

Ю.А. Попова, М.И. Крылова, В.Н. Ядрихинская,
Н.В. Борисова, П.Г. Петрова, Н.Е. Кардашевская

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УДК 616.61-008.64

Проведено исследование по оценке параметров системы гемостаза у больных терминальной почечной недостаточностью в зависимости от причины почечной недостаточности и длительности лечения гемодиализом. Выявлено, что состояние системы гемостаза у больных с терминальной почечной недостаточностью в большей мере характеризуют уровень фибриногена и маркеры активации гемостаза: растворимые фибрин-мономерные комплексы, Д-димеры. У больных с терминальной почечной недостаточностью в исходе хронического гломерулонефрита большую выраженность активации свертывания крови подтверждают повышенная средняя концентрация фибриногена (в группе, в которую вошли больные с терминальной почечной недостаточностью в исходе других заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, 2-го типа, системные заболевания, поликистоз почек, гипертонический нефроангиосклероз, аномалии развития почек, хронический пиелонефрит, уратная нефропатия), таковая не отличалась от нормы) и большая частота гиперфибриногемии, выявленная у 2/3 больных этой группы.

Ключевые слова: гемостаз, терминальная почечная недостаточность, заместительная почечная терапия.

We conducted a study to evaluate the hemostatic system parameters in patients with end-stage renal failure, depending on the cause of renal failure and hemodialysis treatment duration. It was revealed that the state of homeostasis in patients with end-stage renal failure characterizes the level of fibrinogen and the activation of the hemostatic markers: soluble fibrin monomer complexes, D-dimers. In patients with end-stage renal failure in the outcome of chronic glomerulonephritis, a great expression of activation of blood coagulation confirm the increased mean concentration of fibrinogen, whereas in the group, which included patients with end-stage renal failure in the outcome of other diseases (type 1 diabetes, type 2 diabetes, systemic disease, polycystic kidney disease, hypertensive nephroangiosclerosis, anomalies of development of kidneys, chronic pyelonephritis, urate nephropathy), such is not different from the norm, and a higher rate of hyperfibrinogenemia, identified in 2/3 patients in this group.

Keywords: hemostasis, terminal renal failure, renal replacement therapy.

Введение. В России, по данным регистра Российского диализного общества, в 2013 г. различные виды заместительной почечной терапии получали 35305 чел., ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 12,4%. Средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения [2, 10]. Частыми осложнениями процедуры гемодиализа (ГД) являются нарушения свертывания крови. Прежде всего, это обусловлено активацией свертывания при взаимодействии потока крови с диализной мембраной, материалом сосудистых протезов и

магистралями экстракорпорального контура [1, 5]. Кроме того, у гемодиализных пациентов, годами получающих гепарин, наблюдается истощение в эндотелиальных клетках запасов ингибитора тканевого фактора, подавляющего активность внешнего механизма свертывания крови [4, 11].

Целью нашего исследования стала оценка параметров системы гемостаза у больных терминальной почечной недостаточностью в зависимости от причины почечной недостаточности.

Материалы и методы. В исследование включено 100 больных: 59 женщин (59%) и 41 мужчина (41%) в возрасте от 19 до 79 лет (средний возраст $46,5 \pm 14,6$ лет), наблюдавшихся в отделении хронического гемодиализа и нефрологии Республиканской больницы №1-Национального центра медицины в период с 2013 по 2016 г. У всех больных на момент включения в исследование диагностирована терминальная почечная недостаточность (ТПН), что соответствовало V стадии хронической болезни почек (ХБП) согласно критериям клинических практических рекомендаций по ХБП (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the

Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) от 2012 г. [8]. Причиной ТПН в большинстве случаев выступает хронический гломерулонефрит (ХГН) – у 43 %, на втором месте (20%) – диабетическая нефропатия при сахарном диабете 2-го типа, что соответствует литературным данным.

На I этапе исследования выявили, какие параметры гемокоагуляции изменены у больных с ТПН, получающих лечение ГД. На II этапе исследования сравнили параметры гемокоагуляции у больных с диагностированной ТПН в исходе ХГН, находящихся на программном ГД, и больных ТПН в исходе других заболеваний. В эту часть исследования было включено 84 больных. Критериями исключения из исследования были: неуточненная причина ТПН, отказ пациента от исследования. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от причины ТПН. Группу А составили 43 больных (20м:23ж) в возрасте от 19 до 61 года ($38 \pm 10,5$ лет) с диагностированной ТПН в исходе хронического гломерулонефрита. В группу Б вошел 41 больной (15м:26ж) в возрасте от 22 до 79 лет (57 ± 15 лет) с диагностированной ТПН в исходе

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ПОПОВА Юлия Алексеевна** – аспирант, klausjuly@mail.ru, **КРЫЛОВА Мария Ивановна** – к.м.н., ст. преподаватель, maria_krylova@mail.ru, **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент, yadrvera@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., доцент, borinat@yandex.ru, **ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна** – д.м.н., проф., **КАРДАШЕВСКАЯ Надежда Егоровна** – студент 6 курса, nadechek9437@gmail.com.

других заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, системные заболевания, поликистоз почек, гипертонический нефроангиосклероз, аномалии развития почек, хронический пиелонефрит, уратная нефропатия).

Для описания полученных данных рассчитывали среднее значение $\bar{X}$ и стандартное отклонение (σ) исследуемых показателей. Определение корреляций проводили по методу Spearman. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Все расчеты проводили на персональном компьютере с использованием пакетов программ SPSS 10 for Windows.

Результаты и обсуждение. При обработке данных были получены следующие результаты: у 18 больных (18%) был диагностирован тромбоз артериовенозной фистулы (АВФ), у 5 (5%) – тромбозы сосудов других органов и систем. Кровотечений у больных обнаружено не было, все анемии связаны с дефицитом эритропоэтина, согласно литературным данным [8, 9].

При исследовании уровня тромбоцитов общей крови было обнаружено, что количество тромбоцитов в общей группе составило в среднем $263 \pm 97,2 \times 10^9/\text{л}$ (от 55 до $502 \times 10^9/\text{л}$). Частота тромбоцитопений составила 10%, тромбоцитоза – 13%.

Исследование показателей гемоккоагуляции выявило: тромбиновое время (ТВ) у больных колебалось от 14,5 до 32,9 с (средняя величина $22,5 \pm 4,6$ с) при норме 16-26 с, показатели протромбинового времени (ПВ) – от 8,1 до 17,9 с (средняя величина $10,65 \pm 2,45$ с) при норме 9-12,6 с, протромбиновый индекс (ПТИ) – от 59,58 до 396,14% (средняя величина $116 \pm 40,2\%$) при нормальных показателях 78-142%, международное нормированное отношение (МНО) – от 0,75 до 1,34 (средняя величина $0,9 \pm 0,1$), норма: 0,81-1,13. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составило от 20 до 48,1 с (средняя величина $30,2 \pm 4,35$ с) при норме 23,4-35 с. Уровень фибриногена от 2,22 до 9,5 г/л (средняя величина $5,0 \pm 1,3$ г/л) при норме 2-4 г/л. Анализ крови на растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) был взят у 26 больных, показатели колебались от 4,5 до 26 мг% (средняя величина $10 \pm 6,3$ мг%) при норме до 4 мг%. Д-димеры определялись у 46% больных, показатели колебались от 0,34 до 1184 нг/мл (средняя величина $230 \pm 355,5$ нг/мл) при норме менее 500 нг/мл [6, 7] (табл. 1).

На II этапе исследования в обеих

группах количество тромбоцитов было практически одинаковым. В группе А уровень тромбоцитов составил в среднем $276 \pm 103 \times 10^9/\text{л}$ (от 61,2 до $502 \times 10^9/\text{л}$), в группе Б – $265 \pm 98 \times 10^9/\text{л}$ (от 55 до $495 \times 10^9/\text{л}$). Частота тромбоцитопении и тромбоцитоза была небольшой и сравнимой в обеих группах (табл. 2).

Средние значения «рутинных» показателей системы гемостаза (ТВ, ПВ, МНО, АЧТВ, ПТИ) не отклонялись от нормы и были схожими в обеих группах (табл. 3).

В группе А значения ТВ у больных колебались от 14,5 до 32,9 с, в среднем $23,3 \pm 4,8$ с. Укорочение ТВ отмечалось у 3 больных, удлинение – у 12. В группе Б значения ТВ у больных колебались от 16,3 до 31,8 с, в среднем $22 \pm 4,8$ с. Укорочение ТВ не отмечалось ни у одного больного, удлинение ТВ было у 7 больных.

Значения ПВ в группе А у больных колебались от 8,5 до 17 с, в среднем $10 \pm 2,45$ с. Укорочение ПВ отмечалось у 7 больных, удлинение – у 15 больных. В группе Б значения ПВ у больных колебались от 8,1 до 17,9 с, в среднем $10,9 \pm 2,6$ с. Укорочение ПВ отмечалось у 6 больных, удлинение – у 16.

Значения МНО в группе А у больных колебались от 0,77 до 1,2 с, в среднем

$0,91 \pm 0,1$ с. Снижение МНО отмечалось у 5 больных, увеличение – у 1. В группе Б значения МНО у больных колебались от 0,75 до 1,28 с, в среднем $0,9 \pm 0,1$ с. Снижение МНО отмечалось у 5, увеличение – у 6 больных.

Значения АЧТВ в группе А у больных колебались от 20 до 39,9 с, в среднем $30,2 \pm 4,5$ с. Укорочение АЧТВ отмечалось у 4 больных, удлинение – у 8. В группе Б значения АЧТВ у больных колебались от 24,5 до 48,1 с, в среднем $30,5 \pm 4,4$ с. Укорочение АЧТВ не отмечалось, удлинение – у 4 больных.

Значения ПТИ в группе А колебались от 73 до 181,8%, в среднем $128,6 \pm 27,2\%$. Уменьшение ПТИ отмечалось у 1 больного, увеличение – у 13. В группе Б значения ПТИ у больных колебались от 68 до 396,14%, в среднем $109 \pm 53,2\%$. Уменьшение ПТИ отмечалось у 3 больных, увеличение – у 9.

Средние уровни антитромбина III (АТ III) были в пределах нормы [3, 4] и не различались в обеих группах. В группе А средний уровень АТ III составил $103,5 \pm 21,7\%$ (от 70 до 161,96%), в группе Б – $104 \pm 21,1\%$ (от 82,92 до 134%). При этом более чем у 1/3 больных группы Б и почти у 30% группы А отмечены высокие значения АТ III, превышающие физиологическую норму.

Таблица 1

Показатели коагулограммы в общей группе

Показатель	Норма	Значения		Средняя величина
		min	max	
ТВ, с	16-26	14,5	32,9	$22,5 \pm 4,6$
ПВ, с	9-12,6	8,1	17,9	$10,65 \pm 2,45$
МНО	0,81-1,13	0,75	1,34	$0,9 \pm 0,1$
АЧТВ, с	23,4-35	20	48,1	$30,2 \pm 4,35$
Фибриноген, г/л	2-4	2,22	9,5	$5 \pm 1,3$
ПТИ, %	78-142	59,58	396,14	$116 \pm 40,2$
РФМК	<4	4,5	26	$10 \pm 6,3$
Д-димер	<500	0,34	1184	$230 \pm 355,5$

Таблица 2

Частота тромбоцитопении у пациентов с ТПН в исходе ХГН и в исходе других заболеваний

Группа	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		
	тромбоцитопения <150 $\times 10^9/\text{л}$	норма 150-400 $\times 10^9/\text{л}$	тромбоцитоз >400 $\times 10^9/\text{л}$
А (n=43)	5 (11,6 %)	31 (72,1 %)	7 (16,3 %)
Б (n=41)	4 (9,8 %)	32 (78 %)	5 (12,2 %)

Примечание. $p > 0,004$ (между группами А и Б).

Таблица 3

Рутинные показатели коагулограммы больных на II этапе

Показатель	Группа А	Группа Б	Норма	p
ТВ, с	$23,3 \pm 4,8$	$22 \pm 4,8$	16-26	NS
ПВ, с	$10 \pm 2,45$	$10,9 \pm 2,6$	9-12,6	NS
МНО	$0,91 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	0,81-1,13	NS
АЧТВ, с	$30,2 \pm 4,5$	$30,3 \pm 4,4$	23,4-35	NS
ПТИ, %	$128,6 \pm 27,2$	$109,4 \pm 53,2$	78-142	$p = 0,03$

В группе А большую выраженность активации свертывания крови подтверждают повышенная средняя концентрация фибриногена (в группе Б таковая не отличалась от нормы, средний уровень фибриногена в группе Б $4,07 \pm 1,6$ г/л, в группе А – $5,09 \pm 1,1$ г/л ($p=0,004$)) и большая частота гиперфибриногенемии, выявленная у 2/3 больных этой группы.

Заключение. Таким образом, выраженность анемии у больных с ТПН в исходе ХГН была такой же, как и у леченных ГД более года. Больные обеих групп не различались ($p>0,05$) по уровням креатинина ($865,2 \pm 269$ мкмоль/л в группе А; $812,6 \pm 226$ мг/дл в группе Б).

Тромбозы АВФ при ТПН в исходе ХГН встречались у 7 больных, в исходе других заболеваний почек – у 11 (в исходе диабетической нефропатии при СД 2 типа – 3, гипертонической нефроангиопатии – 3, системных заболеваниях – 1, поликистозе почек – 1, уратной нефропатии 1).

Показатели тромбоцитарного гемостаза в обеих группах были практически одинаковыми (в группе А $276 \pm 103 \times 10^9$ /л, в группе Б – $265 \pm 98 \times 10^9$ /л). Частота тромбоцитопении и тромбоцитоза была небольшой и сравнимой в обеих группах.

Средние значения «рутинных» показателей системы гемостаза (ТВ, ПВ, МНО, АЧТВ, ПТИ) не отклонялись от нормы и были схожими в обеих группах.

В группе А большую выраженность активации свертывания крови подтверждают повышенная средняя

концентрация фибриногена (в группе Б таковая не отличалась от нормы – средний уровень фибриногена в группе Б – $4,07 \pm 1,6$ г/л, в группе А – $5,09 \pm 1,1$ г/л ($p=0,004$)), и большая частота гиперфибриногенемии, выявленная у 2/3 больных этой группы.

Литература

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2012. – 165 с.
2. Barkagan Z.S. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. – M.: Newdiamed, 2012. – 165 p.
3. Бикбов Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг.: отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томила // Нефрология и диализ. – 2015. – №3. С. 3-14.
4. Bikbov B.T. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013: Report to the Russian Register of renal replacement therapy / B.T. Bikbov, N.A. Tomilina // Nephrology and Dialysis. – 2015. – №3. – p. 3-14.
5. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 140 с.
6. Vorobyov P.A. Actual hemostasis / P.A. Vorobyov. – M.: Newdiamed, 2004. – 140 p.
7. Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, С.А. Шапошников. – М.: Практическая медицина, 2015. – 333 с.
8. Zabolotskikh I.B. Diagnostics and correction of disorders of the hemostatic system / I.B. Zabolotskikh, S.V. Sinkov, S.A. Shaposhnikov. – M.: The practice of medicine, 2015. – 333 p.
9. Ильин А.П. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью / А.П. Ильин, В.Ф. Богоявленский. – Казань: Казань-печать, 2011. – 56 с.

Ilyin A.P. Thrombophilia in hemodialysis patients with chronic renal failure / A.P. Ilyin, V.F. Bogojavlenskij. – Kazan: Kazan-pechat', 2011. – 56 p.

6. Козлов А.А. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов. – М.: Литтерра, 2011. – 136 с.

Kozlov A.A. Laboratory diagnosis of hemostasis / A.A. Kozlov. – M.: Litterra, 2011. – 136 p.

7. Момот А.П. Патология гемостаза / А.П. Момот. – СПб.: Экспресс, 2012. – 210 с.

Momot A.P. Pathology of hemostasis / A.P. Momot. – SPb.: Express, 2012. – 210 p.

8. Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А.И. 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2015. – 216 с.

Manual Hematology / E.D. Vorobyov. – M.: Nyudiamed, 2015. – 216 p.

9. Суслов В.П. Оценка риска тромбозов у больных хронической почечной недостаточностью на этапе диализной терапии / В.П. Суслов // Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты. – М., 2008. – С.56-57.

Suslov V.P. Assessment of risk of thrombosis in patients with chronic renal failure on dialysis stage / V.P. Suslov // Cytometry in medicine and biology: fundamental and applied aspects. – M., 2008. – Pp.56-57.

10. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] – СПб.: «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2012. – 54 с.

Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches: national guidelines / A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravov [et al.] – SPb.: «Publisher «Levsha. Saint Petersburg», – 2012. – 54 p.

11. Гафтер У. Плотность тромбоцитов и тромбопоэтическая активность у пациентов с хронической почечной недостаточностью / У. Гафтер, Н. Бесслер, Т. Малахи // Nephron. – 2012. – № 45: pp 207-210.

М.Л. Ханзадян, Т.А. Демура, Н.И. Дуглас

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ

УДК 618.15-007.44

Обследованы женщины с пролапсом гениталий (ПГ) в возрасте от 35 до 65 лет после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища. Наибольшую выраженность тканевой дегенерации отмечали у женщин с ПГ за счет повышенных уровней MMP1 и MMP2; содержание TIMP-1 у них было наименьшим. Установлено, что среди полиморфизмов MMP3 с риском развития ПГ ассоциировался гомозиготный вариант 5A5A, повышающий экспрессию данного гена, что доказывало его избыточное влияние на разрушение коллагена I типа или снижение биодegradирующей способности.

Низкая частота аллеля CC гена MMP2 (735C>T) у больных ПГ давала основание рассматривать его как маркер препятствия тканевой биодegradации соединительного остова органов малого таза. Мутантный аллель СТ варианта rs 2277698 гена TIMP-2 встречался чаще у женщин с несостоятельностью тазового дна, однако без статистически значимых отличий. Снижение накопления TIMP-1 на фоне высокой экспрессии металлопротеиназ детализирует патофизиологию нарушений при тазовой дисфункции.

Ключевые слова: пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, коллаген, внеклеточный матрикс, матриксные протеиназы, тканевые ингибиторы матриксных протеиназ, генетические полиморфизмы.

The study included women with pelvic organ prolapse (POP) in the age from 35 to 65 years after hysterectomy by vaginal access in connection with complete and incomplete uterine prolapse and vaginal walls. The greatest expression of tissue degradation we observed in

ХАНЗАДЯН Марина Лаертовна – к.м.н., доцент Российского университета дружбы народов, khmala@rambler.ru; **ДЕМУРА Татьяна Александровна** – д.м.н., проф. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, demura-t@yandex.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@yandex.ru.