

© Н.В.Сократов, 2004
УДК 616.61-002.001.5-08:612.115.08

Н.В.Сократов

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА ПОЧЕК ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРИТА

N.V. Sokratov

STATE OF LOCAL HEMOSTASIS IN COMPLEX TREATMENT OF EXPERIMENTAL NEPHRITIS

Научно-учебный центр проблем жизнедеятельности человека РАН, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явилось изучение локальной системы гемостаза почек при комплексном лечении экспериментального Мазуги-нефрита. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Пробы крови у 50 кроликов получали под этиминаловым наркозом из почечной артерии и почечной вены до и после назначения комплекса препаратов (плазма с высоким содержанием антитромбина-III (АТ-III), фентоламин, продектин) и изучали влияние плазмы и мочи животных на ряд показателей коагулограммы, включающей 19 тестов, определяющих состояние свертывающего и противосвертывающего потенциалов локального сосудистого бассейна почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Плазма с высоким содержанием АТ-III, фентоламин и продектин оказывают положительный терапевтический эффект, снижая формирование в сосудистом русле почек протромбиназы, увеличивая содержание в нем антикоагулянтов, ферментативных и неферментативных фибринолитических соединений. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Патогенетически обоснована терапия экспериментального нефрита плазмой с АТ-III, как важнейшего цитопротектора, ингибирующего C_3 компонент комплемента, фентоламином – блокатором альфа-адренорецепторов и продектином – ингибитором калликреина.

Ключевые слова: почки, Мазуги-нефрит, гемостаз, антитромбин-III, фентоламин, продектин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the local system of kidney hemostasis in complex treatment of experimental Mazugi-nephritis. **MATERIAL AND METHODS.** Blood tests were taken from the renal artery and renal vein of 50 rabbits narcotized with ethaminal before and after administration of a complex of drugs (plasma with high content of AT-III, phentolamine, prodectine). Effects of plasma and urine of the animals on a number of indices of coagulogram were studied which included 19 tests determining the state of the coagulating and anticoagulating potentials of the local vascular basin of the kidneys. **RESULTS.** Plasma with high content of AT-III, phentolamine and prodectin have a positive therapeutic effect reducing the formation in the vascular bed of the kidneys of prothrombinase, elevating the content of anticoagulants, enzymatic and non-enzymatic fibrinolytic compounds. **CONCLUSION.** Treatment of experimental nephritis with plasma with AT-III as the most important cytoprotector inhibiting C_3 complement component, with phentolamine as a blocker of alpha-adrenoreceptors and prodectine as a kallikrein inhibitor is substantiated pathogenetically.

Key words: kidneys, Mazugi-nephritis, hemostasis, antithrombin-III, phentolamine, prodectine.

ВВЕДЕНИЕ

Более 50 лет клиницистами для лечения гломерулонефрита применяются иммунодепрессанты и кортикостероиды, которые, как известно, у многих больных малоэффективны [1, 2]. Эти факты указывают на то, что иммунологические механизмы, вызывающие повреждение почек, являются лишь одним из звеньев сложной патогенетической цепи в развитии нефрита. Несомненно, что важное значение в генезе этого заболевания имеют патогенетические механизмы, меняющие стационарные уровни системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК).

Впервые обнаружив при Мазуги-нефрите отложения фибрина в клубочках почек, исследователи сделали попытку предотвратить свертывание в гломерулярном аппарате [3]. Внутривенное введение

кроликам варфарина предупреждало набухание и пролиферацию эндотелиальных клеток. В дальнейшем показано, что гепарин не уменьшает фибринообразования в почках, но улучшает гистологическую картину заболевания. Ряд авторов полагают, что гепарин и плазмин способствуют обратному развитию Мазуги-нефрита [6–8].

Показано, что мозаичность системы РАСК в сосудах почек (при их воспалении) и общем кровотоке сохраняется, но меняются гемостатические уровни [9]. Это позволяет полагать, что регулирующее воздействие препаратов на общий и локальный гемостаз различно. В связи с этим возникает необходимость более глубокого изучения регуляторов локальной системы гемостаза при патологии почек.

В терапии нефритов необходимо учитывать все звенья патогенетических механизмов, меняющих

уровень системы РАСК. Как показали исследования, воздействие только на один из механизмов не всегда приводит к желаемому результату. Так, выключение (гидрокортизоном) патологического влияния на почки иммунологического фактора не дает желаемого терапевтического эффекта. Это обусловлено тем, что гидрокортизон активно воздействует на локальный гемостаз, ускоряя свертываемость крови [10]. То же самое относится к гепарину, плазмину и другим препаратам, применяемым с лечебной целью. Наряду с понижением коагулирующего потенциала они могут при определенных условиях потенцировать тромбогенез [11, 12] и снижать без того низкий уровень ферментативного и неферментативного фибринолиза, т.е. вызывать тромбогеморрагические отложения [13, 14].

Учитывая то, что фармакологическое действие этих веществ различно и они влияют лишь на отдельные патогенетические механизмы, можно ожидать положительное терапевтическое влияние лечебных средств при их комплексном применении. По всей вероятности, при сочетанном назначении данные препараты будут способствовать выключению не только отдельных звеньев, но и всей патогенетической цепи, приводящей к изменению системы РАСК при заболеваниях почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальный модуль представлен 4 сериями опытов на 50 кроликах обоего пола (по 10 в каждой серии и 20 животных в контроле) с массой тела от 2,0 до 3,7 кг. У животных вызывали экспериментальный Мазуги-нефрит [14], позволяющий выделить острую (через 10 дней) и хроническую (через 40 дней) фазу воспаления почек. Животным под этиминаловым наркозом (40 мг/кг) проводилась срединная лапаротомия и силиконизированными шприцами набиралась кровь из почечной артерии и почечной вены (контрольная серия). Из каждого сосуда получали по 5 мл крови, что составляет менее 3% общего количества ее у кролика. После чего животным в острой фазе воспаления почек назначалось лечение комплексом препаратов: плазмой (1,2 мл/кг внутривенно) с высоким содержанием антитромбина-III (АТ-III), полученной по специальной методике [15, 16], блокатором альфа-адренорецепторов – фентоламином метаносульфатом (1% раствор, 10 мг/кг внутривенно), ингибитором калликреина – продектином (15 мг/кг из расчета среднетерапевтической дозы, внутривенно).

После лечения животных (в течение 5 и 10 дней) также набиралась кровь из почечных сосудов (артерии и вены) на 6-й и 11-й дни после вве-

дения кроликам препаратов, и изучали ее влияние на ряд показателей коагулограммы, включающей 19 тестов: силиконовое и кефалиновое время плазмы, индекс диапазона контактной активации – ИДКА, парциальное тромбопластиновое время – ПТВ (кефалиновое время плазмы), активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ (каолин-кефалиновое время плазмы), активность калликреина в плазме, содержание C_3 компонента комплемента в сыворотке, концентрацию фибриногена, продукты деградации фибриногена / фибрина – ПДФ в крови и моче, тромбиновое время плазмы, активность антитромбина – III (АТ-III) в сыворотке и моче животных [16-18], а также фибринолиз цельной крови и эуглобулинов плазмы, суммарную фибринолитическую активность – СФА, суммарную неферментативную фибринолитическую активность – СНФА, фибринолитическую активность комплексных соединений гепарина с фибриногеном – ФГ, адреналином – АДГ, плазминогеном и плазмином – ПГ+ППГ на нестабилизированных пластинах фибрина [19, 20]. Для исследования коагулянтного потенциала мочи к субстратной плазме в пробирку вместо 0,1 мл физраствора вносили 0,1 мл мочи здоровых (контроль) и больных кроликов (опыт). Пробы мочи животных набирали силиконизированными шприцами из мочевого пузыря. Полученные результаты заносились в базу данных компьютера Pentium – IV и обрабатывались с помощью статистической программы «Excel – XP».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что пятидневная комплексная терапия снижает коагулирующие потенции крови (табл. 1). Наиболее выражены эти эффекты в крови, оттекающей от почек, где силиконовое время удлиняется на 31,6%, а каолиновое – на 39,3%. Несколько снижается ИДКА. Кефалиновое время замедляется на 26,6% в отличие от такового показателя у животных до лечения. Эти факты говорят о том, что лечение комплексом препаратов приводит к снижению активности протромбиназообразующих факторов, особенно в сосудистом русле почек. Уменьшается активность факторов – участников внутреннего пути, а также внешнего пути формирования протромбиназы. Последнее заключение следует из того факта, что скорость перехода протромбина в тромбин после лечения существенно тормозится.

Комплексное лечение Мазуги-нефрита в течение десяти дней меняет коагулябельность крови более значимо (табл. 2).

Понижается ИДКА, кефалиновое время тормо-

Таблица 1

Влияние комплексного лечения в течение пяти дней на прокоагулянтную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови животных при остром нефрите

Наименование тестов	Статистические показатели	Мазуги-нефрит			
		до лечения		после лечения	
		почечная артерия	почечная вена	почечная артерия	почечная вена
Силиконовое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	183,0 $\pm$ 15,1	153,0 $\pm$ 11,0	224,3 $\pm$ 3,2 < 0,002	201,3 $\pm$ 3,2 < 0,01
Каолиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	65,8 $\pm$ 4,0	52,2 $\pm$ 3,0	76,0 $\pm$ 0,7 < 0,002	72,7 $\pm$ 0,6 < 0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P	62,0 $\pm$ 2,0	62,7 $\pm$ 2,6	59,2 $\pm$ 6,6 > 0,5	63,8 $\pm$ 0,7 > 0,5
Кефалиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	48,7 $\pm$ 1,9	38,7 $\pm$ 1,9	57,0 $\pm$ 1,9 < 0,01	49,0 $\pm$ 1,9 < 0,01
Протромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	25,6 $\pm$ 1,6	19,2 $\pm$ 1,4	16,6 $\pm$ 1,5 < 0,001	21,7 $\pm$ 0,6 < 0,25
Калликреин (ед/мл)	$\bar{X} \pm m$ P	22,7 $\pm$ 1,1	31,7 $\pm$ 1,2	16,6 $\pm$ 1,5 < 0,01	28,6 $\pm$ 1,5 > 0,1
C ₃ компонент комплемента (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,5 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,6	12,4 $\pm$ 0,9 < 0,002	9,4 $\pm$ 0,9 < 0,001
Фибриноген (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	392,8 $\pm$ 9,1	359,2 $\pm$ 1,4	382,2 $\pm$ 3,4 > 0,25	336,2 $\pm$ 3,8 > 0,5
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	6,6 $\pm$ 0,6	16,5 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,5 < 0,01	18,9 $\pm$ 0,5 < 0,02
Тромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	38,5 $\pm$ 1,3	46,3 $\pm$ 1,7	70,4 $\pm$ 7,9 < 0,001	56,0 $\pm$ 1,0 < 0,001
Время гепарина плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	14,7 $\pm$ 0,8	20,5 $\pm$ 1,0	18,9 $\pm$ 0,9 > 0,5	27,0 $\pm$ 0,9 < 0,002
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$ P	70,9 $\pm$ 3,2	55,3 $\pm$ 2,9	69,8 $\pm$ 1,0 > 0,5	64,8 $\pm$ 1,0 < 0,02
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$ P	171,7 $\pm$ 4,1	161,6 $\pm$ 4,2	138,8 $\pm$ 2,1 < 0,001	153,8 $\pm$ 2,0 > 0,1
Фибринолиз цельной крови (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,7 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,4	10,0 $\pm$ 1,2 > 0,25	7,0 $\pm$ 0,4 > 0,5
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	127,4 $\pm$ 2,9	139,4 $\pm$ 2,9	158,4 $\pm$ 1,8 < 0,001	147,4 $\pm$ 2,7 > 0,25
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	107,0 $\pm$ 2,3	126,9 $\pm$ 2,2	145,4 $\pm$ 1,5 < 0,001	133,4 $\pm$ 1,4 < 0,05
Фибринолитическая активность комплексов гепарина (мм ²):					
Фибриноген-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	47,9 $\pm$ 1,8	61,9 $\pm$ 2,2	52,9 $\pm$ 6,4 > 0,5	60,6 $\pm$ 7,9 > 0,5
Адреналин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	52,9 $\pm$ 1,7	45,2 $\pm$ 1,7	58,0 $\pm$ 1,0 < 0,05	12,1 $\pm$ 1,6 < 0,01
Плазминоген+ плазмин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	2,4 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,1 > 0,25	12,1 $\pm$ 1,6 < 0,01

зится на 50,6% в отличие от такового показателя у животных до лечения.

Замедляется конверсия протромбина в тромбин. Так, протромбиновое время плазмы, полученной из почечной вены от животных, до лечения составляет 19,2 секунды, а после – 31 секунду, т.е. тормозится на 61,5%.

Эти исследования показали, что на фоне комплексной терапии у кроликов с Мазуги-нефритом снижается образование протромбиназы; уменьшается фосфолипидная, контактная активация, а также активность других энзимов, регулирующих I фазу свертывания крови. Эти процессы в венозной крови более выражены, чем в артериальной. Следовательно, используемые препараты существенно влияют на коагуляционные свойства крови в

сосудистом русле почек. Эти эффекты отчасти связаны с исключением альфа-адренорецепторов и уменьшением выброса из почек активных прокоагулянтов.

Под влиянием комплексной терапии снижается активность калликреина, более значительно в артериальном русле. В артериальной и венозной крови возрастает содержание C₃ компонента комплемента, т.е. уменьшается его задержка в почках.

Концентрация фибриногена в артериальной и венозной крови меняется мало. Содержание ПДФ на фоне комплексного лечения повышается в крови, оттекающей от почек, на 14,5%, а в притекающей – на 34,8% в отличие от уровня этих продуктов деградации фибриногена и фибрина у животных до лечения.

Таблица 2

Влияние комплексного лечения в течение десяти дней на прокоагулянтную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови животных с острым нефритом

Наименование тестов	Статистические показатели	Мазуги-нефрит			
		до лечения		после лечения	
		почечная артерия	почечная вена	почечная артерия	почечная вена
Силиконовое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	183,0 $\pm$ 15,1	153,0 $\pm$ 11,0	251,1 $\pm$ 1,9 <0,001	221,1 $\pm$ 1,9 <0,001
Каолиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	65,8 $\pm$ 4,0	52,2 $\pm$ 3,0	80,2 $\pm$ 0,8 <0,01	70,2 $\pm$ 0,8 <0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P	62,0 $\pm$ 2,0	62,7 $\pm$ 2,6	60,8 $\pm$ 6,8 >0,5	68,6 $\pm$ 0,4 >0,1
Кефалиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	48,7 $\pm$ 1,9	38,7 $\pm$ 1,9	67,3 $\pm$ 0,7 <0,001	60,2 $\pm$ 1,6 <0,001
Протромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	25,6 $\pm$ 1,6	19,2 $\pm$ 1,4	39,3 $\pm$ 6,3 >0,5	31,0 $\pm$ 0,7 <0,001
Калликреин (ед/мл)	$\bar{X} \pm m$ P	22,7 $\pm$ 1,1	31,7 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 0,3 <0,001	2,4 $\pm$ 0,3 <0,001
C ₃ компонент комплемента (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,5 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,6	11,7 $\pm$ 1,2 >0,05	14,7 $\pm$ 1,2 <0,001
Фибриноген (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	392,8 $\pm$ 9,1	359,2 $\pm$ 1,4	278,1 $\pm$ 1,7 <0,001	268,0 $\pm$ 2,7 <0,002
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	6,6 $\pm$ 0,6	16,5 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,7 <0,02	5,2 $\pm$ 0,7 <0,001
Тромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	38,5 $\pm$ 1,3	46,3 $\pm$ 1,7	49,7 $\pm$ 5,6 >0,25	38,7 $\pm$ 0,8 <0,01
Время гепарина плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	14,7 $\pm$ 0,8	20,5 $\pm$ 1,0	18,0 $\pm$ 0,7 <0,01	13,0 $\pm$ 0,7 <0,001
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$ P	70,9 $\pm$ 3,2	55,3 $\pm$ 2,8	70,1 $\pm$ 2,1 >0,5	90,1 $\pm$ 2,1 <0,001
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$ P	171,7 $\pm$ 4,1	161,6 $\pm$ 4,2	138,5 $\pm$ 2,7 >0,001	123,5 $\pm$ 3,0 >0,001
Фибринолиз цельной крови (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,7 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,4	8,0 $\pm$ 1,0 >0,5	11,8 $\pm$ 0,6 <0,001
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	127,4 $\pm$ 2,9	139,4 $\pm$ 2,9	148,0 $\pm$ 2,5 0,001	137,1 $\pm$ 1,4 0,5
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	107,0 $\pm$ 2,3	126,9 $\pm$ 2,2	134,8 $\pm$ 2,2 0,001	122,8 $\pm$ 3,0 0,1
Фибринолитическая активность комплексов гепарина (мм ²):					
Фибриноген-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	47,9 $\pm$ 1,8	61,9 $\pm$ 2,2	71,9 $\pm$ 8,2 0,25	67,8 $\pm$ 7,9 0,05
Адреналин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	52,9 $\pm$ 1,7	45,2 $\pm$ 1,7	60,2 $\pm$ 1,2 0,02	53,2 $\pm$ 4,0 0,01
Плазминоген+плазмин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	2,4 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 1,0	8,5 $\pm$ 1,6 0,002	15,5 $\pm$ 0,7 0,001

Лечение нефрита в течение десяти дней приводит к дальнейшему падению калликреина (более чем на 90%) как в артериальной, так и в венозной крови. Содержание же C₃ компонента комплемента достигает значений, определяемых у здоровых животных.

После десятидневной комплексной терапии в крови, оттекающей от почек, содержание фибриногена увеличивается, а в поступающей к ним крови — уменьшается, хотя в артериальной крови у таких животных еще обнаруживается более высокая концентрация фибриногена, чем у здоровых животных. В венозной же крови его уровень достигает величин, характерных для здоровых животных.

Если после пятидневного лечения, содержание ПДФ в крови резко возрастает, то после десятидневного — снижается.

Тромбиновое время после пятидневного лечения удлиняется, особенно в венозной крови. При десятидневной терапии тромбиновое время и время гепарина в крови, оттекающей от почек, уменьшается. В артериальной крови эти показатели меняются иначе: тромбиновое время возрастает, а время гепарина меняется несущественно. Видимо, данные изменения в гемостазе связаны с динамикой АТ-III.

Комплексная терапия Мазуги-нефрита приводит к увеличению АТ-III в крови, оттекающей от почек, и мало меняет его содержание в притекающей к ним крови. По всей вероятности, под влиянием лечения усиливается в почках депонирование, а также синтез собственного АТ-III. К тому же при нефрите содержание гепарина в артериальном русле выше, чем в венозном.

Таблица 3

Влияние комплексного лечения на коагуляционные параметры мочи животных при остром Мазуги-нефрите

Наименование тестов	Статистические показатели	Моча здоровых животных	Моча больных животных	
			до лечения	после лечения
Силиконовое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	176,5±1,7	137,6±3,3 <0,001	170,1±1,7 <0,05 <0,001
Каолиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	81,8±1,7	35,8±1,4 <0,001	76,5±1,6 >0,1 <0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	63,6±0,9	73,7±1,5 <0,001	54,9±0,9 >0,25 >0,1
Каолин-кефалиновое время АПТВ (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	40,6±0,7	23,7±1,7 <0,001	35,2±1,3 <0,01 <0,001
Протромбиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	32,7±0,5	22,7±1,2 <0,001	29,1±0,6 <0,001 <0,001
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	0,2±0,03	2,1±0,1 <0,001	0,9±0,1 <0,001 <0,001
Тромбиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	47,1±1,6	59,4±2,0 <0,001	54,2±2,0 <0,02 >0,1
Время гепарина (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	7,0±0,4	13,4±0,7 <0,001	9,6±0,3 <0,001 <0,001
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	40,5±1,0	53,3±2,4 <0,001	42,3±1,4 >0,5 >0,1
Эуглобулиновый фибринолиз (мин)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	60,3±2,1	81,8±1,5 <0,001	64,9±1,6 >0,1 <0,001
1-я серия	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	89,2±2,7	123,9±1,8 <0,001	96,4±1,3 <0,05 <0,001
2-я серия	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	62,6±1,2	41,4±0,7 <0,001	52,7±1,1 <0,001 <0,001
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	14,2±0,6	37,0±1,0 <0,001	47,6±1,2 <0,001 <0,001
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	10,8±0,7	18,9±1,4 <0,001	30,9±1,2 <0,001 <0,001
Комплекс адреналин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	0	5,9±0,8 <0,001	0
Комплекс фибриноген-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	3,8±0,4	12,5±1,1 <0,001	14,5±1,2 <0,01 >0,5

Примечание: P_1 получено при сравнении граф 4 и 3, а также 5 и 3, а P_2 – 5 и 4.

Ферментативный фибринолиз стимулируется (см. табл. 1). После пятидневного комплексного лечения интенсивнее ускоряется растворение эуглобулинового сгустка, особенно в артериальной крови. Лизис сгустка цельной крови после лечения меняется в меньшей степени. Следовательно, в крови при лечении начинает нарастать содержание активаторов или уменьшается уровень ингибиторов фибринолиза.

Достоверное увеличение ферментативного фибринолиза отмечается после комплексного лечения

нефрита в течение десяти дней. Наиболее интенсивно стимулирован фибринолиз крови, оттекающей от почек. В артериальной же крови ферментативный фибринолиз еще не достигает уровня, имеющегося у здоровых животных.

Суммарная фибринолитическая активность при лечении нефрита увеличивается в большей степени в артериальной, нежели в венозной крови. Это обусловлено значительным повышением неферментативной фибринолитической активности артериальной крови.

Комплексное лечение в течение пяти дней способствует нарастанию литической активности комплексов гепарина: наиболее сильно у комплекса ПГГ и ПГ, меньше – у АДГ и еще меньше – у ФГ. Та же закономерность отмечается в крови, оттекающей от почек, но литические свойства комплексных соединений менее выражены. Лечение больных животных в течение десяти дней повышает способность комплексных соединений гепарина растворять нестабилизированный фибрин. Эта закономерность отмечается в крови, оттекающей от почек. В крови же, притекающей к почкам, увеличивается литическая активность только комплекса ФГ. Видимо, на фоне проводимого лечения необходимость в комплексных соединениях сохраняется, в основном, в почках. С этим, вероятно, связана высокая концентрация ПДФ в оттекающей от почек крови.

Итак, проведенные эксперименты показали, что комплексное лечение острого Мазуги-нефрита дает положительный эффект. Применяемые препараты, действуя на различные звенья системы гемостаза, прерывают патогенетическую цепь ее дальнейших изменений.

Так, влияние плазмы с высоким содержанием АТ-III обогащает кровь кофактором гепарина. Это приводит к тому, что эндогенный гепарин переходит в антикоагулянт немедленного действия и, совместно с АТ-III, ингибирует активированные факторы, участвующие в образовании кровяной и тканевой протромбиназы. Это также обусловлено подавлением активности калликреина и снижением цитологических свойств C_3 компонента комплекса. Выброс из почек активных прокоагулянтов предупреждает фентоламин, выключающий альфа-адренорецепторы. По всей вероятности, терапия нефрита должна продолжаться до установления активности ферментативного фибринолиза.

Проведенные эксперименты показали, что при нефрите меняются коагуляционные параметры мочи. Эти данные могут быть использованы для улучшения диагностики и терапии заболеваний почек. По всей вероятности, коагуляционный потенциал мочи может иметь значение и для контроля эффективности проводимого лечения. Для подтверждения этого предположения изучены коагуляционные показатели мочи больных животных острым Мазуги-нефритом на фоне комплексной терапии в течение десяти дней. Результаты экспериментов представлены в табл. 3.

Назначение комплексного лечения (плазмы с высоким содержанием АТ-III, фентоламина и дектина) снижает коагулирующий потенциал мочи при ее добавлении к субстратной плазме. Значи-

тельно удлиняется силиконовое и каолиновое время. Однако ИДКА – повышается. Следовательно, во время лечения в моче понижается активность факторов, участвующих в образовании протромбиназы. Вместе с этим активность факторов контакта возрастает.

Существенно удлиняется каолин-кефалиновое и протромбиновое время. Эти факты подтверждают то, что комплексное лечение снижает в моче активность факторов, участников кровяной и тканевой протромбиназы.

На фоне комплексного лечения нефрита в моче значительно уменьшается концентрация ПДФ.

Тромбиновое время и время гепарина при комплексном лечении нефрита уменьшаются. Снижение содержания в моче гепарина, видимо, обусловлено уменьшением его выделения в мочу. Однако гепарина в моче после комплексного лечения все еще содержится больше, чем в моче здоровых животных.

На фоне десятидневной терапии в моче понижается содержание АТ-III. Возможно, причиной является восстановление на фоне комплексного лечения проницаемости мембран, что уменьшает потерю АТ-III с мочой, имеющее место в разгаре заболевания.

На фоне комплексного лечения повышается фибринолитический потенциал мочи. Так, в 1-й серии, где оценивается в основном содержание активаторов плазминогена, растворение эуглобулиновой фракции значительно катализируется и почти достигает нормального уровня. Следовательно, в моче увеличивается содержание активаторов фибринолиза. Результаты 2-й серии указывают на то, что содержание ингибиторов в моче на фоне терапии снижается. Однако растворение эуглобулиновой фракции еще не достигает значений контроля, хотя и близко к таковому.

Суммарная фибринолитическая активность также увеличивается. В этом случае имеет значение нарастание неферментативного фибринолиза. В моче резко увеличивается активность комплекса плазмин и плазминоген-гепарин. Возрастает также литическая способность комплекса адреналин-гепарина. Комплекса фибриноген-гепарин на фоне лечения в моче не обнаружено.

Итак, в моче при лечении Мазуги-нефрита комплексом препаратов снижается активность факторов, необходимых для образования протромбиназы. Уменьшается содержание ПДФ, гепарина и АТ-III, фибринолитическая активность мочи возрастает. Потенцируется литическая активность комплексов гепарина с плазминогеном, плазмином и адреналином. Следовательно, коагуляционный

баланс мочи можно изучать как с целью контроля за эффективностью проводимого лечения, так и с диагностической целью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя результаты исследований, можно сказать, что комплексное лечение (плазма с АТ-III, фентоламин, продектин) меняет гемостатический уровень локальной системы РАСК, приближая его к стационарному уровню здоровых животных. Это обусловлено тем, что различные препараты, воздействуя на отдельные звенья патогенетической цепи, прерывают дальнейшее развитие патологического процесса в системе РАСК. Так, антитромбин-III с гепарином подавляют иммунологические механизмы (в частности, цитолитическое действие C_3 компонента комплемента). Выключается важнейшее триггерное звено – разрушение клеток почек с высвобождением в сосудистое русло активных прокоагулянтов. Блокируя альфа-адренорецепторы, фентоламин ингибирует выделение из почек тканевых тромбокиназ. Протромбин, подавляя активность калликреина, снижает протромбинаобразование в сосудистом русле почек. Плазма с высоким содержанием антитромбина-III способствует восстановлению этого кофактора гепарина в крови. Гепарин совместно с АТ-III участвует в инактивации активированных прокоагулянтов. Комплексная терапия приводит к выключению из общей патогенетической цепи механизмов, способствующих ускорению I фазы свертывания крови. Наряду с торможением протромбинаобразования возрастает антикоагулянтный потенциал. Увеличивается активность ферментативного и неэнзиматического фибринолиза. По-видимому, комплексное лечение необходимо проводить до восстановления физиологического уровня ферментативного фибринолиза. Таким образом, применяемая комплексная терапия угнетает образование протромбиназы на всех этапах: тканевом – вследствие подавления в почках иммунологических реакций; сосудистом – выключения альфа-адренорецепторов; плазменном – инактивации тканевых и плазменных прокоагулянтов, а также восстановления уровня ферментативного фибринолиза. Сочетанное применение этих препаратов нивелирует возможность их однозначного воздействия на систему РАСК, а поэтому приводит к восстановлению стационарного уровня гемостаза. Многое в плане эффективности действия лечебных препаратов может дать исследование коагуляционного баланса мочи. Коагуляционные показатели мочи являются отражением процессов локального гемостаза и могут

меняться намного раньше, чем в крови. Поэтому исследование коагуляционного потенциала мочи может быть рекомендовано как более доступный метод в широкую клиническую практику при заболеваниях почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение плазмы с высоким содержанием АТ-III при экспериментальном нефрите способствует элиминации C_3 компонента комплемента из воспаленных почек, предотвращая тем самым активацию иммунных комплексов, разрушение почечной паренхимы и ускорение свертывания в локальном бассейне почек. Возможно АТ-III проявляет свои цитопротекторные свойства посредством диссоциации комплексов антиген-антитело.

Положительный терапевтический эффект возможен также при лечении экспериментального нефрита фентоламином, выключающего альфа-адренорецепторы и выброс прокоагулянтов из воспаленной почечной ткани в локальный и общий кровоток, а также ингибитора калликреина – продектина, тормозящего активацию ускоренного формирования протромбиназы, а следовательно и тромбоэмболические осложнения локальной системы гемостаза почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареев ЕМ. Клиническая нефрология. Медицина, М, 1983; 329-340
2. Тареева ИЕ, ред. Нефрология: руководство для врачей. В 2-х т. Медицина, М, 1995; 300-314
3. Vassalli P, McCluskey HT. The coagulation process and glomerular disease. *Am J Med* 1965; 39 (2): 179-183
4. Humair L, Kwaan RC, Potter BV. The role of fibrinogen in renal disease. II. Effect of anticoagulants and urokinase on experimental lesions in mice. *J Lab Clin Med* 1969; 74 (1); 72-78
5. Humair L, Potter BV, Kwaan HC. The role of fibrinogen in renal disease. I. Production of experimental lesions in mice. *J Lab Clin Med* 1969; 74 (2): 60-71
6. Амбарова ЛИ, Слонская ВТ, Бешлей ВИ. Влияние гепарина на течение экспериментального гломерулонефрита. В: Система свертывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975; т.1; 339-340
7. Монастырский ВА, Дудок ВВ, Дзись ЕИ. Механизм саногенного действия плазмина при нефротическом нефрите. В: Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в терапии, диагностике, лечении. М., 1982; 84-85
8. Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK et al. Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 531-538
9. Сократов НВ, Слесарев ОВ. Система агрегатного состояния крови, механизмы ее регуляции и коррекции при патологии почек. Материалы 3-й Всесоюзной конференции «Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении». М., 1986; 120-121
10. Сократов НВ. Трансформация уровней стационарного состояния системы гемостаза при заболеваниях почек. Монография. Пресса, ОГПУ, Оренбург, 2003; 290-310
11. Баркаган ЗС, Лычев ВГ, Бышевский КМ. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свер-

тивания крови. *Тер арх* 1979; (9): 11-18

12. Лычев ВГ. *Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови*. НГМА Нижний Новгород, 1998; 120-134

13. Сократов НВ. «Способ лечения заболеваний почек». Патент на изобретение (действующий с 5 мая 1999 г.). Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Рос- сийского агентства по патентам и товарным знакам. М., 2002; (15) 210

14. Сократов НВ. Существует ли диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС или ТГС-син- дром) при патологии почек? *Вестник Оренбургского госпед- университета*, 2003; (3): 17-34.

15. Баркаган ЗС, Глазунова ГА, Лычев ВГ. Альтернатив- ные пути свертывания крови как причина неэффективности гепаринотерапии. В: *Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лече- нии*. М., 1982; 55-56

16. Лычев ВГ. *Диагностика и лечение диссеминирован- ного внутрисосудистого свертывания крови*. Медицина, М., 1993; 128-134

17. Базарова МА, Воробьев АИ, Баркаган ЗС и др. *Руко- водство по клинической лабораторной диагностике. Учеб- ное пособие*. Высшая школа, Киев, 1991

18. Момот АП. *Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разра- ботка и апробация новых диагностических тестов)*. Авто- реф. дисс. ... докт. мед. наук, Барнаул, 1997

19. Кудряшов БА, Ляпина ЛА. Метод определения ак- тивности физиологических растворителей нестабилизиро- ванного фибрина. *Лабор дело* 1971; (6): 326-329

20. Ляпина ЛА. *Комплексы гепарина с тромбогенными белками как гуморальные агенты противосвертывающей си- стемы крови*. Автореф. дис. ... канд. биол. наук, М., 1968

Поступила в редакцию 21.03.2004 г.