

ГЕМОСТАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. МИНИОБЗОР

Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А.

*Государственный медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан,
muravlev@inbox.ru, vilen53@mail.ru*

В обзоре суммированы и обсуждены результаты исследования компонентов системы гемостаза у больных с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, компоненты гемостаза, эндотелий.

Известно, что терминальные стадии хронических прогрессирующих заболеваний почек нивелируют различия нозологических форм, изначально имевших место, и уремия практически не имеет отличий при гломерулопатиях и тубулоинтерстициальных поражениях. В последние годы речь идет о хронической болезни почек (ХБП), под которой подразумевают такой комплекс необратимых морфологических и функциональных изменений, который позволяет унифицировать подход к клиническому анализу, тактике лечения и профилактике осложнений неуклонно прогрессирующего патологического процесса. Он имеет свои фазы и стадии, последняя из которых означает почечную смерть, то есть терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН). В этой связи актуальным является углубленное изучение механизмов прогрессирования ХБП, поиска ключевых патологических сдвигов в регуляторных универсальных системах, к которым относится система окислительного метаболизма, система регуляции агрегантного

состояния крови (РАСК). Сегодня уже ясно, что нарушение системы гемостаза является одним из генеральных патологических явлений, сопутствующих хронической болезни почек (ХПБ) [11]

Показано, что коагуляционные изменения происходят еще до формирования собственно ХБП. Например, на фоне активности гломеруло- или пиелонефрита при сохранной функции почек. В работе N. Belovezhdov et al. [13] установлено, что у больных гломерулонефритом снижалось число тромбоцитов, их агрегация, индекс адгезии, уменьшалось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), но увеличивалось рептилазное время. У 52% больных возрастало содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов. Увеличение продуктов деградации фибрина зафиксировано у 14%. По мнению авторов, при гломерулонефрите развивается подострая или хроническая форма ДВС-синдрома.

В другом исследовании показано, что у больных хроническим гломерулонефри-

том с сохранной функцией почек увеличено АЧТВ, а другие показатели гемостаза не отличаются от аналогичных показателей у здоровых лиц. При усугублении почечной недостаточности (I-III стадии ХПН) в крови больных ХГН возрастает уровень фибриногена при снижении фибринолитической активности сосудистой стенки. В то же время удлинение АЧТВ обнаружено только у больных со II стадии ХПН [4].

Проведено исследование компонентов системы фибринолиза в крови больных хроническим гломерулонефритом, у которых развилась ХБП и в конечном итоге — тХПН. Показатели изучались до и после гемодиализа. У больных оказалось пролонгированным эуглобулиновое время, было увеличено содержание плазмин-антиплазминовых комплексов и продуктов деградации фибрина. Это позволило сделать вывод об увеличении образования плазмينا и усилении распада фибрина при снижении общей фибринолитической активности [15].

Исследование некоторых показателей системы гемостаза у больных с хроническими болезнями почек III-IV стадии, в том числе хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом, выявило выраженное повышение активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, отсутствие Д-димеров и активацию тромбоцитов. В то же время сохранялась на уровне контроля активность антитромбина III, что препятствовало развитию локальной и/или диссеминированной гиперкоагуляции [2]. У

больных IgA-нефропатией обнаружена локальная стимуляция тромбоцитов и высказано мнение об их возможном участии в иммунопатологическом процессе [17].

В плазме крови больных с нефротическим синдромом обнаружено увеличение Р-селектина, что свидетельствовало об активации тромбоцитов [18; 19]. Наточина Н.Ю. полагает, что активация тромбоцитов при нефротическом синдроме связана с гиперфибриногенемией, гиповолемией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией. Большое значение имеет концентрация альбумина, поскольку этот белок, связывая арахидоновую кислоту, ограничивает образование тромбоксана А₂, стимулирующего агрегацию тромбоцитов [3; 18]. В более позднем исследовании было предложено рассматривать гипоальбуминемия как фактор риска венозной тромбоэмболии, именно на основании того, что альбумин транспортирует арахидоновую кислоту [20].

Wattanakit K., Cushman M. показано снижение фибринолитической активности у больных с нефротическим синдромом. По мнению авторов, альфа-2-антиплазмин, высвобождающийся в циркулирующую кровь, быстро инактивируется плазмином. Комплекс плазмин-антиплазмин снижал клиренс креатинина, что позволило предположить развитие реактивного фибринолиза и рассматривать как механизм увеличения риска венозной тромбоэмболии, но это положение требует дальнейших исследований [22]. В плазме крови больных с нефро-

тическим синдромом снижалось содержание IX, XI, and XII факторов, что, по мнению авторов, связано с элиминацией этих белков с мочой. Но, в тоже время не ясно, как эти изменения связаны с риском венозной тромбоэмболии [21; 23]. Обнаружено снижение антитромбина III в крови пациентов с нефротическим синдромом, причем синтез этого белка не перекрывал его потерь с мочой [24]. В ряде исследований продемонстрирована корреляция между дефицитом антитромбина и риском развития венозной тромбоэмболии, но в других работах такой взаимозависимости не наблюдалось [25]. Установлено увеличение протеинов С и S в крови больных с нефротическим синдромом, что расценено как защитная реакция против развития венозной тромбоэмболии [26]. В крови больных с нефротическим синдромом возрастало содержание молекул адгезии (Р-селектин, Е-селектин, ICAM, VCAM), а также фактора Виллебранда, тромбомодулина и ингибитора тканевого фактора TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Это увеличение, по мнению авторов, обусловлено как за счет неадекватного клиренса, так и за счет увеличения синтеза/высвобождения [27]. У больных хроническим тубулоинтерстициальным нефритом выявлена активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, которая характеризуется изменением числа тромбоцитов, их устойчивой гиперагрегацией и активацией. По мнению авторов исследования, выраженность агрегационной активности тром-

боцитов у больных тубулоинтерстициальным нефритом связана с эндотелиальным повреждением, которое проявляется повышением уровня и активности фактора Виллебранда. Со стороны коагуляционного звена системы гемостаза обнаружено ускорение активированного частичного тромбинового времени, тромбинемия, наличие которой подтверждалось и повышенным уровнем растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови. Совокупность этих результатов позволила авторам констатировать латентное течение локального внутрисосудистого свертывания крови при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите [11].

Риск развития венозной тромбоэмболии возрастал с увеличением содержания Д-димеров, С-реактивного белка, фибриногена, факторов VII, VIII и von Willebrand в крови больных с хроническими болезнями почек [30]. Увеличение компонентов коагуляционного звена системы гемостаза обнаружено не только в крови больных ХБП. Так, исследованиями N Liu et al найдены фибрин-полимер, фактор V и растворимые комплексы фибрина в мезангиуме больных с нефропатией. Причем, по мнению авторов, растворимые комплексы фибрина образуются в пролиферативных областях мезангиума [16]. У больных ХБП на V стадии ее развития синхронно с повышением альдостерона крови возрастала активность маркеров эндотелиальной дисфункции и увеличивалась агрегация тромбоцитов с образованием внутрисосудистых агрегатов мало-

го размера; у части больных зафиксировано увеличение уровня D-димеров [1]. В обзоре D. I. Jalal et al [31] приведены данные о том, что у больных с ХБП на ранних стадиях развития преобладает протромботическое состояние. На терминальной стадии почечной патологии наряду с протромботическим состоянием во многих случаях наблюдался геморрагический диатез, но при этом не понятны механизмы сосуществования этих двух противоположных видов нарушения гемостаза. Показана взаимосвязь между повреждением гемостаза и уремией при хронических повреждениях почек. Это выражается в геморрагических явлениях. Данные нарушения развиваются прежде всего на уровне взаимодействий «тромбоциты — тромбоциты» и «тромбоциты — сосудистая стенка». При этом число тромбоцитов остается нормальным, но изменяются их морфология и функция. Описана дегрануляция тромбоцитов со снижением внутриклеточного пула АДФ и серотонина. В тоже время уровень кальция в плазме крови повышен, что вызывает нарушения в мобилизации кальция в ответ на стимуляцию. Также высказано мнение о том, что тромбоциты больных уремией не способны продуцировать адекватное количество тромбоксана 2 в ответ на действие тромбоцит-активирующего фактора. Нарушение взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки при уремии связывают со снижением экспрессии $gp_{IIb-IIIa}$ рецепторов на активированных тромбоцитах. В послед-

нем случае предположено взаимодействие этих рецепторов с уремическими токсинами, в том числе с мочевиной и креатинином, концентрация которых возрастает в плазме крови больных. В то же время не обнаружено корреляций между показателем адгезии тромбоцитов и уровнем уремических токсинов. Предположено участие PGI₂. Высказано мнение о функциональных нарушениях, с участием фактора Виллебранда. В то же время агрегация тромбоцитов играет роль в тромбообразовании [32].

Проведены исследования содержания протеина Z в крови больных с патологией почек. Протеин Z — это витамин K-зависимый белок, который синтезируется в печени. Протеин Z циркулирует в комплексе со своим протеазным ингибитором. Известно, что протеин Z участвует в процессе свертывания крови, ингибируя активный фактор X [33; 34]. Małyszko JS et al. установлено снижение концентрации протеина Z в крови больных с патологией почек [28; 29].

Одним из наиболее дискуссионных вопросов является участие эндотелия сосудов. В норме клетки эндотелия сосудов обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью. У больных хроническим гломерулонефритом обнаружено снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки [4; 10]. Снижение антиагрегационной и фибринолитической активности сосудистой стенки зафиксировано при прогресси-

ровании гломерулонефрита нефротической формы [5; 6; 14]. Мовчан Е.А. [7] показано, что у больных гломерулонефритом развивается эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция. У больных гломерулонефритом на всех этапах заболевания в крови больных зафиксировано стойкое увеличение фактора Виллебранда, что свидетельствовало о нарушении функциональных свойств эндотелия сосудов. В почках отмечено локальное увеличение синтеза эндотелина¹, который, являясь вазоконстриктором, вызывает повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Увеличение фактора Виллебранда провоцирует прилипание, маргинацию тромбоцитов и их агрегацию; при этом тромбоциты крови больных с различными стадиями гломерулонефрита по-разному реагировали на стимулы. При присоединении ТИК начинают преобладать процессы агрегации тромбоцитов. Также Е.А. Мовчан приводит результаты экспериментальных исследований, демонстрирующие, что активированные тромбоциты провоцируют мезангиальную пролиферацию. Кроме того, при гломерулонефрите показано изменение концентрации продуктов секреции тромбоцитов, особенно тромбосана A_2 и пластинчатого фактора 4 (ПФ4) в клубочковой зоне и интерстиции. ПФ4 обладает широким спектром действия, участвуя в реакциях хемотаксиса нейтрофилов и их активации, а также способен встраиваться в ба-

зальную мембрану почек, нарушая тем самым проницаемость клубочков. Увеличение тромбосана A_2 выявлено у больных гломерулонефрита во всех фазах его течения (активное, неактивное, присоединение тубулоинтерстициального компонента — ТИК). Обсуждается участие тромбосана A_2 и ПФ4 в воспалении и фиброзе почечной ткани. В то же время Adams M.J. et al. [35] установлено увеличение тканевого фактора и фактора VII, количества 1 + 2 фрагментов протромбина при значительном снижении содержания антитромбина III, фактора X и отношения свободного протеина S к протеину S. Изменение данных показателей коррелировало со степенью ренальной дисфункции. Эти результаты, по мнению авторов, продемонстрировали, что развитие гиперкоагуляции было независимо от функции эндотелия, но было ассоциировано с воспалительным процессом.

С учетом той роли, которую играют свободнорадикальные процессы в регуляции клеточно-гуморальных взаимодействий [8], представляет интерес их влияние на систему гемостаза в целом и на отдельные её компоненты у лиц с хроническим пиелонефритом (ХПН), самым распространенным заболеванием почек и поэтому вносящим наиболее весомый вклад в структуру ХБП. Имеются единичные исследования компонентов системы гемостаза у больных ХПН. Так, исследование окислительного метаболизма тромбоцитов у больных ХПН выявило возрастание содержания диеновых конъюгатов,

сопряженных триенов, ТБК-реагирующих продуктов. Интенсификация ПОЛ у больных хроническим пиелонефритом сопровождается существенным угнетением активности каталазы, супероксиддисмутазы и общей антиокислительной активности плазмы крови. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов зависела от степени активности ХПЛ. Важно отметить, что увеличение интенсивности процессов ПОЛ в тромбоцитах, снижение активности антиоксидантной защиты происходили параллельно с повышением активности сосудистотромбоцитарного гемостаза [9]. Таким образом, изучение взаимосвязей и взаимодействий отдельных звеньев РАСК на фоне почечной патологии позволяет в настоящее время считать, что прокоагуляционные тренды в данной системе возникают при гломерулопатиях и приобретают устойчивость при манифестации ХБП, особенно в терминальных её стадиях. Интерстициальные повреждения почек сопряжены с активизацией сосудистотромбоцитарных взаимодействий. Очевидные закономерность и системность установленных фактов требуют дальнейшего изучения гемостазиологических феноменов ХБП на предмет их патогенетического веса.

Список литературы

1. Карабаева А.Ж. и соавт. // Нефрология. 2008. Т.12. № 2. С. 56-60.
2. Карабаева А.Ж. Альдостерон как фактор прогрессирования кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек — Автореф. дис. докт. мед. наук. — Санкт-Петербург. 2009. 48 с.
3. Наточина Н.Ю. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 1999. № 6. № 41-46.
4. Ребров А. П., Зелепукина Н. Ю. // Нефрология и диализ. 2001. № 4. (доступно по <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=8838>).
5. Есаян А.М., Каюков И.Г. // Лечение хронической почечной недостаточности / Под ред. С.И. Рябова. — СПб., 1997. С. 26-35.
6. Тареева И.Е. // Тер. архив. 1996. № 6. С. 5-10.
7. Мовчан Е.А. // Бюллетень сибирской медицины, 2008. Приложение 2 С. 88-96,
8. Нелаева Ю.В. и др. // Сахарный диабет. 2003. № 3 (20). С. 10-13.
9. Гудкова Т.В. и соавт. // Нефрология. 2005. № 9. С. 70-74.
10. Шмакова Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в поражении сердечно-сосудистой системы при гломерулонефритах у детей: Автореф. дис ... канд. мед наук Томск, 2005. 20 с.
11. Суворова Т.С. и др. // Тер архив. 2007; 79 (6):56-60.
12. Eberst E, Berkowitz LR. // Am J Med, 1994; 96: 168-79.
13. Belovezhdov N. et al. // International Urology and Nephrology — 1986. V 18, N 2. 193-203;
14. Mercier E. et al. // The Hematology Journal 2001. 2. P.18-25.
15. Bronisz M. et al. // Renal Failure 2004, Vol. 26, No. 3. P. 223-229.
16. Liu N et al // Clin Exp Nephrol. 2007 11(1). P.71-6.
17. Kamitsuji H. et al // Nephrol. 1998. V. 78. P. 162-167.
18. van Hylckama Vlieg A et al // Blood 2000. 95. P.3678-3682.
19. Meijers JC et al. // N Engl J Med 2000. 342. P.696-701.
20. Mahmoodi BK // Circulation 2008. 117. P. 224-230.
21. Mahmoodi BK // J Am Med Assoc 2009; 301. P.1790-1797.
22. Wattanakit K., Cushman M. // Curr Opin Pulm Med. 2009.15(5). P.408-412.
23. Kayali F, // Am J Med 2008. 121. P. 226-230.
24. Keller Cet al. // BMC Nephrol 2008. 9. P.9.
25. Shlipak MG et al. // Circulation 2003; 107. P.87-92.
26. Bach L D. et al. // American Journal of Kidney Diseases 2009. V.53. Issue 4. P. 596-605.
27. Matyszko J et al. // Kidney & Blood

- Pressure Research 2004. 27.N 2. P.71-77.
28. Małyszko J et al. // J Thromb Haemost, 2003; 1. P. 195-6.
29. Małyszko JS et al. // Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku . 2004. V. 49. P. 197-200.
30. Wattanakit K, et al. // J Am Soc Nephrol 2008. 19. P.135-140.
31. Jalal D. I. et al. // Semin Thromb Hemost 2010. 36(1). P. 34-40
32. Liberato B.B. // Nephrology www.medstudents.com.br/.../nefro5.htm
33. Broze GJ. // Thromb Haemost, 2001. 86. P. 8-13.
34. Broze GJ. //Lancet. 2001. 357. P. 900-2.
35. Adams M.J. et al. // Thrombosis Research 2008. V. 123. Issue 2. P. 374-380.

HEMOSTASIS PATHWAY ON CHRONIC KIDNEY DISEASE. MINI-REVIEW

Muravleva L.E., Molotov-Luchansky V.B., Kliuev D.A.

*The State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan,
muravlev@inbox.ru, vilen53@mail.ru*

This review recaps and appraises studies examining the components of the hemostasis pathway in patients with chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, components of hemostasis endothelium