

в стадии клинико-лабораторной ремиссии, во-первых, может свидетельствовать о значительной роли нарушений уродинамики в механизме повреждения почечной ткани, а во-вторых, отражать аутоиммунный характер патологического процесса в паренхиме почек.

С другой стороны, выявленные изменения в системе цитокинов у больных с хроническим пиелонефритом можно расценивать как признак интерстициального фиброза, характерного для прогрессирующего патологического процесса в почках.

Мы полагаем, что определение TNF- β и IGF-1 в сыворотке крови у детей, страдающих заболеваниями почек, целесообразно использовать в качестве одного из ранних диагностических критериев повреждения почечной ткани и оценки эффективности лечения нефропатии.

Литература

1. **Панаян А., Савенкова Н.** Клиническая нефрология детского возраста. С.П., СОТИС, 1997.
2. **The 33 Annual Meeting of ESPN sept. 1999; Abstracts.** - Ped

Nephrol 1999; 13; 7: 15-98.

3. **Barratt M., Avner E., Harmon W.** Pediatric Nephrology. - 4th ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1412.

4. **The 11 th Congress of IPNA Sept. 1998 Abstracts.** Ped Nephrol 1998; 12;7: 27-222.

5. **Dinarello C., Wolf S.** The role of interleukine - 1 in disease. - N Engl J Med 1993; 328: 106-13.

6. **Dinarello C.** The proinflammatory cytokines interleukine - 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. - J Inf Dis 1991; 163: 1177-84.

7. **Eddy A.** Growth factors in interstitial diseases. - Ped Nephrol 1998; 12; 7: 41.

8. **Snick van J.** Interleukine-6: an overview. - Annu Rev Immunol 1990; 8: 253-78

9. **Schroder J.** Interleukine -8. Adv Neuroimmuno 1992; 2: 109-24.

10. **Ruddle N.** in The Cytokine Handbook. - A. Thompson, ed., Academic Press, NY, 1994; 305.

11. **Tullus K.** Mechanisms of renal damage in UTI, - Ped Nephrol 1998;12;7: 39.

12. **Tullus K.** et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis.-Acta Paediatr 1997; 86; 1198-1202.

13. **Tullus K.** et al. Interleukine-1a and interleukine-1 receptor antagonist in the urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring.-Acta Paediatr 1996; 85; 158-62.

14. **Rovin B.** Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation.-Am J Kidney Dis 1999; 34; 4: 761-767.

Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита и тактика лечения

Сообщение первое

И.Л. Мельчина, И.Н. Шойхет, М.Ю. Феоктистова
Центр трансплантации почки и гемодиализа, Барнаул

The Haemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis

I.L. Melchina, I.N. Schoyhet, M.Yu. Feoctistova

Ключевые слова: уремия, перикардит, гемостаз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Исследована система гемостаза у 117 больных, страдавших терминальной хронической почечной недостаточностью и получавших лечение гемодиализом. Показатели системы гемостаза изучены у 67 больных с перикардитом и 50, не имевших этого осложнения. При уремическом перикардите выявлено нарастание степени тяжести синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Оно проявлялось усилением гипокоагуляции и гиперфибриногенемии, дальнейшим угнетением фибринолиза, нарастанием тромбинемии с истощением антикоагулянтного потенциала плазмы. Исследованы также показатели коагуляции и фибринолиза перикардального экссудата. В экссудате обнаружены низкое содержание фибриногена на фоне высокого содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, низкая антикоагулянтная и фибринолитическая активность. Полученные данные позволили предположить значение нарушений гемостаза и особенностей состава перикардального экссудата в патогенезе уремического перикардита.

Pericarditis is one of severe complications in patients with advanced uraemia. The aim of this study was to investigate the haemostasis abnormality related with uraemic pericarditis. We observed 117 patients with endstage renal disease. In 67 of them uraemia was complicated with pericarditis. The increase in disseminated intravascular coagulation was found to be

Адрес для переписки: 656058, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Юрина, д. 166а, Городская клиническая больница № 4, Центр трансплантации почки и гемодиализа
Телефон: (3852) 41-86-76. Мельчина Ирина Леонидовна

accompanied with pericarditis. In these cases the decrease of hypocoagulation, the severe fibrinolysis depression, the raise of trombin level and the decrease of plasma anticoagulation ability were observed.

The investigation of effusion showed the low fibrinogen level in combination with low anticoagulation and fibrinolytic activity. We suppose that the haemostasis disorders may be one of the mechanisms responsible for the uraemic pericarditis.

В структуре общей летальности больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), получающих лечение гемодиализом (ГД), уремический перикардит составляет 3-4%. Недостаточная эффективность лечения этого осложнения объясняется нерешенностью вопросов его патогенеза. Исходя из особенностей морфогенеза «волосатого сердца» и важной роли в нем фибринации листков сердечной сорочки [2], представляет несомненный интерес изучение состояния системы гемостаза у этой категории больных.

Проблемам нарушений гемостаза при ХПН, в том числе в условиях ГД, посвящено множество публикаций [3, 4, 7]. Однако сведения об особенностях систем коагуляции и фибринолиза при уремическом перикардите весьма скудны. Лишь Cochrán и соавт. [6] находили у таких больных угнетение фибринолитической активности плазмы. В настоящей работе проведены исследования, направленные на уточнение состояния системы гемостаза у больных с уремическим перикардитом и выявление возможной роли нарушений гемостаза в патогенезе этого грозного осложнения ТХПН.

Материалы и методы

Материалом работы явились данные обследования 117 больных, страдавших ТХПН и лечившихся ГД. У 67 больных был диагностирован уремический перикардит. Среди больных без перикардита мужчин было 52%, женщин – 48%. Их возраст составлял от 16 до 62 лет. В группе пациентов с перикардитом было 63% мужчин и 37% женщин, и возраст находился в диапазоне от 16 до 58 лет. Продолжительность ГД ко времени обследования у больных без перикардита варьировала от 3 недель до 11,5 г., а у больных с перикардитом – от 3 недель до 8,5 г. Таким образом распределение больных по возрасту, полу и продолжительности ГД-лечения в выделенных группах существенно не различалось (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных по длительности лечения гемодиализом в группах с осложненным и не осложненным перикардитом течением терминальной ХПН

Длительность лечения ГД	Больные без перикардита n=50		Больные с перикардитом n=67	
	абс.	%	абс.	%
до 1 мес.	1	2	6	9,9
1 – 3 мес.	1	2	5	7,5
3 – 6 мес.	3	6	7	10,4
6 – 12 мес.	8	16	15	22,4
12 – 36 мес.	12	34	16	23,9
36 – 60 мес.	19	38	17	25,4
Свыше 60 мес.	6	12	1	1,5
Всего	50	100	67	100

Для оценки состояния системы гемостаза были использованы следующие показатели: количество тромбоцитов в периферической крови; гемолизат –

агрегационный тест (ГАТ) по Баркагану, Архипову и Кучерскому; протромбиновое время (ПТВ) по Qwick; активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Саен; концентрация фибриногена по Рутберг (1961); эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептокиназой (ЛИС), по Gidron в модификации Лычева и Дорохова; XII – а зависимый фибринолиз (XII-а ЗЛ) по Еремину и Архипову; антитромбин III (АТ III) по Abildgaard; растворимые фибрин – мономерные комплексы (РФМК), которые определялись ортофенантролиновым тестом по Елыкомову и Момоту; фибринолитическая активность, оценивавшаяся эуглобулиновым методом по Kowarzik, Buluck [1].

Забор крови для исследований производился утром до сеанса ГД и не ранее, чем через 15 часов после окончания предыдущей процедуры.

Кровь забирали в силиконированную пробирку; стабилизацию проводили раствором цитрата натрия. Соотношение цитрат натрия: кровь определяли с учетом гематокрыта.

У шести больных с перикардитом удалось получить перикардальную жидкость без интраоперационной примеси крови и, следовательно, пригодную для исследования коагуляции и фибринолиза. Забор эффузата производился в силиконированную пробирку через отрезок кровопроводящей магистрали для гемодиализа. Стабилизация производилась цитратом натрия. В полученной жидкости определялись проба Ривольта, уровни мочевины, креатинина, средних молекул, фибриногена, РФМК, антитромбина III и лизис эуглобулиновых фракций. Кроме того, производилось бактериологическое исследование жидкости. Роста флоры ни в одном случае не получено.

Контролем служили данные обследования 15 здоровых людей.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования системы гемостаза представлены в таблице 2.

Как представлено в таблице 2, у диализных больных без перикардита, в сравнении с контролем, определялись достоверное снижение количества тромбоцитов и замедление скорости гемолизат-агрегации, что свидетельствовало о тромбоцитопении и тромбоцитопатии. О степени гипокоагуляции свидетельствовало достоверное увеличение протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени. Отмечено также повышение уровня фибриногена на 32,8% ($P<0,01$). Содержание РФМК оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе.

Со стороны системы фибринолиза выявлены следующие изменения: замедление XII-а зависимого фибринолиза на 87% ($P<0,01$) и эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой, на 47,3% ($P<0,01$). Снижение активности антитромбина III было недостоверным.

Следовательно, наряду с тромбоцитопенией и тромбоцитопатией у ГД-больных имела место гипоко-

Таблица 2

Показатели системы гемостаза ($M \pm m$) у обследованных больных с терминальной ХПН

Показатель	Контроль n=15	Группы больных		p	p1
		без перикардита n=50	с перикардитом n=67		
Тромбоциты крови, 10^9 /л	246,67 \pm 6,95	145,20 \pm 5,71	154,44 \pm 4,66	< 0,01	> 0,05
Гемоллизат-агрегация тромбоцитов, сек.	10,13 \pm 0,27	15,96 \pm 0,54	20,00 \pm 0,60	< 0,01	< 0,01
Протромбиновое время, сек.	18,07 \pm 0,12	22,32 \pm 0,40	29,22 \pm 0,80	< 0,01	< 0,01
Фибриноген, г/л	3,48 \pm 0,10	4,59 \pm 0,17	7,24 \pm 0,27	< 0,01	< 0,01
АПТВ, сек.	40,40 \pm 0,52	43,42 \pm 0,54	45,06 \pm 0,83	< 0,01	> 0,05
РФМК, г/л	3,40 \pm 0,05	5,27 \pm 0,34	16,28 \pm 0,80	< 0,01	< 0,01
XII-а зависимый фибринолиз, мин	6,60 \pm 0,32	12,34 \pm 0,55	102,50 \pm 6,32	< 0,01	< 0,01
Лизис эуглобулиновый, сек.	100,27 \pm 0,73	147,72 \pm 2,90	219,22 \pm 3,68	< 0,01	< 0,01
АТ III, %	99,33 \pm 1,03	97,16 \pm 4,85	74,28 \pm 2,79	< 0,01	< 0,01

p – достоверность различий между показателями в между контрольной группе и у больных с перикардитом
p1 – достоверность различий между показателями у больных без перикардита и с перикардитом

агуляция по активированному парциальному тромбопластиновому и протромбиновому времени. Уровень фибриногена свидетельствовал о гиперкоагуляции. Содержание циркулирующих в крови РФМК было значительно повышено. Замедление XII-а зависимого фибринолиза и эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой, указывало на угнетение фибринолитической активности плазмы.

Разнонаправленные сдвиги в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, угнетение фибринолитической активности плазмы и увеличение содержания РФМК свидетельствовали о наличии у больных с ТХПН, получающих ГД, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

При развитии перикардита отмечены следующие изменения системы гемостаза: функциональные свойства тромбоцитов достоверно ухудшались – время гемоллизат-агрегации увеличилось на 39,9% и стало почти в 2 раза длиннее, чем в контрольной группе. Со стороны коагуляционного звена отмечены неоднородные изменения: увеличение протромбинового времени на 36,9% ($p < 0,01$) при достоверном увеличении активированного парциального тромбопластинового времени. Уровень фибриногена достоверно повысился и оказался более, чем в 2 раза выше контрольного. Содержание РФМК возросло в 3 раза ($p < 0,01$), а XII-а зависимый фибринолиз замедлился в 8,3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с соответствующими показателями у больных без перикардита и в 15,5 раза по сравнению с контролем. Эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептокиназой, также достоверно замедлился. Активность антитромбина III снизилась на 23% ($p < 0,01$). Изменение числа тромбоцитов было недостоверным.

Таким образом, у больных с ТХПН, осложнившейся перикардитом, выявлена дальнейшая тенденция к гипокоагуляции по протромбиновому времени, нарастание фибриногенемии, резко выраженная депрессия фибринолитической активности плазмы, усугубление тромбинемии с явным истощением антикоагулянтного потенциала плазмы. Эти изменения свидетельствовали

об усугублении при развитии перикардита ДВС-синдрома.

Клинико-биохимические данные, показатели системы гемостаза и результаты исследований перикардального экссудата у больных с уремическим перикардитом представлены в таблице 3.

Таблица 3

Концентрация в плазме крови и в перикардальном экссудате ($M \pm m$) мочевины, креатинина, средних молекул, а также показатели коагуляции и фибринолиза у больных с уремическим перикардитом (n=6)

Показатель	Контроль n=15	Больные	
		Плазма	Экссудат
Проба Ривольта			+
Мочевина, ммоль/л	5,49 \pm 0,14	24,12 \pm 0,74	23,30 \pm 0,74
Креатинин, ммоль/л	0,88 \pm 0,003	0,71 \pm 0,03	0,77 \pm 0,04
Средние молекулы, услед.	0,239 \pm 0,0006	1,4 \pm 0,01	0,55 \pm 0,02
Фибриноген, г/л	3,48 \pm 0,10	7,08 \pm 0,62	1,20 \pm 0,20
РФМК, г/л	3,40 \pm 0,05	16,83 \pm 0,70	19,33 \pm 0,99
Антитромбин III, %	99,33 \pm 1,03	72,67 \pm 3,17	57,33 \pm 4,18
Фибринолитическая активность, час.	3	-	> 12-15

Из таблицы видно, что проба Ривольта при исследовании перикардальной жидкости оказалась положительной. Уровни мочевины и креатинина были высокими и почти совпадали с теми же показателями, полученными при исследовании плазмы крови больных. Содержание средних молекул также было высоким, но ниже, чем в плазме.

В перикардальном выпоте уровень фибриногена был низким, а РФМК высоким. Обнаружена также низкая активность антитромбина III. Лизис эуглобулиновых фракций не наступал более 12-15 ч.

Таким образом, в перикардальном экссудате оказались сниженными фибринолитическая активность, содержание фибриногена и антикоагулянтный потенциал при высокой концентрации РФМК.

С учетом полученных данных патогенез перикардита может быть представлен следующим образом: попадая в полость перикарда в процессе физиологической трансудации и резорбции, вещества из группы «уремических токсинов» способны вызывать воспаление листков сердечной сорочки. Последнее нарушает хрупкое равновесие каскадно-комплексных систем свертывания, усугубляет течение ДВС-синдрома, наблюдаемое у ГД-больных. В составе экссудата в полость перикарда проникают компоненты плазмы, в том числе и факторы коагуляции и фибринолиза. Возможно, их

уровень определяется существующим ДВС-синдромом, в частности, гиперфибриногемией и угнетением фибринолиза. В полости перикарда усиленно образуется фибрин, чем можно объяснить низкую концентрацию фибриногена в перикардиальном экссудате. Образование фибрина сопровождается сорбцией пламиногена на фибриновых волокнах. Потребление пламиногена в перикардиальном выпоте ведет к снижению фибринолитической активности. Отложение фибрина на листках сердечной сорочки, равно как и их воспалительные изменения, могут затруднить процессы резорбции

экссудата, привести к его накоплению и к тампонаде сердца. Низкая фибринолитическая активность выпота способствует организации фибриновых волокон с образованием столь характерной морфологической картины. Относительно более низкое содержание средних молекул в перикардиальной жидкости по сравнению с их уровнем в сыворотке крови тех же больных позволяет предположить их потребление в процессе морфогенеза перикардита.

Схема патогенеза уремического перикардита представлена на рисунке 1.

Рис. 1. Схема патогенеза перикардита при терминальной ХПН в условиях лечения гемодиализом

Выводы

1. У больных с терминальной ХПН, получающих лечение гемодиализом, возникают нарушения в системе гемостаза, свойственные ДВС-синдрому.
2. Осложнение ТХПН перикардитом ведет к усугублению ДВС-синдрома, что выражается в дальнейшей гипокоагуляции, прогрессирующем угнетении фибринолиза, усугублении тромбинемии с истощением антикоагулянтного потенциала плазмы.
3. В перикардиальном экссудате обнаружено угнетение фибринолитической активности при низком уровне фибриногена, ослабление антикоагулянтного потенциала и высокое содержание РФМК.
4. Сочетание прогрессирующего ДВС-синдрома с выявленными особенностями коагуляции и фибринолиза перикардиального экссудата позволяют полагать определенную роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита.

1. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: «Ньюдиамед-АО», 1999, 224 с.
2. Гогин Е.Е. Болезни перикарда. М., 1979; 192 с.
3. Лопаткин Н.А., Румянцев В.Б., Букаев Ю.Н. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при урологических заболеваниях. Урол. и нефрол. 1997; 3: 3-8.
4. Неймарк М.И. Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза у больных ХПН в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции. Тер. Архив. 1984; 7: 48-53.
5. Неймарк М.И. Диагностика и терапия нарушений гемостаза, микротромбоэмболизации сосудов легких при программном гемодиализе. Автореф. дисс. д-р. мед. наук. М., 1989; 34.
6. Cochran M., Lawton S., Rowlands L.M. Fibrinous pericarditis and fibrinolysis in chronic dialysis patients. Clin. Nephrol. 1979; 11: 23-25.
7. Handbook of dialysis. Eds. J.T.Daugirdas, T.S.Ing. - Second ed. - Little, Brown and Co., 1994; 744.
8. Massry S.G., Glassock R.J. Textbook of nephrology. - Third ed. - Williams & Wilkins. 1995; 2025.
9. Opatrny K. Jr. Haemostasis disorders in chronic renal failure. Kidney Int. Suppl. 1997; 62: 87-89.