

© Н.В.Сократов, 2004
УДК 616.136.7:[612.115.8+576.807.7+577.152.34]

Н.В. Сократов

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗА, КАЛЛИКРЕИНА И КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

N.V. Sokratov

STATE OF THE SYSTEMS OF HEMOSTASIS, KALLIKREIN AND COMPLEMENT IN KIDNEY DISEASES

Научно-учебный центр проблем жизнедеятельности человека РАН, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение состояния систем гемостаза, калликреина и комплемента у больных различными заболеваниями почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Система гемостаза изучена у 244 больных (мужчин и женщин) с различными заболеваниями почек – острым нефритическим синдромом, хроническим диффузным гломерулонефритом (нефротической, гипертонической, гематурической, смешанной формой с сохраненной функцией почек и смешанной формой с ХПН), мочекаменной болезнью, хроническим пиелонефритом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Используются стандартизированные показатели коагулограммы, определяющие фазы свертывания крови, а также содержание в крови АТ-III, С₃ – компонента комплемента и калликреина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ускоренное формирование протромбина (I фаза) при заболеваниях почек сочетается с торможением последующих фаз (II и III) гемостаза, что обусловлено не потреблением фибриногена и других прокоагулянтов на образование сгустков крови, а связыванием этих тромбогенных белков в комплексы с гепарином, уровень которого при патологии почек резко возрастает. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Формирование протромбиназы при заболеваниях почек ускорено вследствие воздействия С₃ комплемента на мембраны клеток, с повышением в крови тканевых прокоагулянтов, калликреина и снижения содержания АТ-III. Увеличение противосвертывающей системы связано с повышением в крови почечных больных гепарина, его комплексных соединений с фибриногеном, адреналином, плазмином и продуктами деградации фибриногена и фибрина. Коррекция нарушенного гемостаза при заболеваниях почек возможна при воздействии на следующие патогенетические звенья: С₃ компонент комплемента, калликреин и активацию эндогенного гепарина антитромбином-III.

Ключевые слова: почки, гемостаз, калликреин, комплемент, антитромбин-III.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the state of the systems of hemostasis, kallikrein and complement in patients with different diseases of the kidneys. **PATIENTS AND METHODS.** The hemostasis system was studied in 244 patients (men and women) with different diseases of the kidneys - acute nephrotic syndrome, chronic diffuse glomerulonephritis (nephrotic, hypertonic, hematuric, mixed form with the saved function of the kidneys and mixed form of CRF), urolithiasis, chronic pyelonephritis, hemorrhagic fever with renal syndrome. The standardized indices of coagulogram determining the blood coagulation phases as well as the content of AT-III, C₃ -component of complement and kallikrein were used. **RESULTS.** The accelerated prothrombin formation (phase I) in diseases of the kidneys is associated with the inhibition of the following phases (II and III) of hemostasis which is due to binding these thrombogenic proteins in complexes with heparin whose level sharply increases in pathology of the kidneys rather than to the expenditure of fibrinogen and other procoagulants for the formation of blood clots. **CONCLUSION.** The formation of prothrombinase in diseases of the kidneys is accelerated due to the effect of C₃ -complement on cell membranes, which is associated with increased tissue procoagulants, kallikrein in blood and lower content of AT-III. The increased activity of the anticoagulant system is associated with the increased amount in blood of renal patients of heparin, its complex bindings with fibrinogen, adrenalin, plasminogen, plasmin and products of fibrinogen and fibrin degradation. Correction of impaired hemostasis in kidney diseases is possible when acting on the following pathogenetic links: C₃ -component of complement, kallikrein and activation of endogenous heparin with antithrombin-III.

Key words: kidneys, hemostasis, kallikrein, complement, antithrombin-III.

ВВЕДЕНИЕ

Полученные в последнее время факты об активном воздействии кининов, комплемента, антитромбина-III (АТ-III), простагландинов и комплексов гепарина на систему гемостаза диктуют необходимость их изучения при патологических состояниях. Очень мало сведений в этом плане при заболеваниях почек. Индуктором же многих нефропатий являются иммунологические реакции, приводящие к гиперкоагуляции [1, 2].

Лечение почечных больных кортикостероидами совместно с гепарином не всегда приводит к желаемому результату [3]. Следовательно, патогенетические механизмы, нарушающие агрегатное состояние крови при заболеваниях почек изучены недостаточно, в частности, не ясна роль калликреина и коагулябельных компонентов комплемента в генезе изменений стационарных гемостатических уровней у данной группы больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Система гемостаза изучена у 244 больных (мужчин и женщин), из них: 38 – острым нефритическим синдромом, 140 – хроническим диффузным гломерулонефритом (нефротической, гипертонической, гематурической, смешанной формой с сохраненной функцией почек и смешанной формой с ХПН (в каждой из групп было по 24 больных), 21 – мочекаменной болезнью, 28 – хроническим пиелонефритом, 17 – геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Возраст пациентов колебался от 18 до 40 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей в тех же возрастных группах.

Использованы следующие методы исследования: силиконовое время плазмы [4]; каолиновое и кефалиновое время плазмы [5]; индекс диапазона контактной активации – ИДКА [6]; активность калликреина плазмы [7]; количество C_3 компонента комплемента в сыворотке [8]; время гепарина плазмы [9]; активность антитромбина-III – АТ-III [10]; продукты деградации фибриногена и фибрина – ПДФ [11]; время лизиса эуглобулинового сгустка [12]; фибринолитическую активность комплексных соединений гепарина (комплекса фибриноген-гепарин – ФГ, адреналин-гепарин – АДГ, плазминоген и плазмин-гепарин – ПГГ и ПГ [13, 14, 15].

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики. Полученные результаты заносились в базу данных компьютера «Pentium-IV» и обрабатывались с помощью статистической программы «Excel-XP».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований системы гемостаза при патологии почек представлены в таблице.

Установлено, что при заболеваниях почек силиконовое время укорочено, особенно у больных смешанной формой хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек и гематурическим вариантом нефрита. Это свидетельствует об ускоренном образовании протромбиназы в условиях минимального контакта. У больных нефролитиазом отмечена тенденция к удлинению силиконового времени. Каолиновое время плазмы наиболее интенсивно ускорено при смешанной форме хронического гломерулонефрита с ХПН, гематурической и нефротической форме гломерулонефрита. Следовательно, при заболеваниях почек катализировано образование протромбиназы в условиях максимального контакта. При всех заболеваниях почек мало меняется индекс диапазона контактной активации – ИДКА, что говорит о незначительном участии в этом процессе факторов XII и XI.

Отмечается выраженное ускорение кефалинового времени плазмы, что свидетельствует о повышенном образовании протромбиназы по внутреннему пути. Формирование кровяной протромбиназы протекает особенно интенсивно при геморрагической лихорадке с почечным синдромом – ГЛПС, гематурической и нефротической форме хронического диффузного гломерулонефрита. У больных мочекаменной болезнью этот показатель удлиняется, что указывает на снижение активности факторов, необходимых для образования кровяной протромбиназы.

Активное участие в образовании протромбиназы принимает калликреин. Установлено, что содержание калликреина при многих заболеваниях почек повышается. Особенно высока активность калликреина при нефротической и смешанной форме хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек, а также при ГЛПС, остром нефритическом синдроме и гематурическом варианте хронического нефрита. Нарушение функции почек (ХПН) сопровождается снижением активности калликреина. Несмотря на повышение калликреина при заболеваниях почек не найдено увеличение активности факторов контакта. Известно, что калликреин увеличивает активность «моста» (факторов VII и X) между внутренним и внешним путями гемостаза, за счет чего при заболеваниях почек, видимо, потенцируется образование протромбиназы.

Важное значение для активации некоторых гемостатических факторов принадлежит C_3 компоненту комплемента. Показано, что концентрация C_3 компонента комплемента снижается при остром нефротическом синдроме, гематурической, смешанной форме хронического нефрита с сохраненной функцией почек. При пиелонефрите, мочекаменной болезни, ГЛПС количество C_3 компонента комплемента меняется менее существенно, хотя также отмечается его уменьшение в сыворотке крови больных. По всей вероятности, уменьшение фракции C_3 комплемента обусловлено его депонированием в почках, с последующим участием в разрушении клеточных мембран почечной ткани. Снижение C_3 компонента комплемента в сыворотке больных является, видимо, важной причиной толерантности контактной фазы гемокоагуляции и угнетения ферментативного фибринолиза.

Определение первичных (гепарин, антитромбин-III) и вторичных антикоагулянтов (ПДФ) показало, что содержание эндогенного гепарина при заболеваниях почек резко повышается. Исключение составляет нефротический вариант хронического гломерулонефрита, где уровень гепарина

Система гемостаза, калликреина и комплемента при заболеваниях почек

Наименование тестов	Статистические показатели	Здоровые люди	Заболевания почек										мочекаменная болезнь	ГЛПС
			острый нефритический синдром	формы хронического гломерулонефрита				смешанная с ХПН	смешанная без ХПН	пиелонефрит				
				нефротическая	гипертензивная	гематурическая	гематурическая							
Силиконовое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	193,4±9,8	173,1±3,9 >0,1	164,0±1,0 <0,01	167,8±1,5 <0,02	160,0±1,7 <0,001	156,9±2,4 <0,002	161,8±2,4 <0,01	176,8±1,3 >0,1	203,7±10,4 >0,5	170,1±2,7 >0,05			
Каолиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	841,1±2,8	76,0±1,2 <0,02	66,0±1,6 <0,001	71,6±1,5 <0,001	63,8±1,2 <0,001	64,3±1,3 <0,001	59,2±1,3 <0,001	70,0±1,5 <0,001	90,1±2,7 >0,25	67,0±1,6 <0,001			
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$	55,2±1,5	57,4±2,7 >0,5	59,9±1,0 <0,2	57,5±0,9 >0,25	59,8±1,0 <0,02	58,5±1,2 <0,02	62,6±1,1 <0,001	60,6±0,9 <0,01	53,6±3,0 >0,5	60,7±1,1 <0,02			
Кефалиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	68,2±1,2	56,7±1,3 <0,001	48,8±0,8 <0,001	53,0±0,8 <0,001	44,1±0,8 <0,001	53,4±1,1 <0,001	48,0±1,2 <0,001	37,6±1,6 <0,001	83,9±2,1 <0,001	33,0±2,0 <0,001			
Калликреин (ед./мл)	$\bar{X} \pm m$	4,6±1,7	38,9±4,5 <0,001	42,1±4,7 <0,001	17,5±2,1 <0,001	22,8±2,5 <0,001	40,7±4,6 <0,001	6,3±0,9 <0,001	7,9±1,1 <0,25	3,4±0,5 >0,5	40,0±4,5 <0,001			
С3 компонент комплемента (%)	$\bar{X} \pm m$	16,6±1,6	6,1±1,5 <0,002	3,4±1,2 <0,001	8,1±1,4 <0,001	5,4±1,0 <0,001	5,5±1,3 <0,001	12,5±2,3 >0,25	11,7±2,2 >0,1	10,1±1,8 >0,1	11,3±2,1 >0,1			
Время гепарина плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	6,7±0,3	26,0±3,1 <0,001	6,0±0,7 >0,5	8,1±0,7 >0,1	13,4±0,8 <0,001	17,5±0,6 <0,001	11,9±0,7 <0,001	14,0±1,2 <0,001	15,7±0,7 <0,001	12,6±1,8 <0,01			
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$	218,8±7,2	213,3±13,5 >0,5	165,5±7,8 <0,001	143,8±8,2 <0,001	98,6±5,5 <0,001	108,8±7,9 <0,001	89,5±12,8 <0,001	164,1±21,9 <0,02	127,0±26,4 <0,01	114,8±23,6 <0,001			
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$	5,4±0,3	12,3±0,7 <0,001	18,3±0,7 <0,001	8,7±0,3 <0,001	13,5±0,3 <0,001	7,7±0,3 <0,001	6,0±0,5 <0,01	9,1±0,4 <0,001	8,5±0,4 <0,001	12,1±0,7 <0,001			
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$	96,4±11,1	190,3±18,6 <0,001	212,1±4,5 <0,001	142,2±4,0 <0,001	202,0±4,6 <0,001	283,6±9,2 <0,001	309,3±8,2 <0,001	224,6±13,5 <0,001	228,9±17,1 <0,001	173,3±10,7 <0,001			
Комплекс адреналин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$	9,2±0,4	10,4±0,5 >0,1	11,3±0,4 <0,01	7,2±0,4 <0,002	8,8±0,6 >0,5	13,2±0,7 <0,001	4,1±0,4 <0,001	25,4±1,0 <0,001	17,9±2,4 <0,002	9,4±1,1 >0,5			
Комплекс фибриноген-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$	10,0±0,5	20,1±1,3 <0,001	29,3±1,5 <0,001	21,1±1,5 <0,001	24,7±1,3 <0,001	23,0±1,2 <0,001	6,3±0,9 <0,001	17,6±1,3 <0,001	21,6±3,3 <0,002	16,1±1,2 <0,001			
Комплекс плазминоген + плазмин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$	0,1±0,03	9,7±0,7 <0,001	212,1±4,5 <0,001	10,0±0,5 <0,001	11,8±0,6 <0,001	10,1±0,3 <0,001	3,6±1,1 <0,001	7,6±1,2 >0,1	16,2±1,1 <0,001	13,9±1,2 <0,001			

увеличивает активность комплекса плазмин-гепарин (которого у здоровых людей практически нет), можно полагать, что часть свободного плазмينا исчезает, вступая в соединение с гепарином, и расщепляет фибрин с образованием ПДФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

При заболеваниях почек происходит нарушение сопряженных взаимоотношений между системой гемостаза (включая свертывающее и противосвертывающее звено), комплемента и калликреина. Цитолитические компоненты комплемента, в частности – C₃ фракция, оседая на мембранах клеток, разрушают почечную паренхиму [17]. Это приводит к освобождению тканевых факторов гемокоагулолизиса в кровоток, что ускоряет формирование протромбиназы [18, 19]. Калликреин потенцирует данные эффекты, катализируя активность VII и X факторов. Увеличение активности калликреина отчасти обусловлено снижением в крови таких больных АТ-III, без которого гепарин мало активен и не сдерживает ускоренного протромбиназообразования. Однако ускорение 1-й фазы гемостаза сопровождается активацией противосвертывающего звена за счет гепарина, его комплексов с плазминогеном, плазмином, адреналином, фибриногеном, а также посредством увеличения концентрации ПДФ. Комплексы гепарина препятствуют образованию фибрина-полимера. Возникает не «коагулопатия потребления», а ложная гипо- и афибриногенемия, как следствие связывания фибриногена в комплекс с гепарином. Формирование окончательного фибрина

может увеличиться в стадию хронической почечной недостаточности, при снижении активности комплексов гепарина с плазминогеном и плазмином. Этот комплекс обладает способностью лизировать стабилизированный фибрин в присутствии большого количества антиплазминов [15].

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные с патологией почек нуждаются в назначении средств, блокирующих активность C_3 компонента комплемента, калликреина и препаратов, повышающих активность эндогенного гепарина, т.е. АТ-III.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование протромбиназы при заболеваниях почек ускорено вследствие воздействия C_3 фракции комплемента на мембраны клеток, с повышением в крови тканевых прокоагулянтов, калликреина и снижения содержания АТ-III. Увеличение противосвертывающей системы связано с повышением в крови почечных больных гепарина, его комплексных соединений с фибриногеном, адреналином, плазминогеном, плазмином и продуктами деградации фибриногена и фибрина. Коррекция нарушенного гемостаза при заболеваниях почек возможна при воздействии на следующие патогенетические звенья: C_3 компонент комплемента, калликреин и активацию эндогенного гепарина антитромбином-III.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареев ЕМ, Андреев ГВ, Полянцева ЛР, Торик ЖН и др. Состояние системы гемокоагуляции и фибринолиза при нефротическом синдроме. *Клин мед* 1976; (8): 25-33
2. Андреев ГВ, Панченко ВМ, Подорожская ЛВ. Фибринолитическая активность мочи и показатели гемокоагуляции при гломеруло- и пиелонефрите. *Казанский мед журнал* 1976; (5): 431-434
3. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ. Влияние преднизолона и гепарина на циркулирующие Т- и В-лимфоциты у больных гломерулонефритом и системной красной волчанкой. *Клин мед* 1978; (7): 79-84
4. Beller HR, Graeff H. In: *Thrombosis and bleeding disorders. Theory and methods*. Stuttgart, 1971; (22): 65-66
5. Баркаган ЗС. Исследование системы гемостаза в клинике. Алтайский мед институт, Барнаул, 1975; 70-82
6. Еремин ГФ, Давыдов АВ, Лычев ВГ. Методика исследования контактной фазы свертывания крови. В: *Новые методы диагностики и лечения*. Алтайск кн изд, Барнаул, 1974; 139-142
7. Пасхина ТС, Кринская АВ. Упрощенный метод определения калликреина и калликреиногена в сыворотке крови (плазме) человека в норме и при некоторых патологических состояниях. *Вопр мед химии* 1974; (6): 660-663
8. Демьяненко СМ. Количественная оценка клеточно-гуморальной реакции крови больных туберкулезом на специфический аллерген. *Пробл туберкулеза* 1979; (8): 60-62
9. Beaumont GL. Nouvelle methode de dosage l'heparin dans l sand et los humaes (I). *Lang* 1953; (24): 78-82
10. Conard J. Determination de l'antithrombin-III selon la methode de roan Kaulla. *Coagulation* 1971; (3): 221-222
11. Андреев ГВ, Подорожская ЛВ. Химический метод определения продуктов деградации фибрина (фибриногена). *Пробл гематол и перелив крови* 1976; (10): 49-52
12. Голышенков СП, Скипетров ВП, Сократов НВ и др. Модификация эуглобулинового метода определения фибринолитических свойств тканей. *Лабор дело* 1982; (6): 351-354
13. Ляпина ЛА. Свойство продуктов лизиса нестабилизированного фибрина комплексом адреналин-гепарин. *Вест Моск Ун-та Сер. 16. Биология*, 1981; (3): 42-46
14. Ляпина ЛА, Кудряшов БА. Определение комплексных соединений гепарина с белками крови в эуглобулиновой фракции плазмы. *Лабор дело* 1977; (4): 246-249
15. Ляпина ЛА. Физиологические растворители нестабилизированного фибрина как гуморальные агенты противосвертывающей системы. Автореф. дис. докт. биол. наук. М., 1982
16. Кудряшов БА. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. Медицина, М., 1975; 320-350
17. Серов ВВ. Морфологические основы иммунопатологии почек. Медицина, М., 1968; 275-282
18. Сократов НВ. Трансформация уровней стационарного состояния системы гемостаза при заболеваниях почек. Монография. «Пресса», Оренбург, 2001
19. Сократов НВ. Способ лечения заболеваний почек. Патент на изобретение № 2182831 (действующий с 5 мая 1999 г.). Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. М., 2002; (15): 210

Поступила в редакцию 17.12.2003 г.