

ГЕМАТУРИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ: НЕОБХОДИМОСТЬ КОНТРОЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ

Э. Баринов¹, доктор медицинских наук, профессор,

Г. Григорян², кандидат медицинских наук

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

²Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

E-mail: barinov.ef@gmail.com

Оцениваются гематурия и реактивность тромбоцитов у пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом.

Ключевые слова: нефрология, хронический обструктивный пиелонефрит, реактивность тромбоцитов, воспаление, гематурия.

Консервативная терапия с целью устранения или профилактики воспаления при хроническом обструктивном пиелонефрите (ХОПН), включающая в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антибиотики, направлена прежде всего на подавление функциональной активности лейкоцитов (нейтрофилов и лимфоцитов) и ограничение контаминации мочевыводящих путей [1]. Как при этом изменяется функциональная активность тромбоцитов и влияет ли этот фактор на развитие гематурии у пациентов с ХОПН – эти вопросы не получили должного освещения в литературе. Логично предположить, что при ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ1) и снижении содержания тромбоксана (ТхА2) в тромбоцитах будут возникать нарушения гемостаза. Однако выраженность гематурии при мочекаменной болезни и необходимость трансфузии остаются предметом дискуссии [2].

Авторы поставили перед собой задачу оценить гематурию и реактивность тромбоцитов у пациентов с ХОПН.

В исследование включены 88 пациентов с ХОПН, который был верифицирован на основании жалоб больных, анамнеза заболевания, объективного осмотра, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований. В фазе ремиссии ХОПН обследованы 48 больных, в фазе рецидива – 40. В исследование вошли пациенты, принимавшие НПВП и антибиотики в стандартной дозе не менее 5–10 дней до момента госпитализации. При анализе гемограммы (гемоанализатор ABX Pentra XL 80-HORIBA, Франция) определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и абсолютное количество лейкоцитов разных видов. Верификация степени гематурии основывалась на общем анализе мочи и критерии [3], согласно которому микрогематурия характеризуется наличием ≥ 3 эритроцитов в поле зрения (п.з.). Для градации макрогематурии подсчитывали по Нечипоренко количество эритроцитов в 1 мл мочи. Тромбоциты выделяли путем центрифугирования из цитратной периферической крови пациентов. Для анализа функционального состояния тромбоцитов использовали аго-

нисты – аденозиндифосфат (АДФ, 5 мкМ), адреналин (5 мкМ), фактор активации тромбоцитов (ФАТ, 150 мкМ), серотонин (СТ, 10 мкМ), тромбин (0,06 NIH Unit/мл), коллаген (2 мг/мл) в концентрации ЕС₅₀, воспроизводящей амплитуду агрегации 50% тромбоцитов у здоровых лиц. Оценку агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре ChronoLog (США). Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Статистическую обработку результатов проводили в пакетах MedStat и MedCalc. Статистически значимую достоверность констатировали при $p < 0,05$.

Достижение поставленной цели возможно путем решения следующих вопросов.

Во-первых: имеет ли место гематурия при ХОПН и различается ли степень такой кровопотери у пациентов в фазах ремиссии и рецидива заболевания? Исследование гематурии у 13 больных, находящихся в фазе ремиссии ХОПН, позволило верифицировать содержание эритроцитов в моче на уровне $2,25 \pm 1,12 \cdot 10^3$ /л (95% доверительный интервал – ДИ – $0,883 \cdot 10^3$ – $32,8 \cdot 10^3$ /мл). При этом у большинства больных – 9 (69,2%) гематурия была минимальной и находилась в диапазоне от 0 до $10 \cdot 10^3$ эр./мл. У 29 в фазе рецидива ХОПН отмечена гематурия на уровне $25,0 \pm 5,1 \cdot 10^3$ эр./мл (95% ДИ – $10,5 \cdot 10^3$ – $60,6 \cdot 10^3$ эр./мл), т.е. примерно в 11 раз выше, чем в фазе ремиссии ($p = 0,035$). Анализ частоты распределения выраженности гематурии продемонстрировал, что у 16 (55,2%) больных гематурия была минимальной и находилась в диапазоне от 0 до $20 \cdot 10^3$ эр./мл, у 7 (24,1%) – от 20 до $100 \cdot 10^3$ эр./мл и у 6 (20,7%) гематурия была выраженной – от $60 \cdot 10^3$ до $180 \cdot 10^3$ эр./мл. Таким образом, использование НПВП в фазе рецидива ХОПН провоцирует большую кровопотерю, чем их назначение в фазе ремиссии.

Во-вторых: различаются ли основные индикаторы воспаления в фазе ремиссии и рецидива ХОПН? То есть надо сравнить влияние острого (рецидив ХОПН) и хронического (ремиссия ХОПН) воспаления в мочевыводящих путях (МВП) на гематурию. При ремиссии количество лейкоцитов в периферической крови (95% ДИ – $6,2 \cdot 10^9$ – $8,3 \cdot 10^9$ /л) и сегментоядерных нейтрофилов (95% ДИ – 51–67%), а также СОЭ (95% ДИ – 6,0–15,0 мм/ч) находились в пределах референтных значений нормы (табл. 1). В фазу рецидива ХОПН количество лейкоцитов крови превышало таковое в группе с ремиссией на 28% ($p < 0,01$), количество сегментоядерных нейтрофилов – на 10,9% ($p < 0,01$), СОЭ – на 41,7% ($p = 0,213$). Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) ($> 6,0$ мг/л) выявлен у 28 (70%) пациентов, СОЭ > 20 мм/ч – у 18 (45%) и повышение температуры тела – у 35 (75%). Содержание лейкоцитов в моче (95% ДИ – 10–30 в п.з.) превышало таковое у пациентов, находящихся в фазе ремиссии ХОПН, на 87,5% ($p = 0,014$), а количество эритроцитов в моче (95% ДИ – 15,1–51,7 в п.з.) было в 3,9 раза больше ($p = 0,011$). На фоне скудости показателей, позволяющих дифференцировать фазы ремиссии и рецидива, может оказаться весьма информативным соотношение нейтрофилов/лимфоцитов в периферической крови: соответственно в 1-й группе – 2,37, во 2-й – 3,5. Таким образом, острое воспаление в МВП на фоне применения НПВП провоцирует у пациентов большую кровопотерю, чем хроническое воспаление.

В-третьих: различаются ли предикторы гематурии при ремиссии и рецидиве ХОПН? Пациенты в фазе ремиссии ХОПН представлены возрастным диапазоном от 24 лет до 81 года (95% ДИ – 55–67 лет). В 14 (15,9%) случаях конкремент располагался в лоханке и у 34 (38,6%) – в мочеточнике. Конкременты в лоханке были на 60% больше, чем в мочеточнике ($p > 0,05$). Уровень СРБ $> 6,0$ мг/л выявлен у 12 (25%) пациен-

тов, СОЭ >20 мм/ч – у 14 (29,2%) больных, повышение температуры тела – у 18 (37,5%). В моче содержание лейкоцитов находилось на уровне 8,0±2,4 в п.з. (95% ДИ – 4–12 в п.з.), количество измененных эритроцитов в моче составило 8,6±3,2 в п.з. (95% ДИ – 0,64–16,50 в п.з.).

В группе с рецидивом ХОПН средний возраст пациентов составил 60,0±3,4 года, минимальный – 35 лет, максимальный – до 85 лет (95% ДИ – 51,2–67,7 года). Статистически значимой возрастной разницы между группами пациентов с лейкоцитозом и без такового не выявлено (p=0,845). Конкремент располагался преимущественно в мочеточнике у 70 (75%) больных. Межгрупповых различий размеров конкрементов в лоханке и мочеточнике не выявлено (p>0,05). Та-

ким образом, возраст пациентов, размер и локализация конкрементов при ХОПН не являются значимыми факторами, предопределяющими выраженность гематурии.

В-четвертых: *различается ли реактивность тромбоцитов у пациентов в фазе ремиссии и при рецидиве ХОПН на фоне применения НПВП?* В 1-й группе функциональный ответ тромбоцитов на агонисты может быть охарактеризован как гипореактивность (табл. 2). Статистически значимой разницы между стимулирующим воздействием адреналина и ФАТ, СТ и тромбина не обнаружено. Во 2-й группе также выявлено уменьшение реакции тромбоцитов на агонисты. Отсутствие различий в чувствительности α₁-адренорецепторов при рецидиве и ремиссии ХОПН можно объяснить перманентным повышением уровня адреналина в результате активации симпатoadrenalовой системы при мочекаменной болезни [4]. Гипореактивность тромбоцитов как функциональный ответ на ФАТ, СТ и тромбин, вероятно, отражает участие этих молекул в воспалении, к которому формируется адаптация тромбоцитов вследствие фосфорилирования или интернализации рецепторов. При обсуждении причин нарушения тромбогенеза необходимо проанализировать реакцию тромбоцитов на тромбин и коллаген, которые считаются сильными агонистами [5]. Тромбин демонстрировал низкое влияние на тромбоциты, как и в 1-й группе, хотя межгрупповая разница достигала 2 раз (p>0,05). Коллаген воспроизводил агрегацию тромбоцитов на уровне контрольной группы (здоровых лиц); при этом межгрупповая разница достигала 3,5 раза (p>0,05). Вероятно, такое различие реакции на тромбин и коллаген объясняется необходимостью ограничения гематурии, выраженность которой выше при рецидиве ХОПН. Таким образом, выявленная гипореактивность тромбоцитов на агонисты при назначении НПВП у пациентов с ХОПН может быть причиной развития гематурии.

Исследование реактивности тромбоцитов позволит прогнозировать выраженность гематурии при мочекаменной болезни, планировать необходимость и объем трансфузионной терапии.

Показатель	Фаза ремиссии ХОПН	Фаза рецидива ХОПН
Возраст, годы	56,0±2,9	60,0±3,4
Локализация конкремента в лоханке: • число наблюдений • размер конкремента, мм	14 20,0±6,1	10 23,5±10,4
Локализация конкремента в мочеточнике: • число наблюдений • размер конкремента, мм	34 12,50±9,97	30 15,0±4,5
Количество лейкоцитов, •10 ⁹ /л	7,50±0,47	9,60±0,99**
Количество сегментоядерных нейтрофилов, %	64,0±1,9	71,0±2,1**
Количество палочкоядерных нейтрофилов, %	1,00±0,23	2,00±0,71
Количество лимфоцитов, %	27,00±2,09	20,0±2,3**
Количество моноцитов, %	6,00±0,52	4,00±0,53*
Количество эозинофилов, %	2,00±0,34	1,00±0,24
СОЭ, мм/год	12,0±2,9	17,0±3,2
Эр., •10 ¹² /л	4,4±0,1	4,5±0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6	6,2±0,4
Креатинин, мкмоль/л	105,0±22,4	108,9±7,7
Мочевина, ммоль/л	5,70±0,76	5,60±0,67
Белок мочи, г/л	0,033±0,015	0,066±0,100

Примечание. * – различия между фазами ХОПН на уровне p<0,05; ** – на уровне p<0,01.

Группы	Агонисты					
	адреналин	АДФ	ФАТ	СТ	тромбин	коллаген
1-я (ремиссия ХОПН)	21,3±2,0 (95% ДИ – 17–25)	39,8±3,2 (95% ДИ – 33–46)	16,0±8,2 (95% ДИ – 11–31)	19,0±6,0 (95% ДИ – 7–28)	12,7±4,5 (95% ДИ – 4–49)	13,5±8,7 (95% ДИ – 6–49)
2-я (рецидив ХОПН)	20,6±2,0 (95% ДИ – 16–25)	37,8±3,9 (95% ДИ – 30–45)	19,2±4,1 (95% ДИ – 11–29)	11,4±4,2 (95% ДИ – 5–30)	25,5±4,8 (95% ДИ – 11–33)	48,0±10,5 (95% ДИ – 42–70)

Литература

- Yeaman M. Platelets in defense against bacterial pathogens // Cell Mol. Life Sci. – 2010; 67 (4): 525–44.
- Mefford J., Tungate R., Amini L. et al. A Comparison of Urolithiasis in the Presence and Absence of Microscopic Hematuria in the Emergency Department // West J. Emerg. Med. – 2017; 18 (4): 775–9.
- Sharp V., Barnes K., Erickson B. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults // Am. Fam Physician. – 2013; 88 (11): 747–54.
- Ohki K., Ohno Y, Suzuki K. The investigation of ureteral sympathetic innervation, using semi-serial sections: why does the alpha1-adrenergic receptor antagonist work well for ureteral stones? // Int. Urol. Nephrol. – 2010; 42 (1): 113–7.
- Tsai H., Chien K., Liao H. et al. Functional links between Disabled-2 Ser723 phosphorylation and thrombin signaling in human platelets // J. Thromb. Haemost. – 2017; 10: 2029–44.

HEMATURIA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS: A NEED TO CONTROL PLATELET FUNCTIONAL ACTIVITY

Professor E. Barinov¹, MD; G. Grigoryan², Candidate of Medical Sciences

¹M. Gorky Donetsk National Medical University

²Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association

Hematuria and platelet reactivity are evaluated in patients with chronic obstructive pyelonephritis.

Key words: nephrology, chronic obstructive pyelonephritis, platelet reactivity, inflammation, hematuria.