© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-003.4-06:61-008.64-036.12

*С.Х.Аль-Шукри, В.Н.Ткачук, Е.Т.Голощапов*

# СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗ ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*S.Kh.Al-Shukri, V.N.Tkachuk, E.T.Goloshchapov*

# THE HEMOSTASIS SYSTEM AND FIBRINOLYSIS IN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE COMPLICATED BY CHRONIC RENAL FAILURE

Клиника урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

При поликистозе почек часты почечные кроветечения, гематурия, причина которых в нарушении динамической функции тромбоцитов, как следствие дегенерации почечной паренхимы и связанной с ней ХПН. Предлагается в комплексе лечебных мер при гематурии у больных с нефрополикистозом использовать средства, активизирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, усиливающие ретракцию кровяного сгустка, при этом следует полностью исключить дезагреганты и фибринолитики.

**Ключевые слова:** поликистоз почек, хроническая почечная недостаточность, гемостаз, фибринолиз.

ABTRACT

Polycystosis of the kidney is often accompanied by renal hemorrhage, hematuria caused by disturbance of the dynamic function of thrombocytes resulting from degeneration of the kidney parenchyma and chronic renal failure associated with it. The authors propose to include in the complex of medical measures for hematuria in patients with nephropolycystosis the medicines activating adhesion and aggregation of thrombocytes intensifying retraction of the blood clot while desaggregating substances and fibrinolytics should be completely excluded.

**Key words:** kidney polycystosis, chronic renal failure, hemostasis, fibrinolysis.

## ВВЕДЕНИЕ

Часто первым проявлением нефрополикистоза является гематурия, повторяющаяся периодически на протяжении всей жизни больных. У части больных почечное кровотечение может явиться даже причиной нефрэктомии [2]. Предрасполагающим моментом к возникновению почечной геморрагии у больных с поликистозом почек является как гипертония [10], так и системные нарушения свертывания крови на фоне хронической почечной недостаточности [1, 3, 11].

О влиянии ХПН на гемокоагуляцию писали многие авторы [2, 5, 6, 9, 12]. Н.А.Лопаткин и соавт. [5] отметили разнонаправленность параметров гемокоагуляции по мере усугубления ХПН. Геморрагические осложнения являются ведущими у больных с нефрополикистозом с III и IV стадиями ХПН по классификации Н.А.Лопаткина [4], они отмечаются в виде гематурии, подкожных и внутренних кровоизлияний, кровоточивости слизистых оболочек, маточных кровотечений. У большинства пациентов с нефрополикистозом выявляется анемия, которая является следствием как сниженного эритропоэза при ХПН, так и рецидивирующей интенсивной гематурии в связи с нарушениями гемостаза.

Изучению системы гемостаза при поликистозе почек не уделено должного внимания. Характер коагулопатий при нефрополикистозе мало изучен, поэтому и терапия, направленная на остановку почечного кровотечения у больных, осуществляется без должного патогенетического обоснования.

Больные с поликистозом почек являются уникальным объектом для изучения влияния ткани почек на систему гемостаза в связи с непременной двусторонностью патологического процесса, необратимостью явлений ХПН и выраженной схожестью клинического течения заболеваний у разных пациентов [2, 7—9].

Учитывая научный и практический интерес к проблеме коррекции нарушений в системе гемостаза при нефрополикистозе, существует необходимость комплексного анализа ее состояния с учетом степени выраженности ХПН.

Динамика показателей состояния системы гемостаза при нарастании явлений недостаточности почек у больных с нефрополикистозом может быть характерной и для других урологических заболеваний, осложняющихся ХПН [9, 10]. Это представляет возможность, с определенной степенью абстракции, использовать установленную закономерность для прогнозирования направленности и оценки скорости нарастания хронической почечной недостаточности.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Комплексная оценка состояния системы гемостаза была произведена у 28 больных с нефрополикистозом, среди обследованных преобладали женщины — 22 (78,5%), мужчин было 6 (21,5%).

Обследованные больные имели различные стадии ХПН, у 5 (17,8%) больных была латентная стадия ХПН, у 7 (25,0%) — компенсированная, 12 (42,9%) больных с нефрополикистозом обследованы в интермиттирующей и 4 (14,3%) — в терминальной стадиях ХПН. Средний уровень креатинина составил 0,29±0,12 ммоль/л. Больные с поликистозом были обследованы при латентной фазе хронического пиелонефрита. Из сопутствующих заболеваний у 3 (10,7%) больных были почечные камни, которые располагались в чашечках и не нарушали оттока мочи, у 5 (17,8%) пациентов имелись анамнестические данные о язвенной болезни желудка. Для контроля обследованы 30 доноров обоего пола.

Наблюдаемые нами больные подвергались клиническим, лабораторным, эндоскопическим, радиологическим и рентгенологическим методам исследования, которые позволяли на современном уровне дать морфофункциональную характеристику почек. Специальные исследования включали изучение системы гемостаза с учетом отдельных его звеньев: тромбоцитарного, гемокоагуляционного и сосудистого, у всех больных определяли фибринолитическую активность крови и мочи, анализировали состояние антикоагулянтной активности мочи.

Состояние тромбоцитарного гемостаза изучено с учетом числа тромбоцитов, определяемого по методу А.П.Власовой, адгезивности тромбоцитов на стекловолокне — по Т.А.Одесской, агрегацию тромбоцитов исследовали по методу Born на агрегометре «БИАН АТ-1» с АДФ $10^{-5}$ фирмы «Реанал». Для косвенного определения динамической функции тромбоцитов и способности их к участию в тромбообразовании осуществляли двойное тромбоэластографирование плазмы, бедной и богатой тромбоцитами с вычислением коэффициента ($К_{тэг}$) с обратно пропорциональной зависимостью по методу О.В.Епимаховой и А.В.Сумарокова. Гемокоагуляционное звено системы гемостаза оценивали по коагулограмме, содержащей 10 тестов, и тромбоэластограмме, записываемой на аппарате «Тромб-2», с показателей которой получали 6 параметров.

В коагулограмму включены следующие показатели: 1) время свертывания крови (ВСК) по Ли-Уайту; 2) время рекальцификации (ВР) по Бердергофу и Рокка; 3) протромбиновый индекс (ПИ) по методу Квика в модификации В.Н.Туголукова; 4) толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) по методу Зигга; 5) ретракция кровяного сгустка (РКС) по методу Б.И.Кузника и М.А.Котовщиковой; 6) тромбиновое время (ТВ) по Сирмаи; 7) свободный гепарин (СГ) по методу Сирмаи; 8) концентрация фибриногена (ФГ) по Р.А.Рутберг; 9) антитромбин-III (АТ-III) по методу Conard; 10) фибринолитическая активность крови (ФАК) по М.А.Котовщиковой и Б.И.Кузнику. Состояние сосудистого звена системы гемостаза и микроциркуляции исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии. Для оценки состояния микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы использовали принцип изучения по трем направлениям: 1) периваскулярные изменения; 2) изменения сосудов; 3) внутрисосудистые изменения (Л.Т.Малая). Количественную оценку нарушений микроциркуляции проводили с помощью конъюнктивального индекса по схеме, за основу которой принята система балльной оценки критериев В.С.Волкова и соавт. Вычисляли периваскулярный ($КИ_1$), сосудистый ($КИ_2$), внутрисосудистый ($КИ_3$) и общий ($КИ_0$) конъюнктивальные индексы. Изучали антикоагулянтную и фибринолитическую активность мочи. Фибринолитическую активность мочи (ФАМ) определяли по оригинальноу методу Е.Т.Голощапова (1986), основанному на гравиметрической характеристике фибринового сгустка, полученного из плазмы исследуемого до- и после его термостатирования в аутомоче. Антикоагулянтную активность мочи (ААМ) определяли собственным методом Е.Т.Голощапова (1987), основанным на последовательной записи тромбоэластограмм плазмы исследуемого с физиологическим раствором и аутомочой с последующим сравнением полученных площадей тромбоэластограмм за одинаковое время и вычислением индекса ААМ. Для подтверждения достоверности полученных данных весь материал подвергнут математической обработке. Вычисляли среднюю арифметическую величину изучаемого показателя ($\bar{X}$), среднеквадратическое отклонение (S), среднюю ошибку средней (m), коэффициент вариаций (V), парную корреляцию (r), множественную корреляцию (R), эксцесс, асимметрию,

дисперсию, значение F-критерия Фишера, частный коэффициент корреляции.

Наряду с традиционными статистическими методами обработки медицинских наблюдений, которые часто не учитывают специфику каждого конкретного случая, использованы способы оценки ареала разброса значений функций на двойных диаграммах. Кривые, ограничивающие область существования показателей на диаграммах, служат не только математической характеристикой самого ареала, но и позволяют выявлять различные, ранее проанализированные патологические состояния.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл.1 представлена сравнительная характеристика основных показателей системы гемостаза у больных с поликистозом почек и лиц контрольной группы. При сравнении показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у больных с нефрополикистозом и лиц контрольной группы, отмечены некоторые существенные отклонения. Так, значительно было укорочено время рекальцификации (ВР) ($p<0,01$), вдвое увеличена концентрация фибриногена ($p<0,001$), при этом укорочено тромбиновое время (ТВ) ($p<0,001$), что указывает на усиление активности гемокоагуляционного звена системы гемостаза. У больных с поликистозом почек было значительно снижено содержание антитромбина-III (АТ-III) и фибринолитической активности крови (ФАК), в связи с чем была повышена вероятность внутрисосудистого тромбообразования. Наряду с этим у больных с поликистозом оказалась существенно сниженной ($p<0,001$) ретракция кровяного сгустка и значительно ($p<0,001$) нарушены адгезия и агрегация тромбоцитов. Представленные сведения позволяют заключить, что состояние первичного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с нефрополикистозом снижено, а гемокоагуляционное звено имеет усиленную активность. Следовательно, повышенная кровоточивость при нефрополикистозе обусловлена нарушением динамической функции тромбоцитов и требует патогенетически направленной терапии.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика основных показателей системы гемостаза у больных с нефрополикистозом и здоровых лиц ($\bar{X}\pm m$)**

| Показатели системы гемостаза | Больные с нефрополикистозом, n = 28 | Здоровые лица, n = 30 | p |
|---|---|---|---|
| Время свертывания крови, с | 491,6±26,1 | 491,0±18,3 | >0,05 |
| Время рекальцификации, с | 91,0±4,2 | 110,2±5,2 | <0,01 |
| Протромбиновый индекс, % | 69,7±2,3 | 96,1±1,7 | <0,01 |
| Фибриноген, г/л | 5,62±0,31 | 2,79±0,11 | <0,001 |
| Свободный гепарин, с | 12,0±2,2 | 12,8±0,7 | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 19,0±2,3 | 30,1±1,2 | <0,01 |
| Антитромбин-III, % | 64,8±2,8 | 92,5±3,9 | <0,001 |
| Число тромбоцитов, $10^9$/л | 250,6±31,1 | 235,3±15,8 | >0,05 |
| Ретракция кровяного сгустка, % | 42,2±0,7 | 66,1±0,8 | <0,001 |
| Адгезия тромбоцитов на с/в, % | 14,7±1,8 | 31,4±1,7 | <0,001 |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ $10^{-5}$ | 39,3±3,1 | 56,1±1,9 | <0,001 |
| Индекс коагуляции | 0,40±0,02 | 0,27±0,01 | <0,001 |
| Фибринолитическая активность крови, % | 5,84±0,81 | 12,7±0,9 | <0,001 |
| Конъюнктивальный индекс, $КИ_0$ | 5,63±0,40 | 3,27±0,23 | <0,001 |

Проанализирована взаимосвязь состояния системы гемостаза у больных с нефрополикистозом со степенью выраженности ХПН. В табл. 2 рассмотрено влияние ХПН на коагуляционное звено системы гемостаза, при этом использованы показатели тромбоэластограммы (ТЭГ). Из показателей табл. 2 следует, что при нарастании ХПН у больных с нефрополикистозом отмечается укорочение времени реакции «r». Так, если при латентной стадии ХПН этот показатель был равен 688,3±19,9 с, то при компенсированной — 528,6±21,7 с ($p<0,05$), а у больных с интермиттирующей — 477,7±16,0 с ($p<0,001$) и с терминальной — 418,8±27,1 с)$p<0,01$).

Время образования сгустка «k», равное в контрольной группе 295,4±8,8 с, при латентной стадии ХПН составило 273,8±8,0 ($p>0,05$), у больных с компенсированной стадией — 209,5±10,6 с ($p<0,05$), при интермиттирующей стадии — 105,7±9,3 с ($p<0,001$) и при терминальной стадии ХПН — 201,4±7,6 с ($p<0,001$).

В соответствии со стадиями ХПН максимальная амплитуда ТЭГ — «ma» — составила 50,6±2,7, 54,4±3,7, 58,1±2,2 и 41,1±3,0 мм.

По мере нарастания ХПН у больных с нефрополикистозом отмечалось увеличение концентрации фибриногена. Если в контрольной группе уровень фибриногена составил 2,79±0,11 г/л, то у больных с латентной стадией ХПН — 4,19±0,21 г/л ($p<0,001$), с компенсированной — 5,48±0,17 г/л ($p<0,001$), с интермиттирующей — 6,17±0,22 г/л ($p<0,001$), что позволяет сделать вывод о нарастании гиперкоагуляции.

Известно, что при нефрополикистозе некоторые авторы [3, 11] выявляли нару-

Таблица 2

**Коагуляционное звено гемостаза у больных с поликистозом почек при различных стадиях ХПН**

| Группы сравнения | Общие показатели | | Тромбоэластограмма | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Число «n» | Статистические показатели | Время реакции «r», с | Время образования сгустка «k», с | Максимальная амплитуда, «ma» | Уровень фибриногена, г/л |
| Контрольная | 30 | $\bar{X}$±m | 693,5±17,9 | 295,4±8,8 | 45,4±1,9 | 2,79±0,11 |
| Латентная ХПН | 5 | $\bar{X}$±m | 688,3+19,9 | 273,8±8,0 | 50,6±2,7 | 4,19±0,21 |
| | | $p_1$ | >0,05 | >0,05 | >0,5 | <0,1 |
| Компенсированная ХПН | 7 | $\bar{X}$±m | 528,6±21,7 | 209,5±10,6 | 54,4±3,7 | 5,48±0,17 |
| | | $p_1$ | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,00 |
| | | $p_2$ | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,01 |
| Интермиттирующая ХПН | 12 | $\bar{X}$±m | 477,7±16,0 | 105,7±9,3 | 58,1±2,2 | 6,11±0,22 |
| | | $p_1$ | <0,001 | <0,001 | <0,00 | <0,001 |
| | | $p_2$ | <0,001 | <0,001 | <0,05 | <0,001 |
| | | $p_3$ | <0,05 | <0,01 | >0,05 | <0,05 |
| Терминальная ХПН | 4 | $\bar{X}$±m | 418,8±27,1 | 201,4±7,6 | 41,1±3,0 | 6,17±0,30 |
| | | $p_1$ | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,01 |
| | | $p_2$ | <0,001 | <0,05 | <0,05 | <0,01 |
| | | $p_3$ | <0,01 | >0,1 | <0,02 | <0,02 |
| | | $p_4$ | >0,05 | <0,05 | <0,01 | >0,05 |

Примечание. $p_1$ — различие с контрольной группой; $p_2$ — различие с группой больных, имеющих латентную стадию ХПН; $p_3$ — различие с показателями больных с компенсированной ХПН; $p_4$ — различие с показателями интермиттирующей стадии ХПН.

шение динамической функции тромбоцитов, однако вопрос о сочетании стадии ХПН с изменением числа, адгезии и агрегации тромбоцитов не нашел отражения в литературе. В табл. 3 приведены данные о состоянии тромбоцитарного гемостаза у больных с нефрополикистозом в зависимости от стадии ХПН.

Число тромбоцитов у больных с нефрополикистозом с латентной стадией ХПН было ниже контрольного уровня ($p<0,001$) и сочеталось с незначительным увеличением времени длительности кровотечения ($p>0,05$) несмотря на то, что адгезия тромбоцитов была существенно снижена и составляла 17,6±0,9% ($p<0,01$), а агрегация — 46,7±2,2% ($p<0,01$). При компенсированной стадии ХПН не было отмечено изменения числа тромбоцитов ($p>0,05$), длительности кровотечения ($p>0,05$) и агрегации тромбоцитов ($p>0,05$), однако, адгезия тромбоцитов была значительно снижена ($p<0,001$) и составляла 16,5±2,8%.

Длительность кровотечения у больных с нефрополикистозом оказалась усиленной при интермиттирующей и терминальной стадиях ХПН, она была равной, соответственно, 240,0±12,7 и 263,7±14,5 с ($p<0,05$).

Наибольшие отклонения в состоянии динамической функции тромбоцитов имели место

Таблица 3

**Показатели тромбоцитарного гемостаза у больных с поликистозом почек на фоне хронической почечной недостаточности**

| Группы обследованных | Число обследованных, n | Статистические показатели | Число тромбоцитов, $10^9$/л | Длительность кровотечения, с | Адгезия на с/в, % | Агрегация с АДФ $10^{-5}$, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Контрольная | 30 | $\bar{X}$±m | 235,0±15,8 | 185,7±11,1 | 31,4±1,7 | 56,1±1,9 |
| Стадия ХПН у больных поликистозом почек: | | | | | | |
| латентная | | $\bar{X}$±m | 186,6±12,7 | 201,3±9,8 | 17,6±0,9 | 46,7±2,2 |
| | | $p_1$ | <0,001 | >0,05 | <0,01 | <0,001 |
| компенсированная | 7 | $\bar{X}$±m | 244,0±9,3 | 196,6±10,7 | 16,5±2,8 | 50,8+1,7 |
| | | $p_1$ | >0,05 | >0,05 | <0,001 | >0,05 |
| | | $p_2$ | <0,01 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| интермиттирующая | 12 | $\bar{X}$±m | 263,1±11,1 | 240,0±12,4 | 13,6±1,7 | 32,8±1,3 |
| | | $p_1$ | >0,05 | <0,05 | <0,001 | <0,001 |
| | | $p_2$ | <0,01 | <0,05 | <0,05 | <0,001 |
| | | $p_3$ | >0,05 | <0,01 | >0,05 | <0,001 |
| терминальная | 4 | $\bar{X}$±m | 304,9±19,2 | 263,7±14,5 | 11,2±0,5 | 29,3±1,6 |
| | | $p_1$ | <0,01 | <0,05 | <0,01 | <0,001 |
| | | $p_2$ | <0,001 | <0,001 | <0,05 | <0,001 |
| | | $p_3$ | <0,05 | <0,001 | <0,05 | <0,001 |
| | | $p_4$ | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

при интермиттирующей и терминальной стадиях ХПН, адгезия в этих группах была, соответственно, 13,6±1,7 ($p<0,001$) и 1,2±0,5% ($p<0,001$), а агрегация — 32,8±1,3 ($p<0,001$) и 29,3±1,6% ($p<0,001$).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленного следует, что повышенная кровоточивость, возникающая при поликистозе почек, осложненном интермиттирующей и терминальной стадиями ХПН, обусловлена нарушением динамической функции тромбоцитов на фоне значительного усиления гемокоагуляции. Общепринятая гемостатическая терапия, заключающаяся в назначении больным средств, влияющих на ускорение фибринообразования, у больных с поликистозом почек не оправдана, кроме этого, прокоагулянтные средства увеличивают у них вероятность внутрисосудистого тромбообразования и могут стать причиной ДВС-синдрома и тромбоэмболии легочной артерии.

Способы коррекции нарушенной динамической функции тромбоцитов у больных с поликистозом почек должны сводиться к повышению их энергетических ресурсов и усилению обменных процессов, поэтому в комплексе лечебных мероприятий, проводимых с гемостатической целью, используются ангиопротекторы, АТФ и тромбоцитарные препараты крови.

Для профилактики гемокоагуляционных осложнений, проявляющихся повышенной кровоточивостью, в комплексе лечения больных с поликистозом почек следует исключить средства, действующие как антиагреганты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что имеющаяся у больных с поликистозом почек хроническая почечная недостаточность оказывает существенное влияние на гемостаз, нарушение которого характеризуется снижением динамической функции тромбоцитов и усилением гемокоагуляции.

Для коррекции нарушений в системе гемостаза у больных с нефрополикистозом следует использовать ангиопротекторы, АТФ и тромбоцитарные препараты крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреенко Г.В., Панченко В.М., Подорольская Л.В. Фибринолитическая активность мочи и показатели гемокоагуляции при гломеруло- и пиелонефрите // Казанск. мед. журн.—1976.—№ 5.—С. 431—434.

2. Джавад-заде М.Д. Поликистоз почек.—М.: Медицина, 1964.—256 с.

3. Зорина С.С. Роль коагулопатии в патогенезе гломерулонефрита и пиелонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Владивосток, 1979.—20 с.

4. Лопаткин Н.А. Хроническая почечная недостаточность при урологических заболеваниях // Тез. докл. 1-го Всес. съезда урологов.—М., 1972.—С. 3—10.

5. Лопаткин Н.А., Румянцев В.Б., Букаев Ю.Н., Голованов С.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при урологических заболеваниях // Урол. и нефрол.—1997.—№ 3.—С. 3—8.

6. Пытель А.Я. Клинические варианты течения поликистоза почек // Урол. и нефрол.—1976.—№ 1.—С. 3—8.

7. Савченко Н.Е., Кравцова Г.И., Лазюк Г.И. Наиболее частые причины врожденных пороков мочеполовой системы и основные методы их выявления // Урол. и нефрол.—1972.—№ 3.—С. 10—15.

8. Трапезникова М.Ф., Бухаркин Б.В. Роль аномалий почек в возникновении урологических заболеваний // Урол. и нефрол.—1979.—№ 5.—С. 5—9.

9. Amend W.J.C., Cochrum K.C., Belzer F.O. Transplantation in end-stage polycystic kidney disease // Dialys. Transplant.—1976.—Vol. 5, № 6.—P. 66—67.

10. Hansson L., Karlander L.E., Lindgren W. et al. Hypertension in polycystic kidney disease // Scand. J. Urol. Nephrol.—1974.—Vol. 8, № 3.—P. 203—205.

11. Panicucci F., Sagripanti A., Vispi M. et al. Comprehensive study of hemostasis in nephrotic syndrome // Nephron.—1983.—Vol. 33, № 1.—P. 9—13.

12. Stapleton F.B., Magill H.L., Kelly D.R. Infantile polycystic kidney disease // Urol. Radiol.—1983.—Vol. 5, № 5.—P. 89—94.

Поступила в редакцию 15.09.98 г.