

УДК 616.61-002.2-07:616.151

НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., Колесникова Е.А., Бобырев С.С., Нургалиева А.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан (100008, г. Караганда, ул. Гоголя, 40), e-mail: lem2403@mail.ru

Проведен анализ литературы, посвященный нарушению системы гемостаза при хронической болезни почек. У больных с хронической болезнью почек установлено наличие двух тенденций изменения гемостаза: протромботической и геморрагической. Особое внимание уделено обсуждению представлений о механизмах дисфункции тромбоцитов. Обсуждаются вероятные факторы повреждения тромбоцитов. Указывается наличие альтернативных точек зрения на роль эндотелиальных клеток в индукции нарушения коагуляции и тромбофилии. Проанализированы альтернативные данные о роли микрочастиц, ведущих свое происхождение от эндотелия и клеток крови, в механизмах нарушения агрегатного состояния крови и гемостаза у больных хронической болезнью почек.

Ключевые слова: тромбоциты, микрочастицы, гемостаз, хроническая болезнь почек

DISORDER OF THE REGULATION OF BLOOD AGGREGATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Muravylova L.E., Molotov-Luchanckiy V.B., Klyuyev D.A., Kolesnikova Y.A., Bobyrev S.S., Nurgaliyeva A.A.

Karaganda state medical university, Karaganda, Kazakhstan (100008, g. Karaganda - city, Gogol street, 40), e-mail: lem2403@mail.ru

The analysis of the scientific date devoted to the disorder of hemostasis in patients with chronic kidney disease was made. In patients with chronic kidney disease there were two trends in hemostasis infringement: prothrombotic and hemorrhagic. Particular attention was focused on the mechanisms of platelet dysfunction. The possible factors of the platelet damage were discussed. The presence of alternative points of view on the role of endothelial cells in the induction of coagulation disorders and thrombophilia were showed. Alternative data devoted to the role of platelet-derived microparticles and endothelium-derived microparticles in mechanisms of infringement of blood aggregation and hemostasis in patients with chronic kidney disease were discussed.

Keywords: platelets, microparticles, hemostasis, chronic kidney disease

Одним из актуальных направлений исследования при хронической болезни почек является изучение системы гемостаза. Jalal D.I. et al. указывают на наличие у больных с ХБП двух тенденций: протромботической и геморрагической, но причины сосуществования этих конфликтных гемостатических нарушений не ясны [22].

Согласно клиническим наблюдениям, эпизоды кровотечения зафиксированы у 40-50% больных с ХПН или получавших гемодиализ [18]. Согласно другим исследованиям риск эпизодов кровотечения возрастает более чем в 2 раза у больных с патологией почек [35]. Клинически увеличение кровотечения у больных с почечной патологией проявляется разнообразными формами (гастроинтестинальные кровотечения, кровотечение из мест канюлирования, ретинальная геморрагия, субдуральная гематома, эпитаксическая гематурия, экхимоз, пурпура, кровотечение из десен, гингивальное кровотечение, генитальное кровотечение и др.).

Это ставит задачу: оценить причины нарушения свертывающей системы крови, и в первую очередь, тромбоцитов. Функция тромбоцитов у больных с патологией почек существенно изменена. Эти изменения касаются распределения α -гранул. У здоровых людей α -гранулы содержат тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, фибронектин, фактор фон Виллебранда, фибриноген, серотонин, V и XIII факторы коагуляции и т.д. У уремических больных α -гранулы характеризуются увеличенным соотношением АТФ/АДР и сниженным содержанием серотонина [13].

Одна из причин нарушения гемостаза у больных терминальной ХБП связана с развитием дисфункции тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов развивается как результат нарушения самих тромбоцитов. Другой причиной выступает нарушение взаимодействия тромбоцитов с эндотелием сосудов и затрагивает активацию тромбоцитов, их рекрутирование, адгезию и агрегацию. У гемодиализных больных контакт тромбоцитов с искусственными поверхностями приводит к активации клеток и повышению риска тромбообразования [23, 14, 3].

Развитие тромбоцитарной дисфункции и кровотечения у уремических больных связывают с высвобождением АТФ и увеличением внутриклеточного содержания кальция. Кроме того в тромбоцитах больных наблюдается нарушение синтеза и/или высвобождения тромбоксана А₂, что приводит к снижению адгезии и активации клеток. Высказана точка зрения, что дисфункцию эндотелия вызывают уремические токсины [2]. По мнению авторов исследования, тромбоциты непосредственно участвуют в развитии гломерулярных поражений посредством разных механизмов, включая высвобождение активных молекул, изменение гломерулярной проницаемости. В тоже время высказывается иная точка зрения по поводу влияния диализа на тромбоциты. В результате диализа число нефункциональных тромбоцитов снижается, но риск кровоизлияний не устраняется, так как при гемодиализе контакт тромбоцитов с искусственными поверхностями является причиной активации тромбоцитов.

Другие исследователи полагают, что циркулирующие фрагменты фибриногена способны связываться с IIb/IIIa рецептором тромбоцитов, вызывая снижение адгезии и агрегации [6]. Opatný K Jr. полагает, что основной причиной нарушений гемостаза у больных ХПН являются дефекты фибринолиза. Нарушение фибринолиза связано с развитием тромбоза, атеросклероза и других осложнений. В тоже время не ясна взаимосвязь между нарушением фибринолиза и протромботическими расстройствами [27]. Также высказываются мнения о влиянии окислительного стресса и воспаления на функцию тромбоцитов крови больных с ХБП [28].

В. В. Liberato были обобщены представления механизмах уремического кровотечения при ХПН [25]. По мнению этого автора, первичным механизмом является изменение взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки, а также нарушения взаимодействия тромбоцитов друг с другом. У больных с уреемией в тромбоцитах снижается количество гранул, что приводит к уменьшению пула ADP и серотонина. В тоже время у уремических больных возрастает содержание кальция; увеличение кальция в крови вызывает нарушение мобилизации кальция в ответ на действие паратиреоидного гормона. Это наблюдение, в сочетании с установленным фактом, что паратиреоидный гормон ингибирует функцию тромбоцитов, привело к некорректной интерпретации роли этого гормона в генезисе нарушений со стороны тромбоцитарного звена при ХПН. При ХПН тромбоциты утрачивают способность продуцировать адекватные количества тромбоксана A₂ в ответ на действие тромбоцит-активирующего фактора. При уремии на поверхности тромбоцитов нарушается функция gpIIb-IIIa рецепторного комплекса, что приводит к снижению связывания фибриногена и фактора vWF. В тоже время связывающая активность рецептора gpIb не нарушена. Предполагается, что gpIIb-IIIa рецептор может связываться с уремическими токсинами, присутствующими в плазме крови больных. Это предположение подтверждает ранее существующие представления о том, что увеличение в крови уремических токсинов больных является основной причиной нарушения функции тромбоцитов. В качестве таких токсинов рассматриваются мочевины, фенол, креатинин, фенольная кислота и гуанидиноянтранная кислота. В тоже время не обнаружено корреляции между этими веществами в плазме крови и временем кровотечения или адгезией тромбоцитов у уремических больных. Было предположено, что основной причиной дефекта тромбоцитов при уремии является нарушение связывания тромбоцитов с vWF. В. В. Liberato также указывает, что и сам гемодиализ приводит к дисфункции в системе коагуляции, в основном, из-за применения гепарина. Высокий риск тромбоза артериовенозной фистулы у уремических больных, по мнению автора, детерминирован агрегацией тромбоцитов, хотя следует искать и другие причины [25].

Кроме того высказана точка зрения, что возросшие концентрации простациклина и метаболитов оксида азота в плазме крови уремических больных ингибируют агрегацию тромбоцитов, повышая тем самым риск кровотечения [12].

Помимо уремических токсинов, другой причиной дисфункции тромбоцитов выступает анемия. Считается, что анемия влияет на тромбоциты путем уменьшения взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, снижения высвобождения ADP и за счет перехвата оксида азота [7]. Высказано мнение, что причиной нарушения гемостаза у больных с ХБП является снижение уровня железа [15]. При снижении скорости

гломерулярной фильтрации ниже $<75 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ прогнозируется увеличение риска венозного тромбообразования [29]. У больных с ХБП повышен уровень фибриногена и плазматического тканевого фактора наряду с ростом С-реактивного белка и интерлейкина 6 [8, 33]. Тканевой фактор, помимо участия в процессе коагуляции, вносит вклад в процесс воспаления, так как индуцирует транскрипцию провоспалительного фактора Nf-κB и активируемого протеазой рецептора 1 [4]. Также было показано, что содержание факторов XIIIa и VIIa, а также комплекса активированного протеина C и комплекса тромбин-антитромбин возросло в крови больных с ХБП [13]. Кроме того большое значение придается системе ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, активация которой ассоциирована с увеличением в плазме крови больных фибриногена, Д-димеров и ингибитора активатора плазминогена 1 [32]. Ингибитор активатора плазминогена 1 взаимосвязан со стимуляцией макрофагов и инфильтрацией миофибробластов, с регуляцией TGF-β (который связан с развитием фиброза при прогрессировании ХБП), с ингибированием активации фибринолитической системы посредством подавления тканевого активатора плазминогена и урокиназы [16].

Немаловажное значение придается оксиду азота. Показано, что у уремических больных снижение уровня L-аргинина и NO ассоциировано с повышенной агрегируемостью тромбоцитов. Высказано мнение, что накопление одного из уремических токсинов - фенилуксусной кислоты ингибирует индуцибельную NO-синтазу, что результируется в уменьшении синтеза NO [19].

У пациентов с ХПН на мембранах тромбоцитов экспонируется фосфатидилсерин, который активирует фактор V. Активный фактор V связывается с X фактором и активирует его, что в конечном итоге ведет к образованию тромбина [20].

Тромбоциты крови уремических больных содержат высокий уровень P-селектина и рецептор фибриногена PAC-1, что приводит к образованию агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами. Эти агрегаты способствуют генерации активных форм кислорода, что приводит к образованию тромба у больных ХБП [13].

Проведено исследование ряда показателей системы свертывания крови у больных ХБП III и IV стадий. Установлено существенное увеличение D- димеров более чем у 90% больных обеих групп. Протромбиновое время и АЧТВ у больных ХБП было в пределах контроля. Удлинение времени кровотечения наблюдалось только у 5 больных с ХБП IV стадии. У 5 больных с ХБП III стадии и 9 больных с ХБП IV стадии отмечена тромбоцитопения. Эти результаты позволили сделать заключение о нарушении коагуляционного гемостаза у больных ХБП III и IV стадий [31].

У больных с терминальной ХПН повреждение эндотелиальных клеток ведет к нарушениям коагуляции и тромбофилии. Это документируется увеличением концентрации в крови больных фибриногена, d-димеров, комплекса тромбин-анти тромбин, фактора VII и vWF, PAI-1, тромбомодулина. Гомоцистеин рассматривается как посредник между ренальной дисфункцией и повреждением клеток эндотелия. Он может ингибировать тромбомодулин-зависимую активацию комплекса протеина C, результатом чего является перманентная активация тромбина с последующим образованием фибрина. Он также влияет на эндотелиальное высвобождение t-PA, что индуцирует предрасположенность к гипофибринолизу. Гипергомоцистеинемия влияет на субэндотелиальную пролиферацию через активацию транскрипции металлопротеиназы 9 [13].

В тоже время выдвигается и альтернативная точка зрения на роль повреждения эндотелия при ХБП. В крови больных ХБП проведено определение содержания тканевого фактора, факторов VIIc и X, фрагмента протромбина 1+2, ингибитора тканевого фактора, протеинов C и S, анти тромбина III), а также маркеров активации коагуляции, васкулярных маркеров (растворимый E-селектин и тромбомодулин) и интерлейкина 6 как медиатора воспаления. Было обнаружено увеличение содержания тканевого фактора и фактора VIIc, фрагмента протромбина 1+2 при значительном снижении анти тромбина III и отношения свободного протеина S к общему протеину S. Коррелятивная связь между уровнем тканевого фактора, креатинина и интерлейкина 6 позволила авторам исследования сделать заключение о том, что изменения в системе коагуляции/антикоагуляции не зависели от функции эндотелия, но были взаимосвязаны с процессом воспаления [17].

Другой вероятной причиной риска развития венозного тромбоза у пациентов с патологией почек является атеросклероз. У пациентов с ХБП тромбоциты и система коагуляции активированы в атеросклеротических сосудах, что вносит вклад в формирование венозного тромбоза [36]. С развитием венозного тромбоза также ассоциируется микроальбуминурия [26].

Большое внимание уделяется изучению роли микрочастиц, циркулирующих в крови уремических больных. Описаны два механизма образования микрочастиц. Первый связан с высокой концентрацией в крови больных уремических токсинов, которые и индуцируют высвобождение микрочастиц из эндотелия. В тоже время не обнаружена корреляция между содержанием мочевины и числом циркулирующих микрочастиц в крови уремических больных. При уремии высокий риск развития сердечноvascularной патологии, которая, сама по себе, приводит к высвобождению микрочастиц [9, 34]. Наконец, при гемодиализе напряжение сдвига и контакт с чужеродной поверхностью может также индуцировать образование микрочастиц из циркулирующих тромбоцитов и нейтрофилов [21]. В тоже

время другими исследованиями не установлено увеличение образования микрочастиц тромбоцитарного происхождения до и после диализа, что, по мнению авторов, связано с материалом, из которого изготовлены диализные мембраны [5]. Пациенты с ХПН и активированным эндотелиальным статусом имели повышенный уровень активированных тромбоцитов и микрочастиц, берущих происхождение от эндотелия, вне зависимости от модальности диализа. Эти микрочастицы рассматривались как прокоагулянты. Кроме уремии, хронической васкулярной дисфункции и атеросклероза причиной увеличения уровня микрочастиц может быть и нарушение регуляции метаболизма. Обнаружено, что при ХПН микрочастицы несут маркеры активации тромбоцитов (CD62P и CD63), что увеличивает риск развития васкулярной патологии. CD62P или P-селектин обладает высоким прокоагулянтным потенциалом [5].

Нет единого мнения о патогенетической роли микрочастиц. М. С. Trappenburg et al. в большей степени позиционируют микрочастицы в крови больных ХПН как один из факторов развития атеросклероза [5]. В исследовании [13] предположено, что прокоагулянтные свойства микрочастиц у больных с ХБП связано с содержанием в них microРНК, что может ингибировать функцию тромбоцитов. Показано, что микрочастицы могут нести на поверхности фосфатидилсерин, который облегчает превращение протромбина в тромбин [11, 24]. У достаточно большого количества гемодиализных больных в крови определяются антифосфолипидные антитела. Их значение пока не ясно. Вполне вероятно, что антифосфолипидные антитела можно рассматривать как факторы риска тромбоза [13]. Проведена оценка фибринокинетического профиля у больных терминальной ХПН, получающих гемодиализ, и у больных с ХБП. Показано снижение плотности образующегося тромба и изменение времени его лизиса. Эти результаты противоречат ранее существующим представлениям о том, что у больных терминальной ХБПН и ХБП вследствие высокой плотности образующийся тромб устойчив к фибринолизу [10].

Анализ проведенных исследований показал, что изучению состояния гемостаза при болезнях почек уделяется очень большое внимание. Следует отметить, что коагуляционные изменения происходят еще до формирования собственно ХБП [1].

Механизмы нарушения гемостаза и пути вовлечения компонентов гемостаза в прогрессирование патологии почек до сих пор не ясны. Это требует проведения дальнейших исследований гемостазиологических феноменов ХБП. В этом плане особый интерес представляет изучение эритроцитов, тем более что есть данные, что у уремических больных эритроциты демонстрируют повышенную прокоагулянтную активность [30].

Список литературы

1. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Гемостаз при хронической болезни почек: миниобзор // *Современные проблемы науки и образования*. – 2010. – № 4. – С. 36-42. URL: www.science-education.ru/92-4498 (дата обращения: 27.10.2014).
2. Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – 30(5). – P. 579-589.
3. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy / Thomas Gremmel, Markus Müller, Sabine Steiner et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. doi: 10.1093/ndt/gft103.
4. Chu A.J. Tissue factor mediates inflammation // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – 440. – P. 123-132.
5. Chronic renal failure is accompanied by endothelial activation and a large increase in microparticle numbers with reduced procoagulant capacity / M.C. Trappenburg, M. van Schilfhaarde, C.P. Frerichs et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2012. - 27(4). – P. 1446-1453.
6. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb – IIIa / U.R. Thekkedath, T. Chiranthavath, J.K. Leyboldt et al. // *Am. J. Hematol.* – 2006. – 81. – P. 915-926.
7. Escolar G., Díaz-Ricart M., Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. - 4(5). – P. 359-367.
8. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency / M.G. Shlipak, L.F. Fried, C. Crump et al. // *Circulation.* – 2003. – 107. – P. 87-92.
9. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure / V. Faure, L. Dou, F. Sabatier et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – 4. – P. 566-573.
10. Fibrinolytic Deficit in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease Patients Contributes to the Hemostatic Abnormalities / C. Adiguzal, V. Bansal, J. Cunanan et al. // *FASEB J.* - 2009. - 23 (Meeting Abstract Supplement). – P. 569-574
11. Freyssinet J.M., Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties // *Thromb. Res.* – 2010. – 125. – P. 46-48.
12. Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients // *Semin. Dial.* – 2009. – 22. – P. 279-286.
13. Haemostasis in Chronic Kidney Disease / J. Lutz, J. Menke, D. Sollinger, H. Schinzel, K. Thürmel // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. - 29(1). – P. 29-40.
14. Hemostasis in chronic renal failure / J. Małyszko, J.S. Małyszko, M. Myśliwiec, W. Buczek // *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku.* – 2005. - Vol. 50. – P. 126-131.
15. Hundert J.S., Singh A.K. Anemia and Disorders of Hemostasis in Chronic Kidney Disease // *In Management of Chronic Kidney Disease.* – 2014. – P. 205-221.

- 16.Huang Y., Noble N.A. PAI-1 as a target in kidney disease // *Curr. Drug. Targets.* – 2007. – 8. – P. 1007-1015
- 17.Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function / M.J. Adams, A.B. Irish, G.F. Watts, R. Oostryck and G.K. Dogra // *Thrombosis Research.* – 2008. – Vol. 123, Is. 2. - P. 374-380.
- 18.Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients / V. Moal, P. Brunet, L. Dou et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – 18. – P. 1834-1841.
- 19.Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression / J. Jankowski, M. van der Giet, V. Jankowski et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – 112. – P. 256-264.
- 20.Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia / M. Bonomini, S. Dottori, L. Amoroso et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – 2. – P. 1275-1281.
- 21.Increase of circulating neutrophil and platelet microparticles during acute vasculitis and hemodialysis / L. Daniel, F. Fakhouri, D. Joly et al. // *Kidney Int.* – 2006. – 69. – P. 1416-1423.
- 22.Jalal D.I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. - 36(1). – P. 34-40.
- 23.Kaw D., Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease // *Semin. Dial.* – 2006. - 19(4). – P. 317-322.
- 24.Key N.S. Analysis of tissue factor positive microparticles // *Thromb. Res.* – 2010. – 125. – P. 42-45.
- 25.Liberato B.B. Hemostasis in Chronic Renal Failure (Part I - Pathogenesis) // *Thrombosis Research.* - 2008. – Vol. 123, Is. 2. – P. 374-380.
- 26.Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism / B.K. Mahmoodi, R.T. Gansevoort, N.J. Veeger et al. // *JAMA.* – 2009. – 301. – P. 1790-1797.
- 27.Opatrný K.Jr. Hemostasis disorders in chronic renal failure // *Kidney Int. Suppl.* – 1997. – 62. – P. 87-89.
- 28.Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? / T.M. Brunini, A.C. Mendes-Ribeiro, J.C. Ellory et al. // *Cardiovasc Res.* – 2007. – 73. – P. 359-367.
- 29.Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients / D.J. Cook, M.A. Crowther, M.O. Meade et al. // *J. Crit. Care.* – 2005. – 20. – P. 309-313.
- 30.Red blood cells may contribute to hypercoagulability in uraemia via enhanced surface exposure of phosphatidylserine / Mario Bonomini, Vittorio Sirolli, Gabriele Merciaro, Teresa Antidormi et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – 1. doi:10.1093/ndt/gfh622.

31. Subhan-ud-Din Shahida A.R. Shah haemostatic Defects in chronic Kidney Disease // J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 21, N. 3. – P. 149-152.
32. Tay K.H., Lip G.Y. What ‘drives’ the link between the renin-angiotensin-aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? // Am. J. Hypertens. – 2008. – 21. – P. 1278-1279.
33. Tissue factor pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment / K. Pawlak, J. Tankiewicz, M. Mysliwiec et al. // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2009. – 20. – P. 590-594.
34. Tissue factor coagulation pathway and blood cells activation state in renal insufficiency / E. Mercier, B. Branger, F. Vecina et al. // Hematol. J. – 2001. – 2. – P. 18-25.
35. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective / A.M. Parikh, F.A. Spencer, D. Lessard et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – 58. – P. 746-755.
36. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis / G. Piazza, S.Z. Goldhaber, D.M. Lessard et al. // Thromb. Haemost. – 2011. – 106. – P. 1095-1102.

Рецензенты:

Койчубеков Б.К., д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биофизики и информатики Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда;

Койгельдинова Ш.С., д.м.н., профессор, начальник клинического отдела Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда.