуляции венул и артериол, появление извитости, сетчатой структуры, аневризм и сосудистых клубочков капилляров, сладж-феномен на уровне венул и капилляров у этих больных. Данные изменения ведут к нарушению обмена на уровне микроциркуляторного русла.

Наиболее выраженные нарушения в системе микроциркуляции зарегистрированы у больных на ГД. Показатели состояния системы микроциркуляции у пациентов, получающих перитонеальный диализ, значительно лучше. Они сравнимы с результатами, полученными у пациентов контрольной группы.

Известно, что сосудистый эндотелий оказывает влияние на анатомическое строение сосудов, но взаимосвязь ЭД с состоянием микроциркуляторного русла у больных ТХПН, получающих лечение ГД и ПАПД не было изучено. Полученные результаты подтверждают предположение о наличии взаимосвязи между состоянием системы микроциркуляции и ЭД у больных ТХПН, получающих ГД и ПАПД и ХПН I–II ст. У больных с выраженными нарушениями функции эндотелия зафиксированы более высокие индексы периваскулярных и внутрисосудистых изменений, а также общий конъюнктивальный индекс. То есть нарушение эндотелиальной функции взаимосвязано с перестройкой сосудов микроциркуляторного русла.

Имеются данные о наличии связи между нарушениями в системе гемостаза и микроциркуляторном русле у больных сердечно-сосудистой патологией. Сладж-синдром (агрегация клеток крови) в зоне микроциркуляции ведет к развитию ДВС-синдрома. Блокированные в зоне микроциркуляции, клетки крови выделяют вещества с прокоагулянтной активностью, что активирует систему гемостаза и усугубляет ДВС-синдром.

В проведенном исследовании показана взаимосвязь между состоянием системы микроциркуляции и гемостазиологическими нарушениями у больных ХПН. У пациентов с выраженными микроциркуляторными нарушениями выявлена гиперкоагуляция, что подтверждается укорочением времени образования первых нитей фибрина (R), скорости образования сгустка (K) и повышением величины максимальной амплитуды (МА), выходящими за пределы нормы, на фоне гиперфибриногенемии, ускоренной агрегации тромбоцитов с адреналином (первая волна), тромбоцитопении.

Интересной представлялась и обнаруженная корреляционная взаимосвязь между степенью гиперкоагуляции (по данным ТЭГ) и выраженностью микроциркуляторных нарушений (ОКИ). У больных ХПН, склонных к тромбофилии, отмечался более высокий общий конъюнктивальный индекс. Это свидетельствовало о том, что прогрессирование расстройств в системе гемостаза происходило параллельно ухудшению микроциркуляции.

Известно, что нарушение таких функций эндотелия, как регуляция тонуса сосудов, анатомического строения сосудов, гемостаза и выработка про- и противовоспалительных факторов прямо или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза и кардиоваскулярных осложнений.

При исследовании у больных ХПН выявлены нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, изменение архитектоники микроциркуляторного русла, сдвиги в системе гемостаза – то есть факторы раннего развития и прогрессирования атеросклеротического процесса у этих пациентов. Наиболее выражены эти нарушения у больных наГД, у которых риск развития сердечно-сосудистых осложнений наибольший среди пациентов, страдающих ХПН. Полученные данные также косвенно свидетельствуют об ускоренном атерогенезе у пациентов, получающих ГД.

Таким образом, у больных на ГД формируется порочный круг. С одной стороны, хроническая почечная недостаточность способствует развитию нарушений гемостаза, микроциркуляции и функции эндотелия, а с другой стороны, проведение гемодиализа не способствует их нормализации.

Больные, страдающие терминальной почечной недостаточностью, но получающие другой вид заместительной терапии – перитонеальный диализ, имеют гораздо меньший риск развития кардиоваскулярной патологии, так как у них достоверно лучше показатели эндотелиальной функции, состояния системы микроциркуляции и гемостаза. В целом, данные показатели у пациентов на перитонеальном диализе, практически не отличаются от

результатов, полученных у больных ХПН I–II ст. Следовательно, не отличается и риск сердечно–сосудистых осложнений.

Полученные данные о состоянии системы гемостаза у больных ТХПН, получающих заместительную терапию, подчеркивают необходимость своевременного проведения коагулотестов не только у пациентов на ГД, имеющих постоянный сосудистый доступ, но и у больных, получающих перитонеальный диализ и додиализной ХПН. Показатели ТЭГ (R, K и MA) оказались чувствительными и информативными маркерами нарушений гемостаза у больных ХПН. Суммарная активация звеньев плазменного гемостаза выявлялась даже в тех случаях, когда анализ отдельных показателей (ПТИ, АПТВ) не обнаруживал существенных отклонений.

Эндотелиальная дисфункция при ХПН, также как и при многих других заболеваниях, носит системный характер. Эндотелиальный тест, проведенный на плечевой артерии, отражает состояние сердечно–сосудистой системы в целом. Проведенное исследование эндотелиальной функции у пациентов с ХПН, также как и предшествующие исследования, показало важность определения эндотелиальной функции у пациентов с ХПН. Также необходимо контролировать состояние системы микроциркуляции у пациентов, страдающих почечной недостаточностью. Это позволит своевременно корректировать выявленные нарушения, что в свою очередь будет способствовать предотвращению тяжелых сердечно–сосудистых осложнений у больных ХПН.

Полученные данные позволяют оптимизировать комплексный диагностический подход к состоянию сердечно–сосудистой системы у больных ХПН путем включения в общепринятый набор обследований дополнительных показателей:

1. Эндотелиального теста,
2. Биомикроскопии бульбарной конъюнктивы.

В комплексном определении эти показатели позволяют более надежно определять степень риска кардиоваскулярных осложнений.

Кроме того, полученные данные позволяют рекомендовать ПАПД как метод лечения ТХПН пациентам с выраженными микроциркуляторными нарушениями и дисфункцией эндотелия (с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений), с целью коррекции выявленных нарушений. Это не противоречит использованию других известных (медикаментозных) методов коррекции гемостазиологических нарушений и эндотелиальной дисфункции.

Также возможно использование эндотелиального теста и биомикроскопии конъюнктивы в качестве мониторинга на фоне лечения ГД и ПАПД. В ряде случаев возможен даже перевод с гемодиализа на ПАПД с целью профилактики сосудистых катастроф.

Исследование показало, что косвенно о состоянии микроциркуляторного русла и функции эндотелия можно судить по показателям ТЭГ (R, K и MA), тогда как АПТВ и ПТИ в данном случае неинформативны.

Полученные данные подтверждают большую значимость дисфункции эндотелия, микроциркуляторных нарушений и гемостазиологических сдвигов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных ХПН. Эти методы являются тонкими, улавливающими минимальные изменения на уровне микроциркуляторного русла и сосудистого эндотелия.

Таким образом, установлено, что у всех больных ХПН имеются склонность к гиперкоагуляции, эндотелиальная дисфункция и микроциркуляторные нарушения. У больных на ГД эти нарушения выражены гораздо больше, чем у пациентов на перитонеальном диализе. Лечение ПАПД не ведет к ухудшению данных показателей. Что позволяет рекомендовать перитонеальный диализ в качестве заместительной терапии терминальной ХПН у больных с наиболее высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Эндотелиальный тест и биомикроскопию конъюнктивы целесообразно включать в комплекс обследований больных ХПН, в том числе при выборе метода заместительной терапии, а также использовать при динамическом наблюдении этих пациентов.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаев М. М. Конъюнктивная биомикроскопия в оценке состояния микроциркуляции у больных хронической уремией [Текст] / М. М. Агаев, И. М. Гамидов // Урология и нефрология. – 1980. – №5. – С. 50–54.
2. Алексеев Г. И. Агрегация тромбоцитов, эритроцитов и активность серотонина у больных с почечной недостаточностью [Текст] / Г. И. Алексеев, В. В. Потапов, И. В. Потапова // Терапевтический архив. – 1979. – №6. – С. 55–58.
3. Альбекова Р. Г. Состояние микроциркуляции и проницаемости капилляров при нефрогенной гипертонии [Текст] / Р. Г. Альбекова, Р. Г. Биктемирова // Казанский медицинский журнал. – 1986. – Т. 67, №4. – С. 268–270.
4. Атаманов В. М. Состояние текучести эритроцитов и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца, их динамика в процессе лечения [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 : защищена 22.01.91 : утв. 15.07.91 / В. М. Атаманов. – Свердловск, 1991. – 14 с.
5. Балуда В. П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика [Текст] / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг, П. Л. Салманов, ten Cate J.W. – М. : Зеркало–М, 1999. – 297 с.
6. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию [Текст] / З. С. Баркаган. – М. : Медицина, 1998. – 45 с.
7. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган. – М. : Ньюдиамед–АО. – 1999. – 224 с.
8. Бенедиктов И. И. Основные методы исследования системы микроциркуляции [Текст] / И. И. Бенедиктов, Д. А. Сысоев, Г. А. Цаур // Акушерство и гинекология. – 1999. – №5. – С. 8–11.
9. Бибков Б. Т. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 году / Б. Т. Бибков, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 4–42.

10. Богоявленский В. Ф. Корреляция функции внешнего и внутреннего дыхания, свертываемости крови и микроциркуляции у больных атеросклерозом [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.06 : защищена 12.02.70 : утв. 24.06.70 / В. Ф. Богоявленский. – Казань, 1970. – 30 с.
11. Богоявленский В. Ф. Особенности микроциркуляции и проницаемости капилляров при гемодиализе у больных с почечной недостаточностью [Текст] / В. Ф. Богоявленский, Т. С. Ганеев // Советская медицина. – 1990. – №5. – С. 32–34.
12. Вазопротекция при гипертонической болезни: влияние рамиприла на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии [Текст] / Г. Н. Соболева [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 44 – 47.
13. Васильев А. П. Состояние микроциркуляции и кардиодинамики у больных ишемической болезнью сердца со сниженной фракцией выброса левого желудочка и их изменение под влиянием карвелола [Текст] / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, Т. Ю. Горбунова // Терапевтический архив. – 2002. – №11. – С. 69–71.
14. Визир В. А. Преспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью [Текст] / В. А. Визир, А. Е. Березин // Клиническая медицина. – 2000. – № 7. – С. 36–39.
15. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований [Текст] / В. В. Власов. – М. : Медицина, 1988. – 254 с.
16. Волгина Г. В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности [Текст] : обзор литературы / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, №1. – С. 25–32.
17. Волков В. С. Состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции и их взаимоотношения у больных гипертонической болезнью [Текст] / В. С. Волков, А. Е. Цикулин // Кардиология. – 1981. – Т. 21, №8. – С. 53–56.

18. Волосок Н. И. О проблемах микроциркуляции [Текст] / Н. И. Волосок, О. В. Александров, А. Н. Тихоморов. – М. : Медицина. – 1977. – С. 197–198.
19. Гамидов И. М. Изучение микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии у больных с хронической почечной недостаточностью [Текст] / И. М. Гамидов, П. С. Мальков, М. М. Агаев // Азербайджанский медицинский журнал. – 1979. – №8. – С. 25–29.
20. Гамидов И. М. Состояние микрососудистого русла при хронической уремии [Текст] / И. М. Гамидов // Урология. – 2000. – №4. – С. 33–36.
21. Гиперфибринолиз в хирургической практике: диагностика и лечение [Текст] : методические рекомендации / В. А. Суханов [и др.] ; отв. ред. М. С. Савичевский – Свердловск : Полиграфист, 1985. – 15 с.
22. Гогин Е. Е. Курение, эндотелий и гипертоническая болезнь [Текст] / Клиническая медицина. – 1998. – №11. – С. 10–13.
23. Горчаков В. Н. Структурная организация микрососудистого русла: норма, патология, коррекция [Текст] / В. Н. Горчаков, О. В. Позднякова // Новосибирск : Наука, 1989. – 112 с.
24. ДВС–синдром при заболеваниях почек [Текст] / Н. А. Мухин, Л. Р. Полянцева, Л. В. Козловская, Н. Л. Козловская, Б. М. Чарыев // Терапевтический архив. – 1988. – №6. – С. 7–13.
25. Дзизинский А. А. Трофическая функция капилляро–соединительнотканых структур в патогенезе и клинике атеросклероза и гипертонической болезни [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 754 : защищена 23.06.70 : утв. 24.12.70 / А. А. Дзизинский. – Новосибирск, 1970. – 35 с.
26. Довгалецкий П. Я. Эндотелины – вазоконстрикторы и модуляторы функций тромбоцитов и моноцитов у больных с сердечно–сосудистыми заболеваниями [Текст] / П. Я. Довгалецкий, А. А. Свистунов, О. С. Волкова // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2002. – Т. 11, №3. – С. 20–22.

27. Затейщикова А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение [Текст] / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68–80.
28. Зверев Д. В. Роль перитонеального диализа в лечении почечной недостаточности у детей [Текст] / Д. В. Зверев // Нефрология и диализ. – 1999. – №1. – С. 12–20.
29. Зербино Д. Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции [Текст] / Д. Д. Зербино, Л. А. Лукасевич. – М. : Медицина, 1989. – 255 с.
30. Зимин Ю. В. Нарушения микроциркуляции у больных инфарктом миокарда [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 : защищена 15.01.71 : утв. 08.07.71 / Ю. В. Зимин. – М., 1971. – 16 с.
31. Зислин Б. Д. Послеоперационный синдром в хирургии рака легкого [Текст] / Б. Д. Зислин, С. Н. Скорняков – Екатеринбург, 2001. – 194 с.
32. Иванов В. М. Состояние сократительной функции миокарда, центральной гемодинамики и микроциркуляции у мужчин с факторами коронарного риска и больных ишемической болезнью сердца [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 : защищена 15.10.92 : утв. 07.04.71 / В. М. Иванов. – Екатеринбург, 1992. – 25 с.
33. Иванова О. В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов [Текст] : обзор литературы / О. В. Иванова, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // Терапевтический архив. – 1997. – №6. – С. 75–78.
34. Изменение микроциркуляции при симптоматической артериальной гипертензии у детей [Текст] / Н. И. Волосок, С. С. Вядро, В. А. Петеркова, Г. И. Смирнова, О. Б. Герасимова // Вопросы охраны материнства и детства. – 1983. – Т. 28, №8. – С. 22–23.
35. Исследование реологических свойств крови во время гемодиализа [Текст] / Е. А. Стецюк, И. С. Ярмолинский, Н. И. Александрова, Е. Б.

- Петухов, В. П. Березов, А. А. Голубев // Урология и нефрология. – 1988. – №1. – С. 42–44.
36. Ишемическая болезнь сердца у больных с хронической почечной недостаточностью [Текст] / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Н. Ф. Яровая, И. А. Лебедь, Е. Л. Стуликова, Е. В. Щукина, Я. Ю. Галаева, П. В. Гриценко, И. А. Дядык // Терапевтический архив. – 1998. – № 6. – С. 74–77.
 37. Казначеев В. П. Клиническая патология трансапиллярного обмена [Текст] / В. П. Казначеев, А. А. Дзизинский. – М. : Медицина, 1975. – 138 с.
 38. Капилляротрофическая недостаточность у больных с ревматическими заболеваниями и критерии ее диагностики [Текст] / Р. Н. Потехина, Полтырев А. С. , Л. П. Шилкина, В. И. Алексеев // Терапевтический архив. – 1980. – Т. 52, №12. – С. 126–129.
 39. Козловский В. И. Исследование микроциркуляторного русла и его функциональных резервов у больных гипертонической болезнью [Текст] / В. И. Козловский, Л. З. Полонецкий // Терапевтический архив. – 1985. – Т. 57, №12. – С. 67–70.
 40. Крылова Н. В. Морфофункциональная характеристика конъюнктивальной микроциркуляции у студентов различных регионов мира [Текст] / Н. В. Крылова, Т. М. Соболева, Л. З. Кириллова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – Т. 92, №5. – С. 31–39.
 41. Куприянов В. В. Организация и транспортные свойства эндотелия микрососудов [Текст] / В. В. Куприянов, В. В. Банин, Г. А. Алимов // Вестник АМН СССР. – 1988. – №2. – С. 4–9.
 42. Кутырина И. М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии [Текст] / И. М. Кутырина // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 112 – 115.
 43. Лабораторные методы исследования в клинике [Текст] : справочник / отв. ред. В. В. Меншиков – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

44. Ланкин В. З. Пероксидация липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза [Текст] / В. З. Ланкин, А. М. Вихерт // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, №1. – С. 80–84.
45. Лечение хронической почечной недостаточности [Текст] / отв. ред. С. И. Рябов. – Спб. : Фолиант, 1997. – 448 с.
46. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [Текст] / В. Г. Лычев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицинская книга : НГМА. – 2001. – 192 с.
47. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [Текст] / В. Г. Лычев. – М. Медицина, 1993. – 160 с.
48. Люсов В. А. Гемостаз и микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / В. А. Люсов, Ю. Б. Белоусов // Терапевтический архив. – 1980. – Т. 52, №5. – С. 5–14.
49. Малая Л. Т. Микроциркуляция в кардиологии [Текст] / Л. Т. Малая, И. Ю. Микляев, П. Г. Кравчун. – Харьков. : Высшая школа, 1977. – 23 с.
50. Малкоч А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме [Текст] / А. В. Малкоч, В. Г. Майданник, Э. Г. Курбанова // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, №1. – С. 69–75.
51. Мишин В. И. Состояние микроциркуляции у больных острым и хроническим диффузным гломерулонефритом [Текст] / В. И. Мишин, В. В. Чернин // Терапевтический архив. – 1980. – Т. 52, №4. – С. 88–91.
52. Момот А. П. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенатролинового теста [Текст] / А. П. Момот, В. А. Елыкомов, З. С. Баркаган // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – №4. – С. 17–20.
53. Морфология лимфомикроциркуляторного русла [Текст] / Л. В. Чернышенко [и др.]. – Киев. : Здоровья. – 1985. – 152 с.

54. Мошетова Л. К. Изменения сосудов бульбарной конъюнктивы при нефрогенной гипертензии [Текст] / Л. К. Мошетова, В. В. Смирнов // Актуальные вопросы офтальмологии. – Баку, 1977. – С. 159–161.
55. Нарушение реологических свойств крови при системной склеродермии [Текст] / Р. Т. Алекперов, М. А. Вышлова, Р. М. Балабанова, Н. Н. Фирсов // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 51, №5. – С. 43–46.
56. Насонов Е. Л. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение [Текст] / Е. Л. Насонов, А. А. Баранов, Н. П. Шилкина // Клиническая медицина. – 1998. – №11. – С. 4–9.
57. Наумец Л. В. Диагностические возможности метода конъюнктивальной микроскопии [Текст] / Л. В. Наумец // Материалы междунар. конф. по микроциркуляции. – М., 1997. – С. 110–111.
58. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией [Текст] / Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова, Х. Г. Алиджанова, Г. Н. Соболева, О. Ю. Атьков // Терапевтический архив. – 1998. – №4. – С. 15–19.
59. Неймарк А. И. Изменение показателей системы гемостаза у больных с хронической почечной недостаточностью под влиянием энтеросорбции и плазмафереза [Текст] / А. И. Неймарк, Я. В. Якрвец // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66, №8. – С. 57–60.
60. Николаев А. Ю. Лечение почечной недостаточности [Текст] руководство для врачей / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – М. : Медицинское информационное агенство, 1999. – 363 с.
61. О применении конъюнктивальной биомикроскопии как метода изучения микрогемоциркуляции в клинике [Текст] / В. В. Троцюк, В. С. Волков, А. Е. Цикулин, Л. А. Васюткова, В. Ф. Егоршин, В. Н. Кочегуров // Клиническая медицина. – 1982. – Т. 60, №7. – С. 14–19.

62. Ольбинская Л. И. Коррекция дисфункции эндотелия при ИБС и сердечной недостаточности современными моонитратами [Текст] / Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 80 – 82.
63. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий–зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией [Текст] / О. В. Иванова, А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Г. Н. Соболева, О. Ю. Атьков, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 1998. – №3. – С. 37–40.
64. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии [Текст] / В. С. Волков, Н. Н. Высоцкий, В. В. Троцюк, В. И. Мишин // Клиническая медицина. – 1976. – №7. – С. 115–118.
65. Перова Н. В. Атерогенные нарушения метаболизма липидов [Текст] / Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, №3. – С. 325–328.
66. Петрищев Н. Н. Физиология и патфизиология эндотелия [Текст] / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб., 2003. – С.4 – 38.
67. Петрова Т. Р. Влияние гепарина на уровень аминокислот крови и гемодинамику у больных сердечно–сосудистой недостаточностью [Текст] / Т. Р. Петрова, В. В. Запевина, М. Н. Вильчинская // Клиническая медицина. – 1986. – Т. 64, №4. – С. 49 – 51.
68. Поливода С. Н. Методические подходы к определению фактора Виллебранда у больных с заболеваниями сердечно–сосудистой системы [Текст] / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Н. А. Середа // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. – Запоріжжя, 1999. – Вып. 4. – С. 295–235.
69. Поллард Д. Справочник по вычислительным методам статистики [Текст] / Д. Поллард. – М. : Финансы и статистика, 1982. – 344 с.

70. Проблема сердечно–сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности [Текст] / Н. А. Томилина, Г. В. Волгина, Б. Т. Бикбов, И. Г. Ким // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 15–24.
71. Путеводитель читателя медицинской литературы [Текст] / отв. ред. Г. Гордон ; перевод с англ. П. В. Безменов [и др.]. – М. : Медиа Сфера, 2003. – 382 с.
72. Ребров А. П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности [Текст] / А. П. Ребров, Н. Ю. Зелепукина // Нефрология и диализ. – 2001. – №3. – С. 427–431.
73. Ребров А. П. Дисфункция эндотелия у больных хронической почечной недостаточностью [Текст] / А. П. Ребров, Н. Ю. Зелепукина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – Т. 12, №4. – С. 24–32.
74. Рябов С. И. Болезни почек [Текст] : руководство для врачей / С. И. Рябов. – СПб. : СпецЛит, 1982. – 432 с.
75. Рябов С. И. Нефрология [Текст] : руководство для врачей / С. И. Рябов. – СПб. : СпецЛит, 2000. – 672 с.
76. Рябов С. И. Функциональная нефрология [Текст] / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб. : Лань, 1997. – 298 с.
77. Савенков М. П. Дисфункция эндотелия: современные пути медикаментозной коррекции. Всероссийское научное общество кардиологов [Текст] / М. П. Савенков // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 77–80.
78. Саложин К. В. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии [Текст] / К. В. Саложин, Е. Л. Насонов. Ю. Н. Беленков // Терапевтический архив. – 1992. – №3. – С. 150–157.
79. Симоненков А. П. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови [Текст] / А. П. Симоненков // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №3. – С. 32–35.

80. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при урологических заболеваниях [Текст] / Н. А. Лопаткин, В. Б. Румянцев, Ю. Н. Букаев, С. А. Голованов // Урология и нефрология – 1997. – №3. – С. 3–8.
81. Суханов В. А. Количественное обоснование метода рекальцификации цитратной крови при исследовании гемокоагуляции [Текст] / В. А. Суханов, И. О. Коряков // Лабораторное дело. – 1985. – №12. – С. 722–724.
82. Суханов В. А. Метод оценки адекватности и гепаринизации для проведения гемодиализа [Текст] / В. А. Суханов, В. Б. Злоказов // Урология и нефрология. – 1982. – №3. – С. 42–44.
83. Суханов В. А. Чувствительный метод диагностики гиперкоагуляции крови [Текст] / В. А. Суханов, И. О. Коряков, Е. П. Амон // Лабораторное дело. – 1991. – №7. – С. 27–31.
84. Тепляков А. Т. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца [Текст] / А. Т. Тепляков, А. А. Гарганеева // Кардиология. – 2002. – №10. – С. 66–67.
85. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях [Текст] / В. Ю. Урбах. – М. : Медицина, 1975. – 295 с.
86. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ [Текст] / Д. О. Ким [и др.]. – М. : Финансы и статистика, 1989. – 230 с.
87. Хабр Э. М. Состояние микроциркуляции по данным конъюнктивальной биомикроскопии у больных гипертонической болезнью [Текст] / Э. М. Хабр, В. В. Троцюк // Кардиология. – 1978. – Т. 18, №6. – С. 111–114.
88. Хабр Э. М. Состояние микроциркуляции, центральной гемодинамики и липидов крови у больных гипертонической болезнью, хроническим гломеруло– и пиелонефритом с артериальной гипертензией [Текст] автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.06 : защищена 02.04.78 утв. 07.10.78 / Э. М. Хабр. – Калинин, 1978. – 13 с.

89. Цикулин А. Е. Некоторые особенности состояния системы микроциркуляции у больных гипертонической болезнью [Текст] / А. Е. Цикулин // Терапевтический архив. – 1981. – Т. 53, №8. – С. 67–70.
90. Чернин В. В. К вопросу о патогенезе нарушений микроциркуляции у больных гломерулонефритом [Текст] / В. В. Чернин, В. И. Мишин // Советская медицина. – 1983. – №7 – С. 32–35.
91. Чернух А. М. Методы изучения микроциркуляции [Текст] / А. М. Чернух, П. Н. Александров // Методы исследования кровообращения. – Л., 1976. – С. 146–162.
92. Чернух А. М. Микроциркуляция [Текст] / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, – 1984. – 429 с.
93. Чернух А. М. Микроциркуляция [Текст] / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – М. : АМН СССР, 1975. – 456 с.
94. Чернух А. М. Некоторые проблемы взаимосвязи микроциркуляции и системного кровообращения в условиях патологии [Текст] / А. М. Чернух // Вестник АМН СССР. – 1980. – №1. – С. 3–12.
95. Чупрасов В. Б. Программный гемодиализ [Текст] / В. Б. Чупрасов. – СПб. : Фолиант, 2001. – 256 с.
96. Шулутко Б. И. Болезни печени и почек [Текст] / Б. И. Шулутко. – СПб. : РЕНКОР, 1995. – 480 с.
97. Яковлев В. М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция [Текст] / В. М. Яковлев, А. И. Новиков. – М. : Медицина, 2000. – 172 с.
98. Ярошевский А. Я. Почки и свертываемость крови [Текст] / А. Я. Ярошевский, Е. К. Жаворонкова. – Л. : Наука, 1972. – 174 с.
99. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis [Text] / W. E. Bloembergen, F. K. Port, E. A. Mauger, R. A. Wolfe // J. Am. Soc. Nephrol. – 1995. – Vol. 6, № 8. – P. 177–183.
100. A multicenter, selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis [Text] / R. Maiorca, E. F. Vonesh, P.

- Cavalli, A. D. Vecchi, A. Giangrande, G. L. Greca, L. L. Scarpioni, L. Bragantini, G. C. Cancarini, A. Cantaluppi [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1991. – Vol. 11, №2. – P. 118–127.
101. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure [Text] / J. Thambyrajah, M. J. Landray, F. J. McGlynn, H. J. Jones, D. C. Wheeler, J. N. Townend // *Heart.* – 2000. – Vol. 83, №2. – P. 205–209.
 102. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure [Text] / P. Vallance, A. Leone, A. Calver, J. Collier, S. Moncada // *Lancet.* – 1992. – Vol. 7, №3. – P. 572–575.
 103. Acute changes in endothelin-1 after hemodialysis for chronic renal failure [Text] / R. D. Ross, V. Kalidindi, J. A. Vincent, J. Kassab, S. Dabbagh, J. M. Hsu, W. W. Pinsky // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 122, №6. – P. 74–76.
 104. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis [Text] / R. Joannides, E. H. Bakkali, F. L. Roy, O. Rivault, M. Godin, N. Moore, J. P. Fillastre, C. Thuillez // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, №12. – P. 2623–2628.
 105. Analysis of non enzymatic glycosylation in vivo: impact of different dialysis solutions [Text] / M. M. Ho-dac-Pannekeet, M. F. Weiss, D. R. Waart, P. Erhard, J. K. Hiralall, R. T. Krediet // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 68–74.
 106. Animal models for peritoneal dialysis [Text] / K. Wieczorowska-Tobis, A. Breborowicz, K. Pawlaczyk, M. Kuzlan-Pawlaczyk, A. Polubinska, D. G. Oreopoulos // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 189–192.
 107. Asano M. On some physiological problems of the microcirculation [Text] / M. Asano // *Bull. Inst. Publ. Health.* – 1981. – Vol. 30, №2. – P. 67–78.
 108. Azurna H. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation [Text] / H. Azurna, M. Ishikawa, S. Sekizaki // *Br. J. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 88, №6. – P. 411–415.
 109. Baigent C. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure [Text] / C. Baigent, K. Burbury, D. Wheeler // *Lancet.* – 2000. – № 7. – P. 147–152.

110. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes [Text] / B. Descamps-Latscha, A. Herbelin, A. T. Nguyen, P. Roux-Lombard, J. Zingraff, A. Moynot, C. Verger, D. Dahmane, D. Groote, P. Jungers [et al.] // J. Immunol. – 1995. – Vol. 15, №1. – P. 882–892.
111. Blann A. D. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? [Text] / A. D. Blann, D. A. Taberner // Br. J. Haematol. – 1995. – Vol. 90, № 6. – P. 244–248.
112. Bollinger A. Microvascular studies in clinical medicine [Text] / A. Bollinger // Int. Angiol. – 1983. – Vol. 2, №4. – P. 27–29.
113. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms [Text] / A. Chauhan, P. A. Mullins, G. Taylor, M. C. Petch, P. M. Schofield // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18, №1. – P. 60–68.
114. CAPD viability: a long-term comparison with hemodialysis [Text] / R. Maiorca, G. C. Cancarini, R. Zubani, C. Camerini, L. Manili, G. Brunori, E. Movilli // Perit. Dial. Int. – 1996. – Vol. 16, №5. – P. 276–287.
115. Carbonyl stress: increased carbonyl modification of tissue and cellular proteins in uremia [Text] / T. Miyata, Y. Izuhara, H. Sakai, K. Kurokawa // Perit. Dial. Int. – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 58–61.
116. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency [Text] / B. F. Culleton, M. G. Larson, P. W. Wilson, J. C. Evans, P. S. Parfrey, D. Levy // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56, №12. – P. 2214–2219.
117. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients [Text] / A. Papagianni, M. Kalovoulos, D. Kirmizis, A. Vainas, A. M. Belechri, E. Alexopoulos, D. Memmos // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18, №1. – P. 113–119.

118. Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluids [Text] / T. Liberek, N. Topley, C. D. Mistry, G. A. Coles, T. Morgan, R. A. Quirk, J. D. Williams // *Perit. Dial. Int.* – 1993. – Vol. 13, №2. – P. 104–111.
119. Charytan C. A comparative study of continuous ambulatory peritoneal dialysis and center hemodialysis. Efficacy, complications, and outcome in the treatment of end-stage renal disease [Text] / C. Charytan, B. S. Spinowitz, M. Galler // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – №6. – P. 1138–1143.
120. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis [Text] / G. Pertosa, G. Grandaliano, L. Gesualdo, F. P. Schena // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 76, №8. – P. 104–111.
121. Comparison of clinical outcome and ease of handling in two double-bag systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective, randomized, controlled, multicenter study [Text] / P. K. Li, M. C. Law, K. M. Chow, W. K. Chan, C. C. Szeto, Y. L. Cheng, T. Y. Wong, C. B. Leung, A. Y. Wang, S. F. Lui, A. W. Yu // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40, №8. – P. 373–380.
122. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients [Text] / M. Boaz, Z. Matas, A. Biro, Z. Katzir, M. Green, M. Fainaru, S. Smetana // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 34, № 9. – P. 438–444.
123. Comparison of patient and technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis: a multicenter study [Text] / K. D. Serkes, C. R. Blagg, K. D. Nolph, E. F. Vonesh, F. Shapiro // *Perit. Dial. Int.* – 1990. – Vol. 10, №1. – P. 15–19.
124. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions [Text] / P. J. Held, F. K. Port, M. N. Turene, D. S. Gaylin, R. J. Hamburger, R. A. // *Wolfe Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45, №4. – P. 1163–1169.
125. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here?

- National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease [Text] / A. S. Levey, J. A. Beto, B. E. Coronado, G. Eknoyan, R. N. Foley, B. L. M. J. Kasiske, I. Klag, L. U. Mailloux, C. L. Manske, K. B. Meyer, P. S. Parfrey, M. A. Pfeffer, N. K. Wenger, P. W. Wilson, J. T. Wright // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32, №11. – P. 853–906.
126. Cooke J. P. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? [Text] / J. P. Cooke, P. S. Tsao // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14, №5. – P. 653–655.
127. Corretti M. C. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high–frequency ultrasound [Text] / M. C. Corretti, G. D. Plotnick, R. A. Vogel // *Am. J. Physiol.* – 1995. – №4. – P. 1397–1404.
128. Cuprammonium membranes stimulate interleukin 1 release and arachidonic acid metabolism in monocytes in the absence of complement [Text] / M. Betz, G. M. Haensch, E. W. Rauterberg, J. Bommer, E. Ritz // *Kidney Int.* – 1988. – Vol. 34, № 7. – P. 67–73.
129. Cytotoxic effects of commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluids and of bacterial exoproducts on human mesothelial cells in vitro [Text] / H. V. Bronswijk, H. A. Verbrugh, H. J. Bos, E. C. Heezius, P. L. Oe, J. V. Meulen, J. Verhoef // *Perit. Dial. Int.* – 1989. – Vol. 9, №3. – P. 197–202.
130. Davies M. J. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina [Text] / M. J. Davies, A. C. Thomas // *Br. Heart J.* – 1985. – Vol. 53, №4. – P. 363–373.
131. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy [Text] / J. C. Chambers, M. A. Gregor, J. Jean–Marie, O. A. Obeid, J. S. Kooner // *Circulation.* – 1999. – Vol. 9, №3. – P. 1156–1160.
132. Dialysis improves endothelial function in humans [Text] / J. M. Cross, A. Donald, P. J. Vallance, J. E. Deanfield, R. G. Woolfson, R. J. MacAllister // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16, №9. – P. 1823–1829.

133. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis [Text] / E. Roig, A. Betriu, A. Castaner, J. Magrina, G. Sanz, F. Navarro-Lopez // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol. 71, №9. – P. 431–434.
134. Dobbie J. W. Advanced glycosylation end products in peritoneal tissue with different solutions [Text] / J. W. Dobbie // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17, №2. – P. 27–30.
135. Dobbie J. W. Long-term effects of peritoneal dialysis on peritoneal morphology [Text] / J. W. Dobbie, J. D. Anderson, C. Hind // *Perit. Dial. Int.* – 1994. – Vol. 14, №3. – P. 16–20.
136. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities [Text] / R. Virmani, A. P. Avolio, W. J. Mergner, M. Robinowitz, E. E. Herderick, J. F. Cornhill, S. Y. Guo, T. H. Liu, D. Y. Ou, M. Rourke // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139, №11. – P. 1119–1129.
137. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal [Text] / A. Calver, J. Collier, S. Moncada, P. Vallance // *J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 10, №9. – P. 1025–1031.
138. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo [Text] / R. Schindler, O. Boenisch, C. Fischer, U. Frei // *Clin. Nephrol.* – 2000. – Vol. 53, №6. – P. 452–459.
139. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. Heart study investigators [Text] / D. E. Vaughan, J. L. Rouleau, P. M. Ridker, J. M. Arnold, F. J. Menapace, M. A. Pfeffer // *Circulation.* – 1997. – Vol. 15, №7. – P. 442–447.
140. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines [Text] / C. H. Bolton, L. G. Downs, J. G. Victory, J. F. Dwight, C. R. Tomson, M. I. Mackness, J. H. Pinkney // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16, №6. – P. 1189–1197.

141. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction [Text] / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, C. Bull, J. Robinson, J. E. Deanfield // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 15, №11. – P. 1468–1474.
142. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition [Text] / B. I. Levy, J. Benessiano, P. Poitevin, M. E. Safar // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 66, №2. – P. 321–328.
143. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients [Text] / C. V. Guldener, J. Lambert, M. J. Janssen, A. J. Donker, C. D. Stehouwer // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, №2. – P. 14–18.
144. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients [Text] / C. V. Guldener, M. J. Janssen, J. Lambert, M. Steyn, A. J. Donker, C. D. Stehouwer // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13, №7. – P. 1782–1786.
145. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization [Text] / C. Heeschen, A. Aicher, R. Lehmann, S. Fichtlscherer, M. Vasa, C. Urbich, C. Mildner-Rihm, H. Martin, A. M. Zeiher, S. Dimmeler // *Blood.* – 2003. – Vol. 15, №8. – P. 1340–1346.
146. Falk E. Coronary plaque disruption [Text] / E. Falk, P. K. Shah, V. Fuster // *Circulation.* – 1995. – Vol. 3, №8. – P. 657–671.
147. Fayad Z. A. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque [Text] / Z. A. Fayad, V. Fuster // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 17, №8. – P. 305–316.
148. Feldman S. A. Transmedial collagen and elastin gradients in human aortas: reversal with age [Text] / S. A. Feldman, S. Glagov // *Atherosclerosis.* – 1971. – Vol. 13, №5. – P. 385–394.
149. Fibrinolysis defect in long-term hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to metabolic disorders [Text] / K. J. Opatrny, P.

- Zemanova, J. Mares, L. Vit, S. Opatrna, F. Sefrna, V. Hejda, M. Tomsu, J. Eiselt, S. G. Massry // *Am. J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 22, №5. – P. 429–436.
150. Flessner M. F. Changes in the peritoneal interstitium and their effect on peritoneal transport [Text] / M. F. Flessner // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 77–82.
 151. Furchgott R. F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors [Text] / R. F. Furchgott, P. M. Vanhoutte // *FASEB J.* – 1989. – Vol. 3, №7. – P. 2007–2018.
 152. Furchgott R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R. F. Furchgott, J. R. Zawadzki // *Nature.* – 1980. – Vol. 27, №11. – P. 373–376.
 153. Fuster V. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology [Text] / V. Fuster, A. Lewis // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90, №10. – P. 2126–2146.
 154. Gokal R. Peritoneal dialysis: global update [Text] / R. Gokal // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 11–15.
 155. Guyton J. R. Comparison of aortic intima and inner media in young adult versus aging rats. Stereology in a polarized system [Text] / J. R. Guyton, K. L. Lindsay, D. T. Dao // *Am. J. Pathol.* – 1983. – №5. – P. 234–246.
 156. Hamilton P. Y. Disseminated intravascular coagulation [Text] / P. Y. Hamilton, A. L. Stalker, A. S. Bouglas // *Reviev. J. Clin. Pathol.* – 1978. – Vol. 31. – P. 609–619.
 157. Heimbürger O. Alterations in water and solute transport with time on peritoneal dialysis [Text] / O. Heimbürger, T. Wang, B. Lindholm // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 83–90.
 158. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates [Text] / S. S. Fenton, D. E. Schaubel, M. Desmeules, H. I. Morrison, Y. Mao, P. Copleston, J. R. Jeffery, C. M. Kjellstrand // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 30, №9. – P. 334–342.

159. IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age [Text] / G. Malaponte, V. Bevelacqua, P. Fatuzzo, F. Rapisarda, G. Emmanuele, S. Travali, M. C. Mazzarino // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, №11. – P. 1964–1970.
160. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor [Text] / P. R. Casino, C. M. Kilcoyne, R. O. Cannon, A. A. Quyyumi, J. A. Panza // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75, №1. – P. 40–44.
161. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans [Text] / M. Annuk, L. Lind, T. Linde, B. Fellstrom // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16, №2. – P. 302–306.
162. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uraemia [Text] / S. T. Morris, J. J. McMurray, R. S. Rodger, A. G. Jardine // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, №8. – P. 1194–1200.
163. In vitro testing of a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid [Text] / N. Topley, R. Mackenzie, M. M. Petersen, M. J. Beavis, D. Williams, N. Thomas, D. Faict, F. Peluso, G. A. Coles, M. Davies [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1991. – Vol. 8, №6. – P. 574–581.
164. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study [Text] / A. Jager, V. W. Hinsbergh, P. J. Kostense, J. J. Emeis, G. Nijpels, J. M. Dekker, R. J. Heine, L. M. Bouter, C. D. Stehouwer // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49, №3. – P. 485–491.
165. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death [Text] / C. D. Stehouwer, M. A. Gall, J. W. Twisk, E. Knudsen, J. J. Emeis, H. H. Parving // *Diabetes.* – 2002. Vol. 51, №4. – P. 1157–1165.
166. Increased vascular endothelial cell markers in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis [Text] / M. Takagi, H. Wada, K. Mukai,

- H. Kihira, S. Yano, K. Minamikawa, Y. Wakita, T. Nakase, S. Nagaya, K. Deguchi [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 1994. – Vol. 5, №5. – P. 713–717.
167. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension [Text] / L. Linder, W. Kiowski, F. R. Buhler, T. F. Luscher // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, №6. – P. 1762–1767.
168. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha [Text] / A. Herbelin, A. T. Nguyen, J. Zingraff, P. Urena, B. Descamps-Latscha // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 37, №1. – P. 116–125.
169. Jorres A. Effect of peritoneal dialysis on peritoneal cell biology: peritoneal fibroblasts [Text] / A. Jorres // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 348–352.
170. Knisely M. N. Sludged blood in traumatic shock [Text] / M. N. Knisely, T. S. Elliot, E. H. Blooch // *Arch. Surg.* – 1945. – Vol. 51. – P. 220–236.
171. Koc M. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients [Text] / M. Koc, A. Bihorac, M. S. Segal // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, №10. – P. 704–712.
172. Krediet R. T. Preservation of peritoneal membrane function [Text] / R. T. Krediet, M. M. Ho-Dac-Pannekeet, D. G. Struijk // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 56, №11. – P. 62–68.
173. Lameire N. Uremic toxins and peritoneal dialysis [Text] / N. Lameire, R. Vanholder, R. D. Smet // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 78, №2. – P. 292–297.
174. Levey A. S. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? [Text] / A. S. Levey // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32, №11. – P. 5–13.
175. Levine G. N. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms [Text] / G. N. Levine, J. F. Keaney, J. A. Vita // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 23, №2. – P. 512–521.

176. Long-term outcomes of peritoneal dialysis [Text] / G. C. Cancarini, G. Brunori, R. Zani, R. Zubani, A. Pola, M. Sandrini, H. Zein, R. Maiorca // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17, №2. – P. 115–118.
177. Loscalzo J. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system [Text] / J. Loscalzo, G. Welch // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1995. – Vol. 38, №9. – P. 87–104.
178. Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure [Text] / M. Blum, T. Yachnin, Y. Wollman, T. Chernihovsky, G. Peer, I. Grosskopf, E. Kaplan, D. Silverberg, S. Cabili, A. Iaina // *Nephron.* – 1998. – Vol. 79, № 3. – P. 265–268.
179. Luscher T. F. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone [Text] / T. F. Luscher // *Basic. Res. Cardiol.* – 1993. – Vol. 88, №1. – P. 15–24.
180. Luscher T. F. Biology of the endothelium [Text] / T. F. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20, №11. – P. 3–10.
181. Luscher T. F. The endothelium and cardiovascular disease a complex relation [Text] / T. F. Luscher // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 14, №4. – P. 1081–1083.
182. MacAllister R. J. Effects of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways [Text] / R. J. MacAllister, G. S. Whitley, P. Vallance // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45, №3. – P. 737–742.
183. May R. C. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia. Influence of metabolic acidosis [Text] / R. C. May, R. A. Kelly, W. E. Mitch // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79, №4. – P. 1099–1103.
184. Meyer K. B. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease [Text] / K. B. Meyer, A. S. Levey // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9, №12. – P. 31–42.

185. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia [Text] / M. Girndt, M. Sester, U. Sester, H. Kaul, H. Kohler // *Kidney Int. Suppl.* – 2001. – Vol. 78, №2. – P. 206–211.
186. Moncada S. Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function [Text] / S. Moncada, M. W. Radomski, R. M. Palmer // *Biochem. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 37, №7. – P. 2495–2501.
187. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology [Text] / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43, №6. – P. 109–142.
188. Nagy J. A. Peritoneal membrane morphology and function [Text] / J. A. Nagy // *Kidney. Int. Suppl.* – 1996. – Vol. 56, №11. – P. 2–11.
189. Nichols W. W. Carotid artery augmentation index as a marker of cardiovascular risk [Text] / W. W. Nichols, M. F. Rourke // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, №9. – P. 1773–1774.
190. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions [Text] / J. C. Graaf, J. D. Banga, S. Moncada, R. M. Palmer, P. G. Groot, J. J. Sixma // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, №6. – P. 2284–2290.
191. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo [Text] / R. Joannides, W. E. Haefeli, L. Linder, V. Richard, E. H. Bakkali, C. Thuillez, T. F. Luscher // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91, №3. – P. 1314–1319.
192. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery [Text] / A. Uehata, E. H. Lieberman, M. D. Gerhard, T. J. Anderson, P. Ganz, J. F. Polak, M. A. Creager, A. C. Yeung // *Vasc. Med.* – 1997. – Vol. 2, №2. – P. 87–92.
193. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch, D. J. Spiegelhalter, O. I. Miller, I. D. Sullivan, J. K. Lloyd, J. E. Deanfield // *Lancet.* – 1992. – Vol. 7, №11. – P. 1111–1115.

194. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility [Text] / K. E. Sorensen, D. S. Celermajer, D. J. Spiegelhalter, D. Georgakopoulos, J. Robinson, O. Thomas, J. E. Deanfield // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. 74, №9. – P. 247–253.
195. Osterud B. The role of endothelial cells and subendothelial components in the initiation of blood coagulation [Text] / B. Osterud // *Haemostasis.* – 1979. – Vol. 8, №3. – P. 324–331.
196. Park M. S. AGE accumulation in peritoneal membrane and cavity during peritoneal dialysis and its effect on peritoneal structure and function [Text] / M. S. Park, H. B. Lee // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 53–57.
197. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure [Text] / J. A. Kari, A. E. Donald, D. T. Vallance, K. R. Bruckdorfer, A. Leone, M. J. Mullen, T. Bunce, B. Dorado, J. E. Deanfield, L. Rees // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52, №8. – P. 468–472.
198. Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia [Text] / A. Sagripanti, A. Cupisti, U. Baicchi, M. Ferdeghini, E. Morelli, G. Barsotti // *Nephron.* – 1993. – Vol. 63, №3. – P. 273–278.
199. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease [Text] / B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, F. Metivier, M. E. Safar, G. M. London // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, №3. – P. 1091–1099.
200. Protection from atherosclerosis in vein grafts by rigid external support [Text] / J. Batellier, M. Wassef, R. Merval, M. Duriez, A. Tedgui // *Arterioscler Thromb.* – 1993. – Vol. 13, №3. – P. 379–384.
201. Rabelink T.J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? [Text] / T. J. Rabelink // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, №1. – P. 23–26.
202. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial [Text] / J. F. Mann, H. C. Gerstein, J.

- Pogue, J. Bosch, S. Yusuf // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 17, №4. – P. 629–636.
203. Rippe B. Role of transcellular water channels in peritoneal dialysis [Text] / B. Rippe, O. Carlsson // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 95–101.
204. Rish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease [Text] / A. Rish // *Atherosclerosis*. – 1998. – Vol. 137, №3. – P. 133–139.
205. Role of endothelium in the mechanical response of the carotid arterial wall to calcium blockade in spontaneously hypertensive and Wistar–Kyoto rats [Text] / B. I. Levy, L. Fertak, C. Picdeloup, F. Barouki, M. E. Safar // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 11, №1. – P. 57–63.
206. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease [Text] / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 14, №1. – P. 115–26.
207. Ross R. Cell biology of atherosclerosis [Text] / R. Ross // *Annu Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 791–804.
208. Rostand S. G. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography [Text] / S. G. Rostand, K. A. Kirk, E. A. Rutsky // *Kidney Int.* – 1984. – Vol. 25, №4. – P. 653–659.
209. Rubanyi G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases [Text] / G. M. Rubanyi // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, №4. – P. 1–14.
210. Ruggeri Z. M. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in the initiation of platelet adhesion to thrombogenic surfaces [Text] / Z. M. Ruggeri // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 74, №7. – P. 460–463.
211. Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease [Text] / V. Schachinger, M. B. Britten, A. M. Zeiher // *Circulation*. – 2000. – Vol. 25, №4. – P. 1899–1906.
212. Separation of the direct myocardial and vasodilator actions of milrinone administered by an intracoronary infusion technique [Text] / P. L. Ludmer, R.

- F. Wright, J. M. Arnold, P. Ganz, E. Braunwald, W. S. Colucci // *Circulation*. – 1986. – Vol. 73, №1. – P. 130–137.
213. Stamler J. S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide [Text] / J. S. Stamler // *Cell*. – 1994. – Vol. 23, №9. – P. 931–936.
214. Stehouwer C. D. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non–diabetic renal disease [Text] / C. D. Stehouwer // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2004. – Vol. 19, №4. – P. 778–781.
215. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function [Text] / A. W. Hahn, T. J. Resink, T. Scott–Burden [et al.] // *Cell Regulation*. – 1990. – №1. – P. 649–659.
216. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease [Text] / T. Neunteufl, R. Katzenschlager, A. Hassan, U. Klaar, S. Schwarzacher, D. Glogar, P. Bauer, F. Weidinger // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 28, №2. – P. 111–118.
217. Tedgui A. Anti–inflammatory mechanisms in the vascular wall [Text] / A. Tedgui, Z. Mallat // *Circ. Res*. – 2001. – Vol. 88, №5. – P. 877–887.
218. Traub O. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force [Text] / O. Traub, B. C. Berk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 1998. – Vol. 18, №5. – P. 677–685.
219. Tsao P. S. Endothelial alterations in hypercholesterolemia: more than simply vasodilator dysfunction [Text] / P. S. Tsao, J. P. Cooke // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. – 1998. – Vol. 32, №3. – P. 48–53.
220. Vane J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium [Text] / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // *N. Engl. J. Med*. – 1990. – Vol. 5, №7. – P. 27–36.
221. Vanhoutte P. M. Vascular endothelium: vasoactive mediators [Text] / P. M. Vanhoutte, J. V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis*. – 1996. – Vol. 39, №11. – P. 229–238.
222. Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure [Text] / A. B. Haaber, I. Eidemak, T. Jensen, B.

- Feldt–Rasmussen, S. Strandgaard // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1995. – Vol. 5, №2. – P. 1581–1584.
223. Vascular endothelial dysfunction in patients on regular dialysis treatment [Text] / M. Nakayama, K. Yamada, Y. Yamamoto, K. Yokoyama, H. Nakano, H. Kubo, T. Shigematsu, Y. Kawaguchi, O. Sakai // *Clin. Nephrol.* – 1994. – Vol. 42, №8. – P. 117–120.
224. Vogel R. A. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors [Text] / R. A. Vogel, M. C. Corretti, G. D. Plotnick // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23, №8. – P. 571–575.
225. Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study [Text] / A. Jager, V. W. Hinsbergh, P. J. Kostense, J. J. Emeis, J. S. Yudkin, G. Nijpels, J. M. Dekker, R. J. Heine, L. M. Bouter, C. D. Stehouwer // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, №12. – P. 3071–3078.
226. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics [Text] / J. Waniewski // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 193–201.
227. Wardle E. N. Premature cardiovascular disease and chronic renal failure [Text] / E. N. Wardle // *Lancet.* – 2000. – №9. – P. 854–855.
228. Weiss M. F. Pathogenic role of advanced glycation end-products (AGEs): an overview [Text] / M. F. Weiss // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, №2. – P. 47–52.
229. Welch G. N. Homocysteine and atherothrombosis [Text] / G. N. Welch, J. Loscalzo // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 9, №4. – P. 1042–1050.
230. Wells R. Microcirculation in clinical medicine [Text] / R. Wells – New York, 1973. – 306 p.