

© Я.В.Панютина, К.А.Папаян, Н.Д.Савенкова, 2004
УДК 616.61-008.6-053.2:612.115.08

Я.В. Панютина, К.А. Папаян, Н.Д. Савенкова

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

Ya. V. Panyutina, K. A. Papayan, N. D. Savenkova

DISTURBANCES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии, Россия

Ключевые слова: система гемостаза, нефротический синдром.

Key words: hemostasis system, nephrotic syndrome.

Нефротический синдром – это обобщающее понятие для многих первичных и вторичных нефропатий. Нефротический синдром – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся: протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, диспротеинемией; гиперлипидемией, липидурией; отеками периферическими, полостными и степени анасарки, угрозой тромботических осложнений.

Целью данного литературного обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений о нарушении системы гемостаза и их коррекция при нефротическом синдроме у детей.

Нефротический синдром с минимальными изменениями – липоидный нефроз – своеобразная патология у детей раннего и дошкольного возраста, преобладающая в структуре нефротического синдрома (75-80%). Клинически НСМИ характеризуется полным симптомокомплексом чистого нефротического синдрома и, как правило, отсутствием артериальной гипертензии, гематурии, нарушений функций почек и значительных изменений в клубочках при светооптической микроскопии. У детей отличается гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 9–11-й день назначения стероидов), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70-80%) и в большинстве случаев благоприятным прогнозом.

Тромботические осложнения у детей с нефротическим синдромом возникают в 3-11% случаев [1,2]. В развитии тромботических осложнений у детей с нефротическим синдромом имеют значения протеинурия, гипоальбуминемия, гиповолемия, гиперлипидемия и, как следствие, изменения всех звеньев гемостаза: тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического. Изменения в плазме концент-

рации многих протеинов, включенных в регуляцию коагуляционной и фибринолитической систем, гемоконцентрация и повышение вязкости крови, относительная иммобилизация (постельный режим), кортикостероидная терапия и прием диуретиков может также приводить к тромботическим осложнениям у больных нефротическим синдромом [3].

Необходимо также отметить ряд неспецифических сопутствующих факторов, которые могут усиливать вероятность развития тромботических осложнений у данной группы больных: ожирение, курение, прием оральных контрацептивов, сидячий образ жизни [4].

Для определения показаний к антикоагулянтной терапии (лечебная или профилактическая) необходимо определить изменения, которые происходят в системе гемостаза у больных с нефротическим синдромом.

Профилактика тромботических осложнений должна проводиться, учитывая все изменения, характерные для нефротического синдрома, приводящие к гиперкоагуляции и подавлению системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза.

Клинические проявления тромботических осложнений, встречающихся при нефротическом синдроме

Частота встречаемости тромботических осложнений при нефротическом синдроме по разным литературным источникам колеблется от 2 до 50%, включая взрослый контингент больных.

Венозные тромбозы при нефротическом синдроме у детей встречаются чаще (81%), чем артериальные (19%) [1,5,6].

Венозные тромбозы. Тромбы в венах у детей с нефротическим синдромом могут быть по типу

флеботромбозов и тромбозов, тромбоза почечных вен (односторонний или двусторонний), тромбоза нижней полой вены с последующей эмболизацией легких, описаны случаи венозного тромбоза мозговых сосудов [1,7].

Артериальные тромбозы. Проявлениями тромбоза в артериальном русле могут быть: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, резкая утрата зрения или слуха и другие патологические состояния, диагностируют у детей реже, чем у взрослых [1,8].

Изменения гемокоагуляционного потенциала, приводящие к тромботическим осложнениям при нефротическом синдроме

Тромбоцитарное звено

Исследование Н.Ю. Наточиной (1999) демонстрирует повышение показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов при нефротическом синдроме с минимальными изменениями. Поскольку в основе патогенеза НСМИ лежит изменение заряда гломерулярной базальной мембраны и в биоптате почки отсутствуют признаки клеточной пролиферации и воспаления, нет антигенов к мембране тромбоцитов, можно предположить, что активация пластинок происходит главным образом в результате биохимических сдвигов в крови (гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия). Подтвержден протромботический эффект глюкокортикоидов [9].

Коагуляционное звено

Гипоальбуминемия и гиповолемия как причины стимуляции эндотелиальной клетки

Нормальный эндотелий действует как мощная антикоагулянтная поверхность, которая не активирует белки свертывания крови и не привлекает к себе клеточные компоненты крови. Эндотелий продуцирует в просвет сосуда вещества, которые способствуют текучести крови. К этим веществам относятся: гликозаминогликаны, комплексы гепарин (гепарин-сульфат) – антитромбин III (АТ III), тромбин-тромбомодулин-протеин С, плазминоген-активатор плазмина.

Одним из проявлений дисфункции эндотелия является повышение содержания в крови тромбомодуляторов (фактор Виллебранда (ФВ), тромбосан А2, фактор активации тромбоцитов, АДФ, ингибитор активатора плазминогена) [10].

Причинами дисфункции эндотелия могут служить нарушения гемодинамики, нарушения реологических свойств крови вследствие гемоконцентрации, внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови, увеличение вязкости, структурно-функциональные нарушения эндотелия, связанные с метаболическими расстройствами, действием цитокинов, иммунных комплексов [11].

В стимуляции эндотелия при нефротическом синдроме играют роль гиповолемия вследствие гипоальбуминемии, гиперхолестеринемия как одна из причин повышения вязкости крови и иммунологические аспекты, принимающие участие в патогенезе нефротического синдрома.

После стимуляции эндотелий трансформируется в прокоагулянтную поверхность. Это происходит в результате синтеза, выделения или привлечения многих прокоагулянтных веществ перечисленных выше, а также фактора V, ингибиторов активатора плазминогена (I и II), интерлейкина-1, фактора некроза ткани, эндотелина-1 [10].

Интерлейкин-1 и фактор некроза ткани увеличивают тканевого фактора-подобную прокоагулянтную активность человеческих эндотелиальных клеток, сокращают эндотелиальную поверхность экспрессии тромбомодулина (медиатор антикоагулянтного эффектов протеинов S и протеина C) [12].

Изменения в системе естественных антикоагулянтов (потеря с мочой)

При нефротическом синдроме у детей установлен дефицит антитромбина III в плазме крови и антитромбин-III-урия. А. Р. Накабанда выявлена зависимость антитромбин-III-немии от гипоальбуминемии [13]. Учитывая, что молекулярная масса антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С и протеин S) сопоставима с молекулярной массой альбумина, возможно, что при нефротическом синдроме данные протеины теряются с мочой [7,13,14].

Как известно, существуют две формы протеина S (связанная и свободная). Антикоагулянтно активной формой является свободный протеин S с молекулярной массой 64000 Да, который, по всей видимости, теряется с мочой. Связанная форма протеина S (640000Да) не обладает антикоагулянтной активностью и не может теряться при селективной протеинурии у больных с нефротическим синдромом. Вполне вероятно, что повышение уровня протеина S связано именно с этой формой, которая не способна быть ко-фактором протеина С и влиять на увеличение его активности [15].

Исследователями было доказано, что потеря АТ III с мочой у больных с нефротическим синдромом в 40 раз превышает показатели потери протеина С у этих же больных [16]. При одинаковой молекулярной массе и изоэлектрической точке (у протеина С – 4,8, у антитромбина – 5,1), которая могла бы повлиять на заряд этих белков в крови, остаются загадкой такие различные цифры при исследовании. Может быть это связано с наличием у протеина С комплекса тромбомодулин-тромбин и/или его рецептора на эндотелиальной клетке, которые фиксируют протеин С на себе, не давая циркулировать ему в свободном виде.

Иммунологические аспекты

В последнее время исследуется наличие эндотелиального рецептора для протеина С. Доказано, что эндотелиальный рецептор протеина С увеличивает его активацию комплексом тромбомодулин-тромбин в 5 раз быстрее *in vitro* [17]. Исследования на мышах доказало развитие тяжелых тромботических осложнений при гомозиготной «поломке» гена рецептора, при гетерозиготных изменениях у мышей отмечалось нормальное развитие потомства без тромботических осложнений [18].

В патогенезе нефротического синдрома с минимальными изменениями имеют значение дисфункция в системе Т-клеточного иммунитета и гиперпродукция цитокинов, аллергическая реакция I типа – IgE реактивного типа. При гиперчувствительности I типа комплекс антиген – иммуноглобулин Е связывается посредством Fc-рецепторов с мембраной тучных клеток или базофилов и приводит к секреции или выбросу медиаторов: гистамина, хемотаксических факторов, простагландинов, лейкотриенов.

Исследования уровня гепарина при нефротическом синдроме показали, что больным в период обострения присуща гепаринемия [13]. Это связано, скорее всего, со стимуляцией тучных клеток, которые играют в гемостазе существенную роль, поскольку они являются главным хранилищем гепарина и вазоактивных веществ – гистамина и серотонина. Гранулы этих клеток содержат до 60% белка, 30% сульфатированных полисахаридов и 10% биогенных аминов.

При нефротическом синдроме с минимальными изменениями, как уже отмечалось выше, доказана роль аллергической реакции I типа с участием IgE, который приводит к дегрануляции тучной клетки путем связывания ее рецептора с Fc-фрагментом IgE. Возможно, что при кратковременном воздействии на тучную клетку уровень гепарина существенно не изменится, но при постоянном истощении этих клеток (при длительном рецидивирующем течении нефротического синдрома) может происходить снижение концентрации эндогенного гепарина. Снижение последнего в крови приведет к депрессии антитромбиновой системы, практически всех факторов свертывания и уменьшению сопротивляемости системы свертывания активирующему воздействию со стороны других систем.

Сниженный уровень антитромбина III при нефротической гипоальбуминемии у данных больных приводит к снижению антикоагулянтного потенциала, даже при наличии высоких цифр эндогенного гепарина.

Изменения в системе протеина S

Протеин S является ко-фактором протеина С.

При взаимодействии с протеином S протеин С превращается в активную форму, обладающую антикоагулянтным действием. Данным свойством обладает лишь свободный протеин S, остальная его часть связана с белком C4b и не способна активировать протеин С.

При изучении уровня протеина S при различных вариантах нефротического синдрома у взрослых отмечалось его значительное повышение, но авторы измеряли его общее количество (связанный+свободный). При оценки активности протеина S, а следовательно оценки свободной фракции было определено ее снижение у больных с нефротическим синдромом по сравнению с контрольной группой здоровых. [15]. При этом уровень протеина С в данных исследованиях был повышен. Остается загадкой, за счет чего повышается функциональная активность протеина С при нефротическом синдроме, при отсутствии его основного ко-фактора.

Может быть, повышение показателей уровня протеина С и общего протеина S являются одними из главных «превентивных» причин редкости тяжелых тромботических осложнений у детей с нефротическим синдромом [19]. Данные литературы об изменениях активности этих протеинов при нефротическом синдроме очень малочисленны и противоречивы [3,14,20].

Остается невыясненным, насколько сильно изменяется активность протеина С, антитромбина III у больных нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Есть ли корреляция между уровнями активности этих двух антикоагулянтов, зависит ли изменение уровней этих антикоагулянтов от других факторов риска развития тромбозов у данной группы детей.

При НСМИ выявляется селективная протеинурия, характеризующаяся быстрой потерей белка (альбумина) с резким развитием гиповолемии в отличие от больных другими вариантами нефротического синдрома. Селективная протеинурия приводит к резкому снижению уровня альбумина в крови, снижению онкотического давления, перераспределению жидкости в организме, гиповолемии и тем самым большему провоцированию активности коагуляционного звена гемостаза и риску тромботических осложнений.

Гиперфибриногенемия

Протеин фибриноген с высокой молекулярной массой 340 000 дальтон имеет тенденцию к повышению при нефротическом синдроме, имея высокую молекулярную массу, не может попадать в мочу через фильтрационный барьер (как при потере отрицательного заряда, так и при структурных изменениях гломерулярной базальной мембраны),

а также вследствие повышенного синтеза печенью [1,3].

Гиперфибриногенемия приводит к повышению вязкости крови, повышению агрегационной функции тромбоцитов – возможный риск тромботических осложнений у больных с нефротическим синдромом [3].

Активированные тромбоциты

Активированные тромбоциты в значительной степени способствуют генерированию тромбина, катализируя и обеспечивая факторы для реакций гуморального коагуляционного каскада.

Наружный листок плазматической мембраны стимулированного тромбоцита является контактной и каталитической поверхностью, на которой взаимодействуют коагуляционные факторы.

Каталитическое действие мембранных фосфолипидов способствует резкому ускорению реакции свертывания крови, кроме того в самих кровяных пластинках содержится ряд протеинов, необходимых для осуществления коагуляционного процесса [21].

Известно, что мегакарициты синтезируют и депонируют в α -гранулах факторы свертывания V, VIII, XIII, ФВ и фибриноген. Эти факторы свертывания крови выбрасываются в микросреду при активации тромбоцитов и экзцитозе, что повышает их локальную концентрацию. Внеклеточные адгезивные гликопротеины (фибронектин, остеонектин и витронектин) также депонируются в тромбоцитарных α -гранулах и секретируются при активации тромбоцитов. Липопротеин мембраны тромбоцитов (фактор 3) является значительным катализатором при активации фактора X факторами IXa и VIII и образование протромбиназы за счет взаимодействия между факторами Xa и V. И наоборот, активированные тромбоциты ограничивают коагуляционный каскад. Мембрана активированного тромбоцита связывает тромбин и тромбо модулин, компонент α -гранул, которые вместе вызывают активацию антикоагуляционного протеина C [10].

Правильнее говорить, что тромбоциты оказывают моделирующее действие на течение коагуляционного процесса [21].

Активированный протеин C после соединения с мембранными фосфолипидами кровяных пластинок (на одной клетке имеется 200 мест связи) становится в 8000 раз более сильно действующим, чем свободный стимулированный протеин [21].

Гиперлипидемия

Нефротическая гиперлипидемия является одним из важных признаков НС. Она чаще всего сопровождается изменениями содержания всех классов сывороточных липидов, однако самым существен-

ным является увеличение общего сывороточного холестерина (ХС) и фосфолипидов, продолжающие расти с прогрессированием нефротического синдрома. Гиперлипидемия встречается в 70–100% случаев нефротического синдрома.

Высокая гиперлипидемия обусловлена нарушением образования, транспорта и расщепления липидов. Дислипидопроteinемия носит вторичный характер. При НСМИ диагностируют IIa и IIb типы гиперлипидемии. Для II типа характерна гипербеталипопротеинемия, а именно, при типе IIa наблюдается увеличение в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, холестерина, при IIb типе – увеличение липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, холестерина и триглицеридов, при неизменном содержании липопротеинов высокой плотности. Отсутствуют нарушения липидного обмена у пациентов со стойкой ремиссией НСМИ [1].

Повышение вязкости крови при гиперлипидемии может приводить к стимуляции коагуляционного звена гемостаза.

Наиболее важное значение гиперлипидемии — потенциальная возможность индуцировать кардиоваскулярные заболевания. Отмечено более частое развитие инфаркта миокарда у взрослых больных нефротическим синдромом, чем в популяции. В целом, сведения об атерогенности нефротической гиперлипидемии крайне противоречивы и изучение её роли находится на уровне предположений и экспериментальных работ.

Гиперлипидемия при НС может рассматриваться как фактор прогрессирования гломерулярных заболеваний. Гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток, отложению липидов в мезангии и стимулирует пролиферацию. Аккумуляция липидов в клубочковом мезангии играет важную роль при прогрессировании гломерулярного поражения и развитии почечной недостаточности [22].

Система фибринолиза

Активация эндотелиальной клетки. Ингибитор активатора плазминогена-1

Интерлейкин-1 и фактор некроза ткани за счет повышения секреции ингибитора активатора плазминогена-1 (ПАИ-1), ингибирует фибринолиз. Ингибитор активатора плазминогена-1 прекращает образование плазмина путем связывания активаторов плазминогена (тканевого и уреазного). Известны еще три ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-2, ПАИ-3 (ингибитор протеина C) и протеаза-нексин-1), но их роль в почечной патологии еще мало изучена [12]. Активность ПАИ-1 при нефротическом синдроме значительно повышается по сравнению с группой здоровых

[23]. Повышенное содержание этого ингибитора сопровождается венозные тромбозы, отмечается при инфарктах миокарда, ряде других состояний, связанных с тромботическими проявлениями, что позволяет считать PAI-1 важной составляющей в регуляции баланса между коагуляцией и фибринолизом [11].

Снижение тканевого активатора плазминогена

Низкий уровень активности данного фактора у больных с нефротическим синдромом определяли польские ученые [23].

Повышение TAFI (тромбин активированный ингибитор фибринолиза)

Недавно открытый гликопротеин соединяет между собой две отличные по функции системы: коагуляционную и фибринолитическую. Он представлен в плазме как проэнзим, и может быть активирован тромбином до TAFI, а при потенцировании тромбомодулином превращается в термически нестабильный энзим, ингибирующий фибринолиз [24]. Путь активации TAFI (через тромбин-тромбомодулин и плазмин с последующим антифибринолитическим путем) аналогичен антикоагулянтному пути активации протеина С, который поставлен в противовес и играет профибринолитический эффект. Это может быть дополнительным фактором, способствующим тромбозу у больных с нефротическим синдромом [24].

В таблице приведены наиболее значимые естественные антикоагулянты и их основные функции.

Коагуляционный белок С

История вопроса. В 1960 году E.F. Mammen и соавт. определили, что антикоагулянтная активность проявляется при лечении концентратом витамин-К зависимых плазменных протеинов и тромбином. Они определили эту активность как «аутопротромбин II-A» [25]. В 1967 E. Marciniak и соавт. очистили аутопротромбин II-A и продемонстрировали, что он удлиняет время свертывания плазмы [26].

В 1976 году J. Stenflo характеризовал витамин К зависимые протеины иммунологически и выде-

лил их методом ион-изменяющейся хроматографии. Он получил четыре «вершины» в своем столбце, которые определил как протеины А, В, С и D. Впоследствии он определил вершину А как фактор IX, В – как протромбин, D – как фактор X. Функция на «вершине» С оставалась загадкой до того, как Seegers и соавт. определили, что ранее открытый аутопротромбин II-A и протеин С иммунологически идентичны [27].

In vitro активация протеина С тромбином медленная, однако прямая инъекция тромбина в яремную вену кролика производит антикоагулянтную активность в течение минуты. Это наблюдение подтвердило, что *in vivo* в активацию протеина С могут вовлекаться другие факторы в добавление к тромбину. Антикоагулянтный эффект активированного протеина С проявляется в инактивации факторов V и VIII [29]. Эта инактивация требует присутствие фосфолипидов и ионов Са. Эффект очень быстрый, оба фактора снижают свою активность на 20% от нормальных величин в первые три минуты, и вся их активность исчезает в течение пяти минут. Факторы Va и Xa на фосфолипидной поверхности тромбоцитов формируют комплекс, который значительно увеличивает активацию протромбина. Протеин С ингибирует активность этого комплекса, так же протеин С ингибирует тромбоцит-связанный и свободный фактор Va [28].

Биохимия. Белок С играет важную роль в каскаде свертывания крови. Он выполняет функции антикоагулянта, поскольку гидролизует связанные с фосфолипидами ф. Va и ф. VIIIa [29]. У человека ген находится в хромосоме 2 (2 q 13-14).

Протеин С – витамин К -зависимый гликопротеин с молекулярным весом 62000 дальтон. Циркулирует в плазме (взрослого человека) примерно 4 мкг/мл. Период полужизни 6-8 часов [30].

Протеин С синтезируется в виде единой полипептидной цепи и путем протеолиза распадается на легкую цепь с молекулярным весом 21000 дальтон и тяжелую цепь с молекулярным весом 41000 дальтон, соединяемых вместе дисульфидной связью.

Наиболее значимые естественные антикоагулянты и их основные функции

Название	Молекулярная масса	Основные функции
Антитромбин III	58000 дальтон	α 2-глобулин. Синтезируется печенью. Прогрессивно действующий ингибитор тромбина (IIa), факторов IXa, Xa, XIa, XIIa. Плазменный кофактор гепарина.
Гепарин (эндогенный)	4000-9000 дальтон	Сульфатированный полисахарид. Образует комплекс с антитромбином III, превращая его в антикоагулянт немедленного действия.
Протеин С	62000 дальтон	Витамин К-зависимый белок. Образуется в печени и эндотелии. Активируется тромбином (в комплексе с тромбомодулином) и протеином S (свободной формой). Ингибирует факторы Va и VIIIa.
Протеин S	64000 дальтон (свободная), 640000 дальтон (связанная)	Витамин К-зависимый протеин. Функционирует как кофактор протеина С. Существует в 2-х формах. Свободная (функционально активная) и связанная (с высокомолекулярным белком C4в, функционально неактивна)

Однопочечная форма, составляющая около 20% этого белка, также представлена в плазме крови.

Белок С циркулирует в качестве предшественника сериновой протеиназы и активируется на поверхности эндотелиальных клеток тромбином, связанным с тромбомодулином.

Активация может происходить под действием Ха, змеиных ядов (яд щитомордника).

Активированный белок С (АРС, от англ. activated protein C) – высокоспецифический инактиватор ф. Va и ф. VIIIa на поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов. Только связанные с мембраной активные формы этих факторов чувствительны к действию АРС. Неферментным кофактором АРС является белок S [29]. Важность этого белка подтверждается тем фактом, что недостаточность его в крови человека сопровождается тромбоэмболическими заболеваниями.

В соответствии с высказанной гипотезой белок S и APC образуют стехиометрический комплекс (1:1) на поверхности заряженных фосфолипидных мембран. Белок S увеличивает сродство APC к мембране. Непосредственное взаимодействие этих белков осуществляется на поверхности эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нативных и активированных различными агонистами.

Протеин С, расщепляя Va, еще повреждает и место связывания с Ха фактором, которое находится по соседству. Фактор Ха предохраняет фактор Va, а фактор IXa и фактор Виллибранда соответственно фактор VIII от протеолитической инактивации активированным протеином С [30].

На рисунке показана упрощенная схема взаимодействия системы коагуляции с антикоагулянтной системой протеина С по B. Dahlback [31].

Коагуляционный протеин S

История вопроса. В 1980 году Walker показал, что *in vitro* инактивация фактора Va протеи-

ном С изменяется при присутствии ко-фактора. Walker идентифицировал этот ко-фактор и нашел, что он схож с витамин К-зависимым протеином, схожим с уже открытым протеином S (назван в честь города Сиетла, в котором был открыт). Было показано, что протеин S находится в двух формах: свободной и связанной с C4b. Это привело к теории о роли протеина S в комплементарном каскаде и инактивации факторов свертывания крови [28].

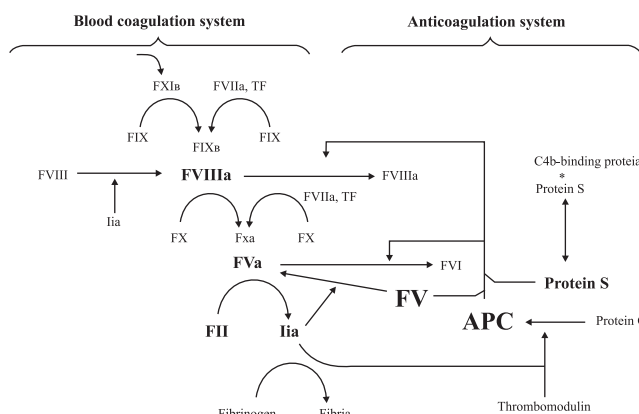
Биохимия. Протеин S – витамин K – зависимый одноцепочечный плазменный протеин, является кофактором активированного протеина C, вместе с которым регулирует процесс свертывания крови. Протеин S синтезируется в гепатоцитах, эндотелиальных клетках, мегакариocyтах, клетках Лейдинга, а также в клетках мозга. Протеин S функционирует как неэнзиматический кофактор активированного белка C (APC), участвующего в протеолитической деградации факторов Va и VIIIa.

Концентрация протеина S в плазме крови достигает 25 мг/л.

Протеин S в плазме крови существует в двух формах: 1) свободной – функционально активной и 2) инактивированной, связанной с бета цепями C4b-связывающего белка (C4b-ВР, молек. масса 570 кДа, регулятором классического пути активации комплемента) [32].

Антитромбин III

Биохимия. Антитромбин III – это альфа2-глобулин с молекулярной массой 58000 дальтон, присутствует в крови в концентрации 150 мкг/мл. Антитромбин нейтрализует активированные плазменные факторы свертывания, в частности, IIa (тромбин) Ха, IXa, XIa XIIa, связывая их в стехиометрический комплекс в соотношении 1:1. Нейтрализация наступает медленно. АТIII самостоятельно не в состоянии затормозить свертывание. Скорость нейтрализации тромбина АТIII возрастает примерно в 1000 раз под воздействием гепарина. Это приводит к местной задержке свертывания. Гепарин, связываясь с тромбином, приводит к возникновению ковалентной связи с АТIII, связь с лизиновой группой АТ изменяет конформацию этой антипротеазы, делая ее очень доступной для тромбина. Образованные комплексы антипротеазы/протеаза (АТIII/тромбин) удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой, что приводит к снижению концентрации антитромбина III в крови. В отсутствие антитромбина III гепарин неактивен и тогда торможение процесса свертывания крови становится невозможным. Физиологическое значение АТIII в регуляции процесса свертывания и в предотвращении чрезмер-



Упрощенная схема реакции системы коагуляции и антикоагулянтной системы протеина С, по Dahlback B. Clinical Investigation 1994; 94. Примечания: APC - активированный протеин.

ного свертывания связано с разнонаправленными прокоагуляционными свойствами тромбина. Эта протеаза, как известно, не только приводит к конверсии частиц фибриногена до полимеризующихся далее мономеров фибрина, но также индуцирует агрегацию тромбоцитов, повышает (10-30-кратно) активность фактора VIII, а также факторов IX, V и наконец, активирует при наличии ионов Ca, фактор XIII, стабилизируя фибрин [4,13].

Ген антитромбина картирован на длинном плече хромосомы 1 (1q23-25).

У человека синтез антитромбина III происходит в гепатоцитах. Гормон щитовидной железы и инсулин усиливают секрецию антитромбина III. ИЛ-6 и ИЛ-1 в снижают выработку антитромбина III, тем самым антитромбин III причисляют к отрицательно реагирующим белкам острой фазы.

Инактивация антитромбином III тромбина протекает медленно и только через 60-120 минут достигает максимума. Постепенное действие антитромбина III позволяет свободному тромбину сделать свое дело (образовать тромбин), а затем ингибироваться [4].

А. Накабанда, А.В. Папаян в 1984 выявили у детей с нефротическим синдромом снижение уровня антитромбина III в крови и корреляцию его с уровнем альбумина в сыворотке крови [13].

Т. Oikawa и соавт. в своих работах отметили значительную корреляцию Д-димера (продукции деградации фибрина) с альбумином сыворотки, протеином мочи, плазменным фибриногеном, АПТВ и активностью антитромбина III в плазме крови у больных нефротическим синдромом. Возможно ли утверждать, что существует корреляция между АПТВ и активностью антитромбина III в плазме крови и в последующем возможно ли ориентируясь на АПТВ делать прогноз об активности этого антикоагулянта? [33].

Гепарин

Следует напомнить, что гепарин наряду с антикоагулянтным действием обладает антикомплементарным, малым гипотензивным, антигиалуронидазным (уменьшает проницаемость стенки сосудов, улучшает трофику тканей), малым диуретическим (путем ингибирования альдостерона), дезагрегационным, липопросветляющим эффектом и восстанавливающим зарядно-селективную функцию гломерулярной базальной мембраны.

Введение гепарина в организм сопровождается некоторым понижением содержания холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови. Он оказывает «просветляющее» действие на липемическую плазму. Гиполипидемическое действие гепарина связано главным образом с повышением

активности липопротеиновой липазы, участвующей в выведении хиломикронов из крови.

Имеются данные о наличии у гепарина иммуносупрессивных свойств, что дает основание для возможного его использования при некоторых аутоиммунных заболеваниях (гломерулонефрит, гемолитическая анемия и др.), а также для предупреждения кризов отторжения при трансплантации почки у человека. Одним из механизмов иммуносупрессивного действия является, по-видимому, подавление кооперативного взаимодействия Т- и В-клеток.

При тяжелом нефротическом синдроме с гиповолемическим типом ОЦК, при гиперфибриногенемии более 6 г/л и альбуминемии менее 20-15 г/л, снижением антитромбина III менее 80% обоснована тактика противотромботической терапии гепарином у детей [1,2].

Обсуждаются новые подходы к антикоагулянтной терапии при липоидном нефрозе [34].

Гепарин открыт американским студентом-медиком J. Mc. Lean в 1916 году. В 1918 г. W. Howel и E. Holt выделили этот антикоагулянт из печени собаки (отсюда название – «гепарин»). Клиническое применение гепарина стало возможным после 1930 г, когда были получены его натриевые соли [35].

Этот препарат представляет собой смесь сложного полисахарида с молекулярным весом от 60 до 100 кД. Нефракционированный, или как его еще называют стандартный гепарин (СГ), получают из слизистой кишечника свиньи или из бычьей легочной ткани. Полисахариды деградируют до обломков с молекулярной массой от 3 до 30 кД. Нефракционированный гепарин обладает побочными эффектами, в частности он способен вызывать остеопороз, тромбоцитопению. При этом возможны два варианта тромбоцитопении. При первом варианте кратковременная, быстро купирующаяся после отмены гепарина тромбоцитопения связана с его способностью активировать агрегационную функцию тромбоцитов, потенцировать действие других стимуляторов агрегации и ослаблять антиагрегационный эффект простагличина. При втором иммунном варианте наряду с повышенной внутрисосудистой агрегацией и потреблением тромбоцитов в микротромбы выявляются специфические аутоантитела к определенным тромбоцитарным рецепторам [4, 35]. Исследователи Германии собрали все публикации за 2000 – 2003 годы о гепарин-индуцированной тромбоцитопении у детей (более 100 наблюдений, из них своих собственных 12 случаев). Они подтвердили редкость возникновения этого осложнения у детей и выделили две группы возможного риска возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении – это новорож-

денные и дети до 4 лет, подвергшиеся кардиохирургическим операциям, и подростки, которые проходят лечение тромбозов гепарином [36].

С фармацевтической точки зрения гепарин представляет собой смесь полимеров, состоящих из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5000–30 000 дальтон. Молекулы такого полимера имеют определенные места связывания с антитромбином плазмы крови. При взаимодействии гепарина с антитромбином активность последнего резко возрастает. Это создает предпосылки для подавления каскада реакций свертывания крови, благодаря чему и реализуется антикоагулянтное действие гепарина. Необходимо отметить, что «нефракционированный» гепарин содержит полимеры с различной длиной цепи. Небольшие по размеру молекулы гепаринов усиливают антикоагулянтное действие за счет подавления активности фактора Ха, однако они не способны усиливать эффект антитромбина, направленный на угнетение фактора свертывания крови Па. В то же время гепарины с большей длиной цепи повышают активность антитромбина в отношении фактора Па. Гепарины, которые активируют антитромбин, составляют третью часть таковых, входящих в состав «нефракционированного» гепарина [37].

Низкомолекулярный гепарин (НГ), или фракционированный, имеет молекулярную массу от 3 до 10 кД. Считается, что НГ более «мягкий» по своему действию, чем стандартный гепарин. Это объясняется тем, что молекулы гепарина, содержащие менее 18 сахаридов, чей суммарный молекулярный вес составляет примерно 5 кД, неспособны связывать тромбин и АТ III одновременно, т.е. они не имеют активности против тромбина, значительно не изменяют значение АПТВ и времени свертывания крови. Низкомолекулярные фракции (менее 7000 Д) способны нейтрализовать только ф. Ха [11], тем самым не доводя процесс свертывания крови до образования тромбина, который по принципу положительной обратной связи усиливает все предыдущие реакции коагуляционного каскада.

С химической точки зрения НМГ являются гетерогенной смесью сульфатированных гликозаминогликанов. Лекарственные средства на основе НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с «нефракционированным» гепарином. Так, при их использовании можно с большей точностью предсказать дозозависимый антикоагулянтный эффект, они характеризуются повышенной биодоступностью при подкожном введении, более продолжительным периодом полураспада, низкой

частотой развития тромбоцитопении, кроме того, нет необходимости регулярно проводить определение времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени. Все НМГ имеют схожий механизм действия, но различная молекулярная масса обуславливает разную их активность в отношении фактора свертывания Ха и тромбина, а также различное сродство к белкам плазмы крови.

Исследователи утверждают, что 90% антитромбиновой активности крови связано с АТ III, от его количественного содержания в крови зависит эффективность введения стандартного гепарина.

В свою очередь, низкомолекулярный гепарин (НГ) значительно дольше стандартного циркулирует в крови и оказывает свое действие. В отличие от стандартного гепарина пути введения НГ (подкожное, в/м или в/в) на его активность не влияют [38]. Отмечено, что при введении профилактических и умеренных доз НГ не влияют на АПТВ и протромбиновое время, это объясняется преимущественным действием НГ на активированный X фактор (он нейтрализует данный фактор в 4 раза активнее обыкновенного гепарина).

Суммируя вышеперечисленные характеристики гепаринов, можно отметить, что фракционированный гепарин обладает лучшей биодоступностью, редкими побочными явлениями, легкостью в контроле за терапией. Однако более выраженные эффекты нефракционированных гепаринов в отношении липидснижающей функции, восстановления анионного заряда базальной мембраны и противовоспалительного действия не дают возможности их полного исключения из группы препаратов, участвующих в лечении нефротического синдрома у детей.

Данные литературы свидетельствуют, что система гемостаза при нефротическом синдроме активирована, соотношения между гиперкоагуляцией и гипокоагуляцией постоянно варьируют в зависимости от активности звеньев гемостаза.

В каком «равновесии» находится коагуляционное звено при нефротическом синдроме, насколько быстро имеющиеся изменения приходят к норме и какими методами их нужно корректировать. Не так просто ответить на этот вопрос.

Данные литературы показывают нарушение всех звеньев системы гемостаза у пациентов с нефротическим синдромом. Необходима обоснованная коррекция выявленных нарушений и проведение в качестве профилактики противотромботической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, 1999; 78-115, 220-248

2. Loirat C, Hurtaud-Roux MF, Schlegel N, et al. Thromboembolic complication in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6 (5): 67
3. Citak A, Emre S, Sirin A. Hemostatic problems and thromboembolic complication in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:138-142
4. Баркаган ЗС. *Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии*. «Ньюдиамед», М, 2000
5. Козловская НЛ, Медведева ТЮ, Мирошниченко НГ и др. Тромбоз почечных вен при мембранозной нефропатии. *Тер Арх* 2000; 6: 71-73
6. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric Nephrology Publisher* 2000; 15: 74 – 78
7. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability Intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995; 70:271-281
8. Папаян КА. *Патогенетические механизмы развития артериальных и венозных тромбозов у детей и лиц молодого возраста*. Дисс. канд. мед. наук. СПб, 2000
9. Наточина НЮ. Тромбоцитарное звено гемостаза и коррекция его нарушений при гломерулонефритах у детей. Дисс. канд. мед. наук. СПб, 1999
10. Шиффман ФДж. *Патофизиология крови*. СПб, Невский диалект, 2001; 191-253
11. Петрищев НН, Папаян ЛП. *Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний*. СПб, 1999
12. Hertig A, Rondeau E. Role of the coagulation/fibrinolysis system in fibrin-associated glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:844-853
13. Накабанда АР. *Клиническое значение антитромбинов у детей с гломерулонефритом*. Дисс. канд. мед. наук. Л, 1984
14. Anand NK, Chand G, Talib Vh. Hemostatic profile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1996; 33(12):1005-1012
15. Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman Ch. Protein S deficiency occurs in nephrotic syndrome. *Ann Inter Med* 1987;107: 42-47
16. Mannuccio Mannucci P, Valsecchi C, Bottasso B, D'Angelo A. High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1986;55(1): 31-33
17. Taylor FB Jr, Peer JT, Lockhart MS. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood* 2001; 97 (6): 1685-1688
18. Castellino FJ, Liang Z, Volkir SP, Haalboom E et al. Mice with a severe deficiency of the endothelial protein C receptor gene develop, survive, and reproduce normally, and do not present with enhanced arterial thrombosis after challenge. *Thromb Haemost* 2002;88(3):462-472
19. al-Mugeiren MM, Gader AM, al-Rasheed SA, Bahakim HM et al. Coagulopathy of childhood nephrotic syndrome—a reappraisal of the role of natural anticoagulants and fibrinolysis. *Haemostasis* 1996;26(6):304-310
20. Wygledowska G, Grygalewicz J, Matuszewska E. Natural coagulation inhibitors; antithrombin III, protein C, protein S in children with hypercoagulation due to nephrotic syndrome. *Med Wieku Rozwoj* 2001; 5(4):377-388
21. Шитикова АС. *Тромбоцитарный гемостаз*. СПб, 2000
22. Смирнов АВ. *Клиническое и прогностическое значение дислипотеидемий у больных гломерулонефритом*. Дисс. докт. мед. наук. СПб, 1997
23. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak D. Comprehensive study on platelet function, hemostasis, fibrinolysis, peripheral serotonergic system and serum lipids in nephrotic syndrome. *Pol J Pharmacol* 1996; 48(2): 191-195
24. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell injury and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in nephrotic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(7):615-621
25. Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH. Activation of purified prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II or autoprothrombin II-A). *Thromb Diath Haemorrh* 1960; 5: 218-249
26. Marciniak E, Murano G, Seegers WH. Inhibitor of blood clotting derived from prothrombin. *Thromb Diath Haemorrh* 1967; 18: 161-166
27. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976; 251: 355-363
28. Clouse Lawrence H, Comp P. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314 (20):1298-1303
29. Shen Lei. Anticoagulant protein C-structural and functional studies. *J Biol Chem* 1998; 273: 31086-31091
30. Зубаиров ДМ. *Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования*. ФЭН, Казань, 2000
31. Dahlback BJ. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *Clin Invest* 1994; 94: 923-927
32. Robbert van de Poel HL, Meijers JCM, Dahlback B. C4b-binding protein (C4BP) b-chain short consensus repeat-2 specifically contributes to the interaction of C4BP with protein S. *Blood Cells Molec Dis* 1999; 25 (17): 279-286
33. Oikawa T, Muramatsu Y, Akashi S, Usui N. A coagulation of fibrinolytic study in children with nephrotic syndrome: evaluation of hypercoagulability by measuring with plasmin-alpha 2 plasmin inhibitor complex and FDP D-dimer. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997;39(2):144-149
34. Чупрова АВ, Лоскутова СА. Новые подходы к антикоагулянтной терапии при липоидном нефрозе у детей. *Рос пед журнал* 2002; (1):50-52
35. Макаров ВА, Кондратьева ТБ. Применение гепаринов в клинической практике. *РМЖ*, 1998; 6 (3): 14-19
36. Warkentin TE. An Overview of the Heparin-Induced Thrombocytopenia Syndrom. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(3):273-283
37. Oscar M, Aguilar MD, Neal S, Kleiman MD. Low-molecular-weight heparins. *J Invas Cardiol* 2001; 13 [Suppl A]:3A-7A
38. Сидоренко БА, Преображенский ДВ. *Клиническое применение антитромботических препаратов*. М, 1997

Поступила в редакцию 09.08.2004 г.