

УДК 616.12-008.331.1:616.633.962.3:616.15

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76537



ПАСТУШИНА А.І., ПЛЕНОВА О.М.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ВПЛИВ АЛЬБУМІНУРІЇ НА СТАН ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Резюме. В останні десятиріччя численні наукові роботи присвячено дослідженню клінічної та прогностичної значимості альбумінурії, методів її виявлення, а також лікувальних заходів, що направлені на боротьбу з даним патологічним станом. **Метою роботи** було встановити особливості змін плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності альбумінурії. **Матеріали і методи.** Нами було обстежено 113 осіб: 14 практично здорових (1-ша група, контроль), 41 хворий на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії із супутньою альбумінурією (2-га група), 58 хворих на ГХ II стадії без супутньої альбумінурії (3-тя група). Проводили лабораторні дослідження: активований частковий тромбoplastинний час, протромбіновий індекс, тромбіновий час, фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), час XIIа-залежного фібринолізу, антитромбін III, протеїн С. **Результати.** Був виявлений підвищений вміст РФМК, який у 3-й групі хворих на 135 %, а в 2-й групі хворих — на 247 % перевищував контрольні значення. При цьому у хворих з альбумінурією він був набагато вищим навіть за показник у групі хворих на ГХ без альбумінурії — на 48 %. Час XIIа залежного фібринолізу як у 2-й, так і в 3-й групі був набагато більшим за норму. Виражені зміни відбувались з боку системи природних антикоагулянтів, що були статистично значущими по відношенню до групи контролю лише у групі хворих з альбумінурією, а у групі хворих без альбумінурії вони суттєво не відрізнялись від групи контролю. **Висновки.** У хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від вираженості альбумінурії спостерігалось значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активації останніх ланок згортання крові — фібриноутворення. Наявність альбумінурії асоціювалась з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднувалась із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчило зменшення вмісту антитромбіну III та протеїну С.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, альбумінурія, мікроальбумінурія, плазмовий гемостаз, тромбофілія.

Адреси для листування з авторами:

Пастушина Анна Ігорівна
01601, Україна, м. Київ, б. Т. Шевченка, 13,
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
НМУ імені О.О. Богомольця
E-mail: kirpach_anna@mail.ru

© Пастушина А.І., Пленова О.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Вступ

В останні десятиріччя численні наукові роботи присвячені дослідженню клінічної та прогностичної значимості альбумінурії, методів її виявлення, а також лікувальних заходів, що направлені на боротьбу з даним патологічним станом [3].

Альбумінурія розглядається багатьма дослідниками як прояв ендотеліальної дисфункції. За більшості патологічних умов альбумінурія пов'язана з порушенням капілярної стінки клубочка з транскапілярною втратою альбуміну. Під термінами «альбумінурія» або «мікроальбумінурія» (МАУ) розуміють екскрецію альбуміну із сечею в кількості, що перевищує фізіологічну норму, але нижча від межі чутливості методів, які зазвичай використовуються [8] (наприклад, шлях осадження сульфосаліциловою кислотою), — від 30 до 300 мг/добу чи від 20 до 200 мкг/хв [6], або відношення альбумін/креатинін у сечі — 2,5–30 мг/ммоль у чоловіків та 3,5–30 мг/ммоль у жінок [9].

Уперше дослідження мікроальбумінурії було запропоновано в 1963 році у хворих на цукровий діабет (ЦД) з метою виявлення перших ознак діабетичної нефропатії. Повернулись до цього питання тільки в 1982 році, коли були опубліковані результати досліджень, у яких виявили, що пацієнти з ЦД 1-го типу та МАУ мали набагато більший ризик розвитку прогресуючої хронічної ниркової недостатності та смерті. У подальшому ряд дослідників звернули увагу на те, що у хворих на ЦД із МАУ частіше діагностується підвищений артеріальний тиск. Першими, хто запідозрив зв'язок між МАУ та артеріальною гіпертензією в пацієнтів, які не страждають від ЦД, були Н.Н. Parving et al. у 1974 році [7].

В останні роки широко дискутується питання про роль альбумінурії як раннього фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [5]. J. Mann et al. на основі багатофакторного аналізу виявили, що МАУ є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ. При цьому відносний коефіцієнт ризику, що асоціювався з МАУ, становив 1,59, що значно перевищувало аналогічний показник (1,40), пов'язаний з підвищенням концентрації креатиніну [2]. Навіть дуже низькі рівні МАУ сильно корелюють з кардіоваскулярним ризиком [9]. Можна припустити, що альбумінурія є більш раннім та більш чутливим маркером пошкодження нирок, ніж рівень сироваткового креатиніну. Цілком ймовірно, що ураження ниркових судин призводить до пошкодження клубочків і каналців нирок, що, у свою чергу, викликає альбумінурію. З цього логічно випливає, що ті ж фактори ризику, які призводять до розвитку позаниркових ССЗ, можуть робити свій внесок у патогенез ураження ниркових судин і альбумінурії [2].

Літературні дані щодо частоти виявлення альбумінурії серед хворих на ГХ без ЦД нечисленні і суперечливі. За даними різних авторів, поширеність альбумінурії при гіпертонічній хворобі (ГХ) коливається в дуже широких межах — від 3 до 72 %, залежно від тяжкості гіпертензії та супутніх захворювань. За спостереженнями більшості дослідників, у нелікованих хворих з м'якою й помірною артеріальною гіпертензією (АГ) поширеність альбумінурії коливається від 15 до 40 %, становлячи в середньому близько 25 %. Частота виявлення альбумінурії вище у хворих з уперше діагностованою АГ і хворих, які не отримують антигіпертензивні препарати. Частота виявлення альбумінурії в нелікованих хворих з АГ залежить від маси тіла. Так, наприклад, А. Mimran і J. Ribstein виявили МАУ в 35 % нелікованих хворих з АГ з ожирінням, але лише у 26 % худих хворих з АГ [6].

Для позначення взаємозв'язку серцево-судинної системи й нирок введено поняття кардіоренального синдрому (КРС), визначення та класифікацію якого вперше запропонували Ronco та співавт. на всесвітньому конгресі нефрологів у 2007 році. Згідно з визначенням, КРС — це патологічний розлад серця і нирок, при якому гостра або хронічна дисфункція одного з цих органів призводить до гострої або хронічної дисфункції іншого [5].

Ряд авторів вивчили роль МАУ як раннього фактора розвитку КРС та визначили альбумінурію, гіпертонію, дисліпідемію, ожиріння, інсулінорезистентність як предиктори кардіоренального метаболічного синдрому. МАУ є маніфестацією й маркером клубочкової гіперфільтрації [5] та визначається як маркер розвитку системної ендотеліальної дисфункції [3]. У свою чергу, гломерулярна гіперфільтрація є відображенням підвищеного тиску в капілярах клубочків [5]. А ендотеліальна дисфункція характерна для ранніх стадій атеросклерозу й безпосередньо пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику [3].

Відомо, що функція ендотелію є одним з визначальних факторів підтримання гемостатичного балансу в організмі людини. Ендотеліюцити здатні акумулювати природні антикоагулянти (антитромбін III, гепаріноїди), активатори та інгібітори фібринолізу, фіксувати на своїй поверхні фібриноген, тромбоцити та інші компоненти системи згортання крові [1]. Отже, альбумінурія як відображення ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ має безпосередньо асоціюватись із змінами гемокоагуляції, що відбуваються в цієї категорії хворих.

Отже, дослідження зв'язку альбумінурії та стану гемостазу може становити цікавий об'єкт наукового дослідження, що дозволить у подальшому проводити адекватну медикаментозну корекцію.

Мета: встановити особливості змін прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібрино-

літичної ланок системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності альбуміурії.

Матеріали і методи

Дослідження виконувалось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що розташована на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 ПАТ «Укрзалізниця». У ході дослідження нами було обстежено 113 осіб: 14 практично здорових (1-ша група, контроль), 41 хворий на ГХ II стадії із супутньою МАУ (2-га група), 58 хворих на ГХ II стадії без супутньої МАУ (3-тя група). Пацієнти всіх груп були порівнянні за віком та статтю. Первинне обстеження проводили в першу добу після госпіталізації хворого. Для верифікації гіпертонічної хвороби та визначення її стадії застосовували загальноклінічні методи обстеження: аналіз скарг, анамнестичне та фізикальне обстеження, електрокардіографію, електрокардіографію, ехокардіографію.

Забір крові здійснювали з ліктьової вени з дотриманням усіх вимог, що висувають до коагулологічних досліджень, тобто після 12-годинного голодування, полістироловим шприцом у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з пробкою, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Дослідження, згідно із загальноприйнятими методиками, проводили в бідній на тромбоцити плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) протягом 20 хвилин.

Вивчення активності різних ланок згортання крові здійснювали шляхом проведення спеціальних лабораторних досліджень: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТИ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген, розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), час XIIa-залежного фібринолізу, антитромбін III (АТ III), протеїн С.

Для вивчення альбуміну й креатиніну у сечі пацієнтів було використано діагностичні стрічки, що дозволяли вимірювати білок у діапазоні від 0,01 до 5 г/л. Для дослідження використовували свіжу, добре перемішану ранкову сечу, зібрану в одноразовий чистий посуд. Для інтерпретації результатів розраховували відношення альбумін/креатинін, що в інтервалі 2,5–25 мг/ммоль у чоловіків та 3,5–25 мг/ммоль у жінок вкладається в поняття «мікроальбуміурія» або «альбуміурія».

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих у програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Вірогідність відмінностей середніх значень показників оці-

нювали за критерієм Манна — Уїтні та Стьюдента. Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від наявності альбуміурії спостерігалась активація окремих ланок згортання крові (табл. 1), зокрема, підвищений вміст РФМК, який у групі хворих на гіпертонічну хворобу без альбуміурії на 135 % ($p = 0,0001$), а в групі хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою альбуміурією — на 247 % ($p < 0,0001$) перевищував контрольні значення, свідчив про значну активацію останньої ланки згортання крові — фібриноутворення. При цьому у хворих з альбуміурією він був набагато вищим навіть за показник групи хворих на ГХ без альбуміурії — на 48 % ($p = 0,001$). Цікаво, що вказані зміни відбувались на фоні практично однакового вмісту фібриногену в усіх досліджуваних групах, тобто не могли залежати безпосередньо від вмісту фібриногену, а визначались, зокрема, процесами активації останньої ланки гемокоагуляції.

Суттєві зміни відбувались у хворих обох досліджуваних груп у фібринолізі. Так, XIIa-залежний фібриноліз як у 2-й, так і в 3-й групі був набагато довшим за норму без суттєвої міжгрупової різниці ($p = 0,2468$).

Виражені зміни відбувались також і з боку системи природних антикоагулянтів. Проте вказані зміни були статистично значущими щодо групи контролю лише у групі хворих з альбуміурією, а у групі хворих без альбуміурії показники суттєво не відрізнялись від групи контролю. З боку антитромбіну III спостерігалось значне пригнічення його активності у групі хворих з альбуміурією — на 29 % щодо групи контролю ($p = 0,0019$) та на 23 % щодо групи хворих без альбуміурії ($p = 0,0042$). Подібні зміни спостерігались і з боку системи протеїну С. Так, активність протеїну С в групі з альбуміурією становила $0,85 \pm 0,05$, що було на 16 % менше за показник групи контролю ($p = 0,0103$) та на 20 % менше, ніж у групі порівняння ($p = 0,0271$). Отже, можна зробити висновок, що наявність альбуміурії справляє найбільш виражений вплив на активність природних антикоагулянтів, що, у свою чергу, відбивається на активності фібриноутворення, відображенням чого є рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів.

Неоднозначні дані були отримані нами щодо показника АЧТЧ. Так, у групі хворих на ГХ з альбуміурією він практично не відрізнявся від показника групи контролю. Натомість у групі хворих на ГХ без альбуміурії він перевищував контрольну групу на 23 %, що свідчило про зсув у бік гіпокоагуляції. Цей факт можна

якоюсь мірою пояснити збереженням компенсаторних механізмів у відповідь на активацію останньої ланки — фібриноутворення та певним збереженням активності природних антикоагулянтів.

З огляду на неоднозначність певних змін, нами було розраховано індекси тромбофілії за кожним із показників з подальшим обчисленням загального індексу тромбофілії за О.Й. Грицюком [4] (рис. 1).

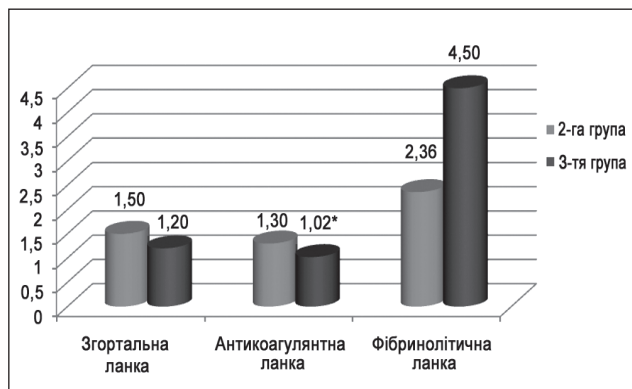


Рисунок 1. Індекс тромбофілії за показниками гемостазу в досліджуваних групах

Примітка: * — вірогідна різниця з показниками контрольної групи, $p < 0,05$.

При розрахунку загального індексу тромбофілії за групами показників, що відображають різні ланки згортання крові, нами було виявлено, що вірогідна відмінність між групами була лише при порівнянні індексу тромбофілії за антикоагулянтами. Можемо зробити висновок, що ця ланка найбільш страждає при приєднанні альбумінурії.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від вираженості альбумінурії спостерігається значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активація останніх ланок згортання крові — фібриноутворення.

2. Наявність альбумінурії асоціюється з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднується із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчить зменшення вмісту антитромбіну III та протеїну С.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Рецензенти: Лізогуб В.Г. — зав. кафедри внутрішньої медицини № 4 НМУ імені О.О. Богомольця, д.м.н.; проф., Нетяженко В.З. — головний терапевт МОЗ України, член-кор. НАМН України, д.м.н., проф.

Таблиця 1. Значення показників гемостазу плазми крові в пацієнтах досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показник (референтні значення)	1-ша група, контроль (n = 14)	2-га група (n = 41)	3-тя група (n = 58)	p_{2-3}
<i>Згортальна ланка</i>				
ТЧ, с (9–12 с)	10,70 ± 0,21	11,53 ± 0,49	12,06 ± 1,01	0,8182
АЧТЧ, с (24–34 с)	29,98 ± 0,87	27,83 ± 1,42	36,76 ± 1,72*	0,0003
РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л ($3-4 \times 10^{-2}$ г/л)	4,14 ± 0,16	14,38 ± 1,19***	9,74 ± 0,90***	0,001
ПТІ, % (90–105 %)	98,57 ± 1,61	92,45 ± 1,74*	94,4 ± 1,9	0,4652
Фібриноген, г/л (2–4 г/л)	2,90 ± 0,17	3,06 ± 0,12	2,99 ± 0,12	0,6949
<i>Антикоагулянтна система</i>				
Протеїн С, НВ (1,0 ± 0,3)	1,01 ± 0,05	0,85 ± 0,05*	1,06 ± 0,06	0,0271
Антитромбін III, % (80–120 %)	94,29 ± 4,65	67,06 ± 4,98**	86,81 ± 3,25	0,0042
<i>Фібринолітична ланка</i>				
Час XIIa-залежного фібринолізу, хв (5–12 хв)	8,64 ± 0,65	20,41 ± 3,58***	38,95 ± 10,40***	0,2468

Примітка: різниця показників вірогідна порівняно з такими в контрольній групі: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2001. — С. 5-296.
2. Веснина Ж.В. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы / Ж.В. Веснина, Ю.А. Арсеньева // Клиническая медицина. — 2012. — № 7. — С. 8-13.
3. Григорян М.А. Микроальбуминурия как специфический прогностический маркер при сердечной недостаточности / М.А. Григорян // Молодой ученый. — 2014. — № 15. — С. 141-144.
4. Грицюк О.Й. Практична гемостазіологія / О.Й. Грицюк, К.М. Амосова, І.О. Грицюк. — К.: Здоров'я, 1994. — С. 122-125.
5. Минасян А.М. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома / А.М. Минасян, Н.А. Гарегинян // Кровь. — 2014. — № 1(17). — С. 56-59.

6. Преображенский Д.В. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение / Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, Н.Е. Романова, В.Г. Киктев, Б.А. Сидоренко // Практична ангиологія. — 2010. — № 8(37). — С. 21-22.

7. Фомина И.Г. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией / И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Н.Е. Гайдакина, Т.А. Дьякова, Д.А. Затеищикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4(3), ч. II. — С. 4-10.

8. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 315-319.

9. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice // Int. J. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 62, № 1. — P. 97-108.

Отримано 15.05.16

Отримано у виправленому вигляді 12.06.16

Прийнято до друку 25.06.16 ■

Пастушина А.И., Пленова О.Н.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ АЛЬБУМИНУРИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Резюме. В последние десятилетия многочисленные научные работы посвящены исследованию клинической и прогностической значимости альбуминурии, методов ее обнаружения, а также лечебных мероприятий, направленных на борьбу с данным патологическим состоянием. **Целью работы** было установить особенности изменений плазменного гемостаза у больных с гипертензивной болезнью в зависимости от наличия альбуминурии. **Материалы и методы.** Нами было обследовано 113 человек: 14 практически здоровых (1-я группа, контроль), 41 больной с гипертензивной болезнью (ГБ) II стадии с сопутствующей альбуминурией (2-я группа), 58 больных с ГБ II стадии без сопутствующей альбуминурии (3-я группа). Проводили лабораторные исследования: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), время XIIa-зависимого фибринолиза, антитромбин III, протеин С. **Результаты.** Было обнаружено повышенное содержание РФМК, которое в 3-й группе больных на 135 %, а во 2-й группе больных — на 247 % превышало контрольные

значения. При этом у больных с альбуминурией оно было намного выше, чем даже в группе больных с ГБ без альбуминурии, — на 48 %. Время XIIa-зависимого фибринолиза как во второй, так и в третьей группе было намного больше нормы. Выраженные изменения происходили со стороны системы естественных антикоагулянтов, которые были статистически значимыми по отношению к группе контроля только в группе больных с альбуминурией, а в группе больных без альбуминурии они существенно не отличались от показателей группы контроля. **Выводы.** У больных с гипертензивной болезнью независимо от выраженности альбуминурии наблюдалось значительное угнетение фибринолитической активности крови и активация последних звеньев свертывания крови — фибринообразования. Наличие альбуминурии ассоциировалось с более существенной активацией фибринообразования и сочеталось с подавлением собственной антикоагулянтной активности крови, о чем свидетельствовало уменьшение содержания антитромбина III и протеина С.

Ключевые слова: гипертензивная болезнь, альбуминурия, микроальбуминурия, плазменный гемостаз, тромбофилия.

Pastushyna A.I., Plenova O.M.

Department of Propedeutics of Internal Medicine № 1 of the National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

EFFECT OF ALBUMINURIA ON THE STATE OF PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Summary. In recent decades, numerous scientific works are devoted to the study of the clinical and prognostic significance of albuminuria, methods of its detection, as well as treatment measures aimed at controlling this pathological condition. **The objective** of this work was to determine the features of changes of plasma hemostasis in patients with essential hypertension (EH), depending on the presence of albuminuria. **Materials and methods.** We have examined 113 people: 14 apparently healthy ones (group 1, controls), 41 patients with EH stage II with concomitant albuminuria (group 2), 58 patients with EH stage II without concomitant albuminuria (group 3). We have conducted laboratory studies: measured activated partial thromboplastin time, prothrombin index, thrombin time, fibrinogen, soluble fibrin monomer complex (SFMC), time of XIIa-dependent fibrinolysis, antithrombin III, protein C. **Results.** There was found an increased content of SFMC, which in patients from group 3 was 135 % higher, and in patients of group 2 — 247 % higher than reference values. At that, in patients with

albuminuria, this index was much higher even than in individuals with EH without albuminuria — exceeded by 48 %. Time of XIIa-dependent fibrinolysis in both group 2 and 3 was much longer than normal one. Expressed changes occurred in the system of natural anticoagulants, which were statistically significant in relation to the control group only in patients with albuminuria, and in the group of patients without albuminuria they were not significantly different from the control group. **Conclusions.** Patients with essential hypertension, regardless of the severity of albuminuria, showed a significant inhibition of fibrinolytic activity of the blood and activation of the last units of blood clotting — fibrin formation. Albuminuria was associated with a more significant activation of fibrin formation and was combined with inhibition of own anticoagulant activity of the blood, as evidenced by the decrease in the content of antithrombin III and protein C.

Key words: hypertension, albuminuria, microalbuminuria, plasma hemostasis, thrombophilia.