

УДК 612.115-616.61

ОТКРЫТИЕ НОВОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Сократов Н.В.*Институт физической культуры и спорта ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный педагогический университет», Оренбург, e-mail: medicinaibzh@yandex.ru*

Проведено исследование стационарных уровней системы гемостаза больных с патологией почек. Показано, что при заболеваниях почек меняется не стационарность крови, а трансформируются уровни свертывающего и противосвертывающего звена системы гемостаза. При патологии почек нет стадий гипер- и гипокоагуляции (ДВС-синдром). Причины тромбозов и гемморагий при патологии почек не «в коагулопатии потребления», а в недостатке или избытке комплексных соединений гепарина с тромбогенными белками плазмы. При высокой активности этих соединений, когда фибриноген и другие прокоагулянты временно утрачивают способность к свертыванию, возможно развитие гемморагий, а при их низкой активности – тромбозомболических осложнений. Эти представления предполагают принципиально новую программу терапии тромбозомболических состояний при почечной патологии, что отражено в патенте на изобретение «Способ лечения заболеваний почек».

Ключевые слова: заболевания почек, система гемостаза, стационарные уровни

DISCOVERY OF NEW BIOLOGICAL REGULARITY OF PATHOGENESIS ABNORMALITIES IN HEMOSTASIS SYSTEM AT KIDNEY DISEASES

Sokratov N.V.*Institute of physical culture and sport FGBOU VPO «Orenburg State Teachers' University», Orenburg, e-mail: medicinaibzh@yandex.ru*

There has been studied static levels of hemostasis at patients with kidney pathology. It has been shown that at kidney disease blood stationarity isn't changed but levels of coagulative and anticoagulative parts in the system of hemostasis are transformed. There are no stages of hyper- and hypo coagulation (DIC – syndrome). Causes of thrombosis and hemorrhage at kidney pathology lie not «in the coagulopathy usage», but in the liability or pleonasm of mixed combinations of heparine with clotting plasma albumins. At high activity of these combinations when fibrinogen and other procoagulants temporarily lose the ability to coagulation, hemorrhages progression is possible, at their low activity it leads to thromboembolic complications. These representations suggest an essentially new therapy program of thrombohemorrhagic conditions at renal pathology that is reflected in the patent for the invention «A way of treatment at renal diseases».

Keywords: kidney diseases, system of hemostasis, static levels

Раскрытие важной роли инициального иммунологического механизма в патогенезе нефропатий окончательно не решило проблему лечения заболеваний почек. У большинства больных иммунодепрессанты и кортикостероиды мало эффективны, хотя их применение с антикоагулянтами и антиагрегантами повышает их лечебное действие [1, 2].

Применение же таких препаратов, как гепарин, фибринолизин и т.д. для ликвидации «коагулопатии потребления» (ДВС-синдрома) мало эффективно, так как сами антикоагулянты и фибринолитики (гепарин, плазмин и др.) нередко формируют готовность крови к тромбозомболическому состоянию, вызывая не только кровотечения, но и тромбозы [3, 4].

Цель исследования. Изучение трансформации стационарных уровней системы гемостаза при заболеваниях почек.

Материалы и методы исследования

Изучена система гемостаза у 131 больного различными заболеваниями почек (смешанная форма хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек, эта же форма, но с хронической почечной недостаточностью – ХПН, острый нефротический синдром, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, геморрагическая лихорадка с почечными синдромами – ГЛПС): 75 мужчин и 56 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами. Лабораторный модуль представлен коагулограммой, включающей маркеры свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической (ферментативного и неферментативного фибринолиза) систем [4, 5, 6]: индекс диапазона контактной активации (ИДКА), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), каллекреин, С₃-компонент комплемента, время гепарина плазмы, антитромбин-III (АТ-III), продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), фибриноген, ферментативный фибринолиз: эуглобулинов (ЭГФ), суммарная фибринолитическая активность (СФА) и неферментативный фибринолиз: комплексные сое-

динения гепарина с фибриногеном (ФГ), адреналином (АДГ), плазминогеном + плазмином (ПГГ + ПГ), суммарная неферментативная фибринолитическая активность (СНФА). Наряду с этим записывалась тромбозластограмма на многоканальном тромбозластографе (ГКФ-2). Рассчитывались следующие показатели фибрин-тромбоцитарной структуры (ФТС) сгустка: «R» – время реакции или время начала образования ФТС сгустка (длительность I и II фаз свертывания крови); «K» – время образования сгустка (скорость формирования фибрин-мономера); «R+K» – неспецифичная константа коагуляции (общая длительность свертывания крови); «R/K» – константа использования протромбина (скорость образования тромбина); «t» – специфическая константа коагуляции (скорость образования и ретракции сгустка); «T» – константа тотального свертывания (ФТС сгустка); «C» – константа уплотнения – синерезиса (длительность III фазы свертывания крови); «α» – угловая константа (скорость всех фаз свертывания крови), «Ma» – максимальная амплитуда и «E» – коэффициент эластичности (образование тромбина, фибрина); «ТПС» – тромбозластографический показатель синерезиса и «Qm» – максимальное напряжение ФТС сгустка (повышение или понижение свертываемости крови); «Kп» – коэффициент относительной плотности и K_R – коэффициент ретрактивности (сила ретракции ФТС сгустка); «E_R» – суммарная энергия сгустка (функциональное состояние тромбоцитов); T_к – время контакта, T_а – время адгезии и F_а – сила адгезии (время и сила адгезии и агрегации тромбоцитов). Полученные данные обрабатывались с помощью статистической программы «Excel-XP».

Результаты исследования и их обсуждение

При патологии почек (данные представлены в таблице) не выявлено активации факторов контакта (ИДКА), хотя и ускорено формирование протромбиназы (АПТВ). Известно, что иммунные комплексы активируют C₃ и C₅ компоненты комплемента, последние оседают на клеточных мембранах (в частности, базальной прослойки клубочков почек), вызывая их разрушение и высвобождение лизосомальных ферментов из лейкоцитов [7]. Мы полагаем, что эти факторы являются доминирующими в процессах стимуляции образования протромбиназы (I фаза свертывания крови) при заболеваниях почек, так как из разрушенных клеток высвобождаются тканевой тромбопластин и другие прокоагулянты, синтезируемые в почках (V, VII, VIII, IX и X факторов). На это указывают ускорение АПТВ и снижение C₃ комплемента.

Образование протромбиназы может ускоряться под влиянием калликреин-кининовой системы. Установлено, что активность калликреина при многих заболеваниях почек повышается. Высоким

содержанием калликреина отличаются смешанная форма хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек, а также ГЛПС и острый нефропатический синдром. Нарушение функции почек (ХПН) сопровождается снижением активности калликреина.

Несмотря на увеличение активности протромбиназы при заболеваниях почек, не во всех случаях отмечено повышение тромбиногена. Более того, ускорение I или I и II фаз свертывания крови всегда сопровождается резким торможением III фазы гемостаза. Это подтверждают и данные ТЭГ. У большинства больных, наряду с ускорением времени реакции, часто удлинялось время сгустка, константа тотального свертывания, коагуляции и уплотнение сгустка, увеличивалось время адгезии, а сила адгезии менялась мало, уменьшалось максимальное напряжение сгустка, возрастала константа использования протромбина, максимальная амплитуда и напряжение сгустка, снижалась адгезия и агрегация тромбоцитов. Снижение стабилизации, ретракции, уменьшение плотности и прочности ФТС сгустка обусловлено наличием в крови больных высокоактивных антикоагулянтов, нарушающих динамику фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, легко поддающегося деформации.

Самая высокая концентрация фибриногена обнаружена нами при смешанной форме хронического нефрита с ХПН, у больных ГЛПС, при остром нефротическом синдроме. Менее существенно, чем при этих заболеваниях, содержание фибриногена увеличено при хроническом пиелонефрите с сохраненной функцией почек. У некоторых больных (особенно с выраженным геморрагическим синдромом) найдено «низкое» количество фибриногена. Однако в оставшейся сыворотке через два часа вновь выявлялся фибриноген. В последней сыворотке через сутки повторно был обнаружен фибриноген. Концентрация фибриногена у таких больных в сумме оказывалась намного больше, чем у других больных с такой же патологией почек, и нередко достигала более 1000 мг%. У таких больных обычно диагностировалась смешанная форма хронического нефрита с ХПН и ГЛПС. Парциальное формирование фибриногена, как было доказано позднее, обусловлено избытком у больных гепарина и связыванием его в комплексы, после распада которых

фибриноген приобретает нативные свойства, но в комплексе с гепарином этот белок теряет способность к свертыванию.

Показано, что при гломерулонефрите и других заболеваниях почек возрастает общая антикоагулянтная активность, а содержание гепарина увеличивается более чем в два раза. Невольно возникает вопрос, почему же клиницистам настойчиво рекомендуется назначать таким больным гепарин на фоне резко сниженной концентрации его кофактора – АТ-III?

Особенно низка концентрация АТ-III при смешанной форме хронического нефрита. При остром нефротическом синдроме его активность меняется мало, в то время как содержание гепарина увеличивается почти в четыре раза. Вероятно, при этой форме нефрита имеет место относительный дефицит АТ-III, ибо его концентрация недостаточна для резко повышенных количеств гепарина.

Установлено, что не только при гломерулонефрите, но и других заболеваниях почек в крови повышается содержание ПДФ, относящихся к группе вторичных антикоагулянтов.

Открытие неферментативного фибринолиза позволяет пересмотреть многие патогенетические аспекты тромбогеморрагических состояний, возникающих при заболеваниях почек. Неферментативный фибринолиз обусловлен действием физиологических растворителей нестабилизированного фибрина – комплексных соединений гепарина с тромбогенными белками плазмы (тромбином, фибриногеном, фактором XIII), аминами (адреналином, серотонином) и другими биологически активными компонентами (плазмином, антиплазмином, тироксином, антитромбином-III). Данные комплексы способны растворять нестабилизированный фибрин как в отсутствие, так и в присутствии блокаторов ферментативного фибринолиза. Наряду с этим комплекс плазмин-гепарин не утрачивает способности лизировать фибрин даже после его сшивки фактором XIII. Все эти комплексы обладают также антикоагулянтными свойствами [6, 8].

В связи с этими данными мы предложили, что лизис стабилизированного фибрина при нефропатиях осуществляется за счет комплекса плазмин-гепарин, ибо ферментативный фибринолиз (ЭГФ, СФА) при всех заболеваниях почек существен-

но угнетен. Увеличивается суммарная фибринолитическая активность крови на нестабилизированных пластинах фибрина (СФА). Изучив суммарную неферментативную фибринолитическую активность (СНФА), мы обнаружили ее резкое увеличение. Разница зон лизиса нестабилизированного фибрина показала, что растворение последнего осуществляется за счет неферментативного фибринолиза на фоне блокады ферментативного фибринолиза (ЭКФ, СФА).

Особенно значительно возрастает фибринолитическая активность комплекса ПГГ+ПГ. Чрезвычайно велика активность этого комплекса при мочекаменной болезни и ГЛПС. Активность комплекса ФГ значительно стимулируется при смешанной форме хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек и мочекаменной болезни. Самая высокая активность комплекса АДГ обнаружена при пиелонефрите, мочекаменной болезни, смешанной форме хронического нефрита с сохраненной функцией почек. Активность комплексных соединений гепарина резко угнетается при смешанной форме хронического гломерулонефрита с ХПН. Общая литическая активность всех комплексов ниже, чем суммарная неферментативная фибринолитическая активность (СНФА). По-видимому, при заболеваниях почек повышается уровень и других комплексных соединений гепарина (ДКС). Особенно велика доля этих комплексов гепарина при остром нефротическом синдроме [9].

Заключение. При патологии почек нет стадий гипер- и гипокоагуляции (коагулопатии потребления – ДВС синдрома), а напротив, существует сопряженность свертывающего и противосвертывающего звена, т.е. происходит трансформация стационарных уровней систем гемостаза. Фибриноген и другие прокоагулянты временно утрачивают способность к коагуляции, вступая в комплекс с эндогенным гепарином, уровень которого у больных очень высок. Чрезмерная антикоагулянтная активность комплексов гепарина с тромбогенными белками приводит к геморрагиям, а ее снижение – к тромбозам и осложнениям. Эти представления предполагают принципиально новую программу терапии тромбогеморрагических состояний при почечной патологии, что отражено в па-

тенте на изобретение «Способ лечения заболеваний почек» [9].

Список литературы

1. Тареев Е.М. Клиническая нефрология. – М.: Медицина, 1983. – 464 с.
2. Тареева Н.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности // Терапевтический архив. – 2000. – № 6. – С. 9-12.
3. Баркаган С.З. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
4. Момот А.П. Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых диагностических тестов): Автореф. дис. док. мед. наук. – Барнаул, 1997. – 34 с.
5. Баркаган С.С., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Фармакотерапия и профилактика тромбозов в терапевтической практике: Методические рекомендации № 7. – М.: Изд-во Правительства Москвы, Комитета здравоохранения, оргметодотдела по терапии, 1997. – 43 с.
6. Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Николаева Л.С. Природные модуляторы неферментативного фибринолиза комплексной природы. Вторая Всерос. научн. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – М.: Изд-во НЦ им. А.Н. Бакулева, 2005. – 208 С.
7. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. – М.: Медицина, 1975. – 488 с.
8. Сократов Н.В. Патология свертывания крови при заболеваниях почек. – Оренбург: Изд-во ОГПУ, 2006. – 228 с.
9. Сократов Н.В. «Способ лечения заболеваний почек». Патент на изобретение № 2182831 (действующий с 5 мая 1999 г.) // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. – М., 2002. – № 15. – С. 210.
10. Hertig A., Rondeau E. Role of the coagulation/fibrinolysis system in fibrin-associated glomerular injury // J Am Soc Nephrol, 2004. – № 15. – P. 844-853.