

Zaburzenia krzepnięcia krwi w chorobach nerek

Coagulation disturbances in kidney diseases

Elżbieta Mądro¹, Jolanta Małyszko²

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Streszczenie

U chorych długotrwale hemodializowanych występuje skłonność zarówno do powstawania zakrzepów, jak i powikłań krwotocznych. Istotną rolę w ich patogeniezie odgrywiają zaburzenia hemostazy, które są uzależnione od mechanizmów osoczowych, płytkowych i naczyniowych. Z jednej strony, nieprawidłowości płytek krwi spowodowane przewlekłą mocznicą są częściowo korygowane przez dializoterapię. Z drugiej jednak, bezpośredni kontakt między płytkami krwi a sztuczną powierzchnią błony dializacyjnej w czasie krążenia pozaustrojowego jest silnym czynnikiem stymulującym adhezję, powstawanie mikroagregatów, zatrzymywanie płytek krwi wewnątrz dializatora oraz tworzenie agregatów płytkowo-leukocytarnych. Efektem aktywacji płytek krwi jest również wzrost stężeń β -tromboglobuliny i czynnika płytkowego 4 we krwi. Istotnym elementem jest ekspresja glikoprotein, zwłaszcza glikoproteiny IIb/IIIa (selektyny P) oraz glikoproteiny CD63 na powierzchni płytek krwi. Współczynnik aktywacji płytek krwi podczas hemodializy wykorzystuje się do oceny biogodności błony dializacyjnej. Uszkodzenie lub dysfunkcja komórek śródbłonna prowadzi do złożonych zaburzeń krzepnięcia, nadciśnienia tętniczego, uszkodzenia nerek i może się wiązać z przyspieszonym rozwojem miażdżycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Uszkodzony śródbłonek wydziela substancje zwężające naczynia, takie jak: tromboksan A_2 (TxA_2), endoteliny, angiotensyna II, reaktywne formy tlenu. Do modulatorów zapalenia należą molekuly adhezyjne, takie jak: cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1, cząsteczki adhezji komórkowej naczyń 1, E-selektyna, tlenek azotu (NO). Na regulację hemostazy wpływają również uwalniane przez uszkodzony śródbłonek: tkankowy inhibitor aktywatora plazminogenu — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1, czynnik von Willebranda, NO, prostacykliny, TxA_2 , inhibitor zewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia i fibrynogen.

Słowa kluczowe: zaburzenia krzepnięcia, schyłkowa niewydolność nerek, przewlekła choroba nerek, uszkodzenie śródbłonna

Hematologia 2011; 2, 4: 332–338

Abstract

Long-term hemodialysed patients reveal tendency to clot formation and haemorrhagic disorders. Haemostatic disturbances play essential role in their pathogenesis. They include plas-matic, vascular and platelet mechanisms. Abnormalities in blood platelets caused by chronic uraemia are partially corrected during hemodialysis. However, a direct contact between blood platelets and artificial surface of dialysis membrane during extracorporeal circulation, consti-tutes significant factor stimulating adhesion, retention of blood platelets inside the dialyser as

well as formation of microaggregates and leukocyte-platelet aggregates. The increased concentrations of β -tromboglobulin and platelet factor 4 are the result of blood platelet activation as well. Expression of glycoproteins, in particular, glycoprotein IIb/IIIa (P-selectin and glycoprotein CD63) on the surface of blood platelets is the essential factor. Endothelial cell damage or injury is invariably associated with such clinical condition as thrombosis, hypertension, renal failure and atherosclerosis and may be also responsible for accelerated atherosclerosis in patients with chronic renal failure. Endothelium secretes several vasoconstrictory substances including thromboxane A_2 (TxA_2), endothelins, angiotensin II, reactive oxygen species. Inflammatory modulators include adhesion molecules like intercellular adhesion molecule 1, vascular adhesion molecule 1, E-selectin, nitric oxide (NO). Hemostasis is modulated by endothelium by release of tissue plasminogen activator — plasminogen activator inhibitor type 1, von Willebrand factor, NO, prostacyclines, TxA_2 , tissue factor pathway inhibitor and fibrinogen.

Key words: coagulation disturbances, end-stage renal disease, chronic kidney disease, endothelial dysfunction

Hematologia 2011; 2, 4: 332–338

Przewlekła choroba nerek

W początkowych dwóch stadiach przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*), czyli uszkodzenia nerek z prawidłową lub podwyższoną filtracją kłębuszkową, lub łagodnie zmniejszoną filtracją kłębuszkową, zwykle nie występują zaburzenia hemostazy. Pojawiają się one w miarę postępu CKD, wówczas obserwuje się zarówno skłonność do powstawania zakrzepów, jak i powikłań krwotocznych.

W patogenezie krwawień istotne znaczenie mają zaburzenia w zakresie liczby i funkcji płytek krwi, ich interakcje ze ścianą naczyń krwionośnych oraz zaburzenia osoczonego układu krzepnięcia i fibrynolizy. Skłonność do krwawień w mocznicy może być skutkiem uszkodzenia ściany naczynia, a w szczególności śródbłonna, ale także retencji toksyn mocznicowych. Uszkodzenie śródbłonna w CKD jest ważnym czynnikiem utrudniającym utrzymanie płynności krwi krążącej. Dochodzi do wzmożonej ekspresji podśródbłonkowego czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) [1, 2], uwolnienia czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*). Właściwości reologiczne ściany naczynia (takie jak przepuszczalność i napięcie) są również regulowane przez śródbłonek. Do głównych czynników zwężających światło naczynia należą: angiotensyna II, tromboksan A_2 (TxA_2 , *thromboxane A₂*) oraz endotelina 1 (ET1) [1–4]. Tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) jest najważniejszym uwalnianym przez śródbłonek związkiem o działaniu wazodylatacyjnym, przeciwzapalnym, antyadhezyjnym i antyproliferacyjnym. Zmniejszone wytwarzanie NO wiąże się ze wzrostem stężenia we krwi jego inhibitora — asymetrycznej dimetyloargi-

niny (ADMA). Do markerów uszkodzenia śródbłonna należą: cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*), PAI-1, vWF. Przyczyną aktywacji, a następnie uszkodzenia śródbłonna w końcowych stadiach CKD jest przewlekły proces zapalny. Klinicznym wykładnikiem upośledzonej funkcji śródbłonna kłębuszków nerkowych jest mikroalbuminuria.

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy to zespół objawów klinicznych i biochemicznych będących następstwem utraty białka z moczem przekraczającej 3,5 g/1,75 m² powierzchni ciała lub powyżej 50 mg/kg mc./dobę. Objawy tego zespołu występują zarówno w glomerulopatiach pierwotnych, jak i wtórnych.

W zespole nerczycowym ulega zaburzeniu równowaga między układem krzepnięcia, fibrynolizy i ich białkami regulatorowymi. Obniżeniu ulegają stężenia czynników wewnątrzpochoźnego toru krzepnięcia (XII, XI, X, IX, α_2 -antyplazminy, antytrombiny [AT]). Stężenia pozostałych czynników krzepnięcia (takich jak: vWF, V, VII, fibrynogen, α_2 -makroglobulina oraz tromboplastyny osoczone) są podwyższone. Stężenie protrombiny jest obniżone lub prawidłowe. Stężenie plazminogenu jest niskie. Aktywność białka C w zespole nerczycowym mieści się w normie lub jest zmniejszona, ale obniża się aktywność białka S. Niedobór AT może być częściowo równoważony wysokimi stężeniami dwóch inhibitorów trombiny — α_2 -makroglobuliny i kofaktora heparyny II [5, 6].

W zespole nerczycowym występują również zmiany w układzie fibrynolizy. Stwierdza się zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej osocza spowo-

dowane obniżeniem stężenia plazminogenu i jednoczesnym wzrostem stężenia czynników hamujących konwersję plazminogenu do plazminy, takich jak α_2 -makroglobulina, a w niektórych przypadkach również α_1 -antytrypsyny i α_2 -antyplazminy. Istotną rolę odgrywa również sama hipoalbuminemia, gdyż cząsteczka albuminy jest kofaktorem wiązania plazminogenu z włóknikiem i następującej potem interakcji z tkankowym aktywatorem plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Należy też podkreślić antyfibrynolityczny efekt wysokich stężeń fibrynogenu, trójglicerydów (TG) oraz lipoproteiny (a), która — wiążąc się z fibrynogenem — może hamować zależne od fibrynogenu nasilenie aktywacji plazminogenu przez t-PA.

Istotną rolę w zaburzeniach hemostazy w zespole nerczycowym odgrywa również aktywacja płytek krwi. W jej wyniku dochodzi do wzmożonej adhezji i agregacji płytek krwi, a następnie degranulacji, czyli uwolnienia z ziarnistości α -molekuł adhezyjnych, między innymi selektyny P (CD62) i glikoproteiny CD63. Do wzmożonej adhezji i agregacji płytek krwi mogą prowadzić między innymi: wzrost syntezy TxA_2 wskutek zwiększenia puli wolnego kwasu arachidonowego, podwyższone stężenie vWF, zaburzenia syntezy NO spowodowane toksycznym działaniem wysokich stężeń lipoprotein małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) na śródbłonek, hipercholesterolemia, a co się z tym wiąże — zmiany składu błony komórkowej płytki. Na aktywność płytek krwi wpływa również choroba podstawowa. Największą skłonność do agregacji stwierdzono w idiopatycznym kłębuszkowym zapaleniu nerek, nefropatii błoniastej (u 10–30% pacjentów), błoniasto-rozplemowym kłębuszkowym zapaleniu nerek, nefropatii toczniowej, nefropatii szpiczakowej i amyloidozie nerek. Jednym z najgroźniejszych powikłań zakrzepowych jest zakrzep żyły nerkowej, któremu szczególnie sprzyja filtracja dużej ilości wody w kłębuszku nerkowym, co powoduje zagęszczenie krwi poza kłębuszkiem oraz wzrost stężenia fibrynogenu, aktywację płytek krwi i utratę AT z moczem.

Hemodializa

U chorych na mocnicę oraz u chorych długotrwale hemodializowanych występują złożone zaburzenia hemostazy wyrażające się zwiększoną skłonnością do krwawień, jak również powikłaniami zakrzepowymi [7–13].

Zakrzepy tętnicze, powstające przy dużych prędkościach przepływu krwi, zbudowane są głównie z agregatów płytkowych połączonych cienkimi

włóknami fibryny. Natomiast zakrzepy żyłne, tworzące się w miejscach zwolnionego przepływu krwi, zawierają przede wszystkim erytrocyty oraz dużo rozproszonego między nimi włóknika ze stosunkowo niewielką liczbą płytek [11, 14–16].

Zakrzepy u chorych na mocnicę dotyczą najczęściej tętniczo-żylnych przetok dializacyjnych, a ich głównymi przyczynami są zaburzenia przepływu krwi spowodowane zwężeniem światła naczynia, uciskiem z zewnątrz lub obniżeniem ciśnienia tętniczego podczas zabiegu hemodializy [16–18].

Do powstawania zakrzepów w przetokach dializacyjnych, a także wykrzepiania krwi w dializatorze istotnie przyczyniają się: zmniejszenie stężenia i aktywności AT, spadek stężeń kofaktora II heparyny i białka C, wzrost stężenia fibrynogenu oraz wzrost aktywności w osoczu czynników krzepnięcia VII i XII [8, 9, 11, 13, 19–21]. Zwiększone stężenia vWF i czynnika VIII w osoczu są wynikiem uszkodzenia śródbłonna naczyń w przebiegu mocznicy [9, 22–24]. Z kolei uszkodzenie komórek śródbłonna powoduje, że ma on słabsze właściwości odpychania płytek krwi [22, 24]. Osłabienie tego fizjologicznego mechanizmu upośledza naturalne obronne działanie przeciwzakrzepowe śródbłonna, a odsłonięte włókna kolagenowe powodują zwiększone gromadzenie się i adhezję płytek krwi [11, 22, 24, 25], które zmieniają swój kształt, przylegają do siebie i ulegają agregacji, tworząc skrzeplinę płytkową. Wokół agregatów gromadzi się fibrynogen — zarówno osoczowy, jak i uwolniony z płytek krwi — który w konsekwencji jest przekształcany we włóknik. W przyściennej skrzeplinie tętniczej materiał włóknikowy nie narasta tak obficie, jak w żyłę, ponieważ szybki prąd krwi wymywa znad powierzchni skrzepliny fibrynogen i inne czynniki krzepnięcia [9, 14, 25].

W czasie hemodializy dochodzi do aktywacji płytek krwi wywołanej turbulentnym przepływem krwi, kontaktem ze sztuczną powierzchnią dializatora i drenów oraz uwalnianiem adenosynodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*) z erytrocytów. Efektem aktywacji płytek w czasie hemodializy jest wzrost stężenia β -tromboglobuliny oraz ekspresja na powierzchni płytek glikoproteiny (GP) IIb/IIIa [13, 26]. Stopień aktywacji płytek podczas hemodializy jest pośrednio wykorzystywany do oceny biogodności błony dializacyjnej [27]. Podczas hemodializy dochodzi do kontaktu krwi ze sztuczną powierzchnią błony dializacyjnej, a co za tym idzie — do zatrzymywania płytek krwi na powierzchni dializatora, aktywacji płytek krwi, a następnie ich agregacji i uwalniania składników ziarnistości cytoplazmatycznych. Z lizosomów płytki krwi aktywowanej

podczas krążenia pozaustrojowego są uwalniane kwaśne hydrolazy oraz proteiny związane z błonami lizosomalnymi (LAMP, *lysosome associated membrane protein*) — LAMP-1, LAMP-2 [28–30]. W czasie zabiegu hemodializy są również aktywowane czynnik XII oraz neutrofile i monocyty, z którymi płytki tworzą mikroagregaty [13].

Płytki krwi, układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz obwodowy układ serotonergiczny nie tylko uczestniczą w patogenezie powikłań krwotocznych i zakrzepowych, ale także przyspieszają rozwój zmian miażdżycowych u chorych na przewlekłą niewydolność nerek [31]. Ponadto zaburzony rytm dobowy agregacji płytek krwi pacjentów długotrwale hemodializowanych i zmiana wrażliwości płytek na czynniki agregujące może być jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za zwiększoną częstość epizodów choroby wieńcowej w tej grupie chorych [32, 33]. Płytki krwi u chorych na mocnicę są mniejsze i zawierają mniej serotoniny i ADP [7, 14, 19, 34, 35]. Mimo obniżonej zdolności do maksymalnej agregacji ich wrażliwość na progowe stężenia wielu substancji (m.in. ADP, kolagenu, ristocetyny, serotoniny) indukujących agregację jest wzmożona [36]. Serotonina uwalniana z płytek podczas ich agregacji może zmieniać napięcie ściany naczyń i stymulować syntezę kolagenu [7, 14, 17, 34, 35].

Wielu autorów wykazało u chorych na mocnicę współistnienie wysokiego stężenia fibrynogenu, wzrost stężenia czynników VII, VIII, XIII, vWF oraz inhibitora zewnątrzpodrodnej drogi krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor and fibrinogen*) i obniżenie stężeń AT i białek C i S. Obserwowano również zmniejszenie aktywności czynników II, IX, X i XIII przy ich prawidłowym lub podwyższonym stężeniu w osoczu [36].

Zmiany w układzie krzepnięcia z towarzyszącym wzrostem stężenia osoczkowego fibrynogenu sprzyjają rozwojowi zakrzepów w mocnicy. Ponadto wzrost stężenia fibrynogenu wiążącego się z glikoproteinowymi receptorami IIb/IIIa na powierzchni płytek prowadzi do zwiększenia agregacji płytek. Podkreśla się, że fibrynogen jest niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepowych zaburzeń tętniczych, ponieważ jest ważnym ligandem dla GP IIa/IIIb [36–38].

W mocnicy stwierdzono również wzrost wytwarzania PAI-1 przez śródbłonek naczyń i zmniejszenie stężeń t-PA, AT, plazminogenu i czynnika XII, co wyraża się zahamowaniem aktywności fibrynolitycznej krwi. O aktywacji procesu krzepnięcia w mocnicy świadczy wzrost stężenia D-dimerów, fragmentów protrombiny 1+2, fibrynopeptydu A oraz kompleksów trombina–AT [39].

W ostatnich latach zwrócono uwagę, że podwyższone stężenie homocysteiny stwierdzone u chorych na mocnicę oraz leczonych nerkozastępczo ma znaczenie w powstawaniu zaburzeń hemostazy [27, 40]. W przypadku hiperhomocysteinemii mogą wystąpić zaburzenia równowagi między krzepnięciem krwi a układem fibrynolizy. Homocysteina jest jednym z czynników uszkadzających śródbłonek [7, 8]. Wykazano, że podwyższone stężenie homocysteiny, powodując przewlekły stres oksydacyjny, nasila stan zapalny naczyń i jednocześnie wywołuje wzrost stężeń fibrynogenu i lipoproteiny (a) [40]. Hiperhomocysteinemii towarzyszą także zaburzenia wytwarzania i transportu vWF. W patogenezie zaburzeń hemostazy u chorych na mocnicę, jak również długotrwale hemodializowanych biorą udział różne, współdziałające ze sobą czynniki. Mimo licznych publikacji patogeneza tych zaburzeń nie została w pełni wyjaśniona.

Dializa otrzewnowa

U chorych dializowanych otrzewnowo stwierdza się zwiększoną aktywację płytek krwi oraz zwiększoną aktywność czynników krzepnięcia: II, VII, VIII, IX, X, XI i XII. Podwyższone są również stężenia fibrynogenu i białka S w osoczu. Stężenia białka C, AT, plazminogenu i α_2 -antyplazminy pozostają w granicach normy. Zaburzenia te są podobne do zaburzeń hemostazy w opisywanym wcześniej zespole nerczycowym. Nie są one jednak identyczne, ponieważ w zespole nerczycowym obserwuje się niedobór AT, czynnika XII, obniżone stężenie białka S, spadek stężenia plazminogenu i wzrost stężenia białka C.

Prawidłowe stężenia AT i białka C to najprawdopodobniej czynnik zapobiegający powstawaniu zakrzepów u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*). Mimo znacznej utraty albumin w trakcie CAPD mało prawdopodobna jest utrata czynników krzepnięcia i fibrynolizy do dializatu. W niezależnych pracach kilku autorów potwierdzono wysokie stężenie fragmentów zespołu protrombiny 1+2 i kompleksów trombina–AT oraz prawidłowe stężenie D-dimeru w surowicy u chorych. Wykazano także zwiększone stężenia we krwi vWF, uważanego za marker uszkodzenia śródbłonna, oraz podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego. Ponadto Małyszko i wsp. [41] wykazali u pacjentów dializowanych otrzewnowo zwiększenie aktywności TF i TFPI, co także może przemawiać za uszkodzeniem śródbłonna, a co za tym idzie — uruchomieniem opisywanych wcześniej złożonych

zaburzeń krzepnięcia związanych z zaburzeniem jego struktury i funkcji wydzielniczej.

Leki stosowane w zaburzeniach krzepnięcia u chorych z CKD

Leki stosowane w leczeniu krwawień u chorych z CKD to:

- **krioprecypitat** (zalecany u chorych krwawiących, szczególnie z niskim stężeniem fibrynogenem);
- **świeżo mrożone osocze** (FFP, *fresh frozen plasma*): gdy międzynarodowy współczynnik znormalizowany wynosi powyżej 1,5 — 12–15 ml/kg mc., a w przypadku czynnego krwawienia — 15–30 ml/kg mc. Przewlekłe krwawienie z wydłużonym czasem protrombinowym wymaga ponownych transfuzji FFP. Alternatywą dla FFP, zwłaszcza u chorych hemodializowanych, u których duża objętość podawanego osocza może doprowadzić do przepełnienia łożyska naczyniowego, jest koncentrat czynników protrombiny: II, VII, IX, X (PCC, *prothrombin complex concentrate*); zalecana dawka wstępna wynosi 20–25 j./kg mc.;
- **koncentraty krwinek czerwonych;**
- **czynniki stymulujące erytropoezę;**
- **kwask traneksamowy** (hamuje przemianę plazminogenu w plazminę), stosowany w krwawieniach z nasiloną fibrynolizą (niskie stężenia plazminogenu i antyplazminy, wysokie stężenie kompleksu plazmina α_2 -antyplazmina) w zalecanej dawce 500 mg 2–3 razy/dobę doustnie przez 7 dni lub 10 mg/kg mc. *i.v.* W przypadku zaburzenia czynności nerek, z powodu ryzyka kumulacji leku, dawkowanie kwasu traneksamowego należy zmniejszyć odpowiednio do wartości stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosi:
 - 120–250 $\mu\text{mol/l}$, to dawka leku wynosi 10 mg/kg mc. 2 razy/dobę;
 - 250–500 $\mu\text{mol/l}$, to dawka leku wynosi 10 mg/kg mc. raz/dobę;
 - powyżej 500 $\mu\text{mol/l}$, to dawka leku wynosi 10 mg/kg mc. co 48 godzin;
- **analogi wazopresyny:**
 - **desmopresyna** w dawce od 0,3–0,4 $\mu\text{g/kg}$ mc. *i.v.* do 3 $\mu\text{g/kg}$ mc.; stosuje się ją, by zapewnić hemostazę u chorych z łagodną postacią hemofilii A i łagodną lub umiarkowaną postacią choroby von Willebranda. Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów z uszkodzeniem nerek, u których zmniejszenie filtracji kłębuszkowej

(klirens kreatyniny < 50 ml/min) jest znaczne. Podczas stosowania desmopresyny u pacjentów z CKD należy ograniczyć podaż płynów dożylnych, monitorować diurezę dobową oraz stężenie sodu w surowicy;

— **terlipresyna:** pacjenci o masie ciała do 50 kg — 1 mg/kg mc., pacjenci o masie ciała 50–70 kg — 1,5 mg/kg mc., pacjenci o masie ciała ponad 70 kg — 2 mg/kg mc.;

- **czynnik VIIa** (stosowany w przypadku ciężkich krwotoków, zwłaszcza pooperacyjnych) w dawce 60–120 $\mu\text{g/kg}$ mc.;
- **heparyna:** w celu zapobiegania wykrzepianiu krwi podczas całego zabiegu hemodializy stosuje się heparynizację z użyciem heparyny niefrakcjonowanej lub heparyn drobnocząsteczkowych. Heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawce 0,8–1,2 mg/kg mc. do linii tętniczej — 2/3 dawki na początku hemodializy, zaś pozostała 1/3 dawki w powolnym wlewie podczas całego zabiegu hemodializy. Heparyny drobnocząsteczkowe stosuje się w dawce 0,6–0,9 mg/kg mc., najczęściej 2/3 dawki przy rozpoczęciu hemodializy i 1/3 dawki w trakcie trwania zabiegu; można je podać również w dawce jednorazowej na początku hemodializy.

Podsumowanie

Podsumowując, u pacjentów z CKD, a w szczególności u chorych leczonych nerkozastępczo, występują zaburzenia hemostazy polegające, z jednej strony, na nadkrzepliwości, z drugiej zaś — na hiperfibrinolizie. Klinicznie może się to objawiać zarówno jako skaza krwotoczna, jak i powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Zaburzenia hemostazy u pacjentów dializowanych można rozpatrywać również w kontekście miażdżycy naczyń, ponieważ u chorych tych stwierdza się zwiększone ryzyko jej występowania, a także przyspieszony przebieg. Szczególnie dotyczy to chorych, u których wykazano wzrost stężeń fibrynogenem i czynnika VII oraz dodatnią korelację między wyżej wymienionymi czynnikami a parametrami gospodarki lipidowej, takimi jak stężenia cholesterolu całkowitego, TG i cholesterolu frakcji LDL [42].

Zarówno u pacjentów hemodializowanych, jak i u leczonych CAPD stężenie t-PA jest zwiększone, ale wyłącznie pacjentów leczonych CAPD cechuje wysokie stężenie PAI-1 [43]. Upośledzenie fibrynolizy może prowadzić do postępu miażdżycy naczyń, a podwyższenie stężenia PAI-1 jest czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Krążące cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworów α czy

interleukina 1, których stężenia w mocznicy są podwyższone, mogą uszkadzać śródbłonek naczyń i aktywować kaskadę krzepnięcia. Zwiększają one ekspresję TF, PAI-1, czynnika aktywującego płytki, receptora dla czynnika IX, cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonek i mogą zmniejszać ekspresję czynników przeciwkrzepliwych, takich jak siarczan heparanu [44]. Cząsteczki adhezyjne mogą z kolei powodować wzmożoną ekspresję TF na krążących monocytach. Adhezja monocytów do powierzchni naczyń jest zwiększona przez VCAM-1, co uważa się za wczesny etap aterogenezy. W ten sposób elementy układu krzepnięcia mogą stymulować proces powstawania zmian miażdżycowych. Szczególną rolę w CKD odgrywa uszkodzenie śródbłonek, które jest czynnikiem ryzyka i progresji miażdżycy w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

- Mallamaci F., Tripei G., Utrupi S., Malatino L.S., Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int.* 2005; 67: 2330–2337.
- Schiffrin E.L. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38 (supl. 2): S3–S6.
- Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–549.
- Endeman D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1983–1992.
- Pecoits-Filho R., Heimbürger O., Barany P., Suliman M. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1212–1218.
- Bolton C.H., Downs L.G., Victory J.G. i wsp. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and proinflammatory cytokines. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1189–1197.
- Ault K.A., Mitchell J. Analysis of platelet by flow cytometry. *Methods Cell Biol.* 1994; 42: 275–294.
- Ault K.A., Rinder H.M., Mitchell J.G., Rinder C.S., Lambrew C.T., Hillman R.S. Correlated measurement of platelet release and aggregation in whole blood. *Cytometry* 1989; 10: 448–455.
- Baj Z. Wykorzystanie cytometrii przepływowej w badaniach płytek krwi. II Konferencja Szkoleniowa. Wojskowa Akademia Medyczna, Łódź 1997: 10–17.
- Bruinje-Admiral L.G., Modderman P.W., Von dem Borne A.E., Sonnenberg A. P-selectin mediates Ca²⁺-dependent adhesion of platelets to many different types of leucocytes: detection by flow cytometry. *Blood* 1992; 10: 49–61.
- Eberst M.E., Berkowitz Lee R. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am. J. Med.* 1994; 96: 168–179.
- Myśliwiec M. Zakrzepy w chorobach nerek. W: Łopaciuk S. (red.). Zakrzepy i zatory. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996: 199–209.
- Rabelink T.J., Zwavinga J.J., Koomans H.A., Sixma J.J. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int.* 1994; 46: 287–296.
- De Vos J.Y., Marzoughi H., Hombrouck R. Heparinisation in chronic haemodialysis treatment: bolus injection or continuous homogenous infusion? *EDTNA ERCA J.* 2000; 26: 20–21.
- Eknoyan G., Brown C.H. 3rd. Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. Evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate. *Am. J. Nephrol.* 1981; 1: 17–23.
- Goldwasser P., Avram M.M., Collier J.T., Michel M.A., Gusik S.A., Mittman N. Correlates of vascular access occlusion in hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 785–794.
- Brescia M.J., Cimino J.E., Appel K., Hurwicz B.J. Chronic hemodialysis using venopuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 1089–1092.
- Janicki K. Wpływ leków antyagregacyjnych na funkcję płytek krwi i zapobieganie powikłaniom zakrzepowym w wytworzonych przetokach dializacyjnych. Ocena wybranych metod leczenia powikłań zakrzepowych. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna w Lublinie, Lublin 2002.
- Blockmans D., Deckmyn H., Vermeylen J. i wsp. Platelet activation. *Blood Rev.* 1995; 9: 143–156.
- Cases A., Reverter J.C., Escobar G. i wsp. Platelet activation on hemodialysis: influence of dialysis membranes. *Kidney Int.* 1993; 43 (supl. 41): S217–S220.
- Myśliwiec M. Zaburzenia hemostazy w mocznicy. *Przegl. Lek.* 1996; 53 (supl. 3): 77–80.
- Chong B.H., Murray B., Berndt M.C., Dunlop L.C., Brighton T., Chesterman C.N. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood* 1994; 83: 1535–1541.
- Niewiarowska J., Cierniewski C.S. Mechanizm działania płytkowego receptora fibrynogenu i jego rola w hemostazie płytkowej. *Acta Haematol. Pol.* 1993; 24: 297–306.
- Myśliwiec M., Pawlak K., Małyżko J. Rola śródbłonek w chorobach nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 1999; 3: 184–187.
- Di Minno G., Martinez J., McKean M.L., Delarosa J., Burke J.F., Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifactorial defect partially corrected by dialysis. *Am. J. Med.* 1985; 79: 552–559.
- Matzdorf A.C., Kemkes-Matthes B., Voss R. i wsp. Comparison of β -thromboglobulin, flow cytometry and platelet aggregometry to study platelet activation. *Haemostasis* 1996; 26: 98–106.
- Dirkes J., Domrose U., Ambrosch A. i wsp. Response of hyperhomocysteinemia to folic acid supplementation in patients with end-stage renal disease. *Clin. Nephrol.* 1999; 51: 108–115.
- Israels S.J., McMillan E.M., Robertson C., Singhory S., McNicol A. The lysosomal granule membrane protein, lamp-2, is also present in platelet dense granule membranes. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 623–629.
- Kannan K., Divers S.G., Lurie A.A., Chervenak R., Fukuda M., Holcombe R.F. Cell surface expression of lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2) and CD63 as markers of in vivo platelet activation and malignancy. *Eur. J. Haematol.* 1995; 55: 145–151.
- Silvestein R., Febbraio M. Identification of lysosome-associated membrane protein-2 as an activation-dependent platelet surface glycoprotein. *Blood* 1992; 80: 1470–1475.
- Małyżko J., Małyżko J.S., Pawlak D. i wsp. Platelet function, hemostasis and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb. Res.* 1996; 83: 351–353.
- Myśliwiec M., Więcek A. Problemy hematologiczne, towarzyszące leczeniu nerkozastępczemu. W: Rutkowski B. (red.). Leczenie nerkozastępcze. Wyd. I. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007: 7.

33. Myśliwiec M. Zaburzenia hemostazy w moczniccy. *Przegl. Lek.* 1996; 53 (supl. 3): 77–80.
34. Gearing A.J., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol. Today* 1993; 10: 506–512.
35. Camici M., Giordani R., Morelli E. i wsp. Safety and efficacy anticoagulation in extracorporeal hemodialysis by simultaneous administration of low-dose prostacyclin and low molecular weight heparin. *Minerva Med.* 1998; 89: 405–409.
36. Sagripanti A., Barsoti G. Bleeding and thrombosis in chronic uremia. *Nephron* 1997; 75: 125–138.
37. Dunlop L.C., Skinner M.P., Bendall L.J. i wsp. Characterisation of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein. *J. Exp. Med.* 1992; 175: 1147–1150.
38. Ruf A., Patscheke H. Flow cytometric detection of activated platelets: comparison of determining shape change, fibrinogen binding and P-selectin expression. *Semin. Thromb. Hemost.* 1995; 21: 146–151.
39. Kim S.B., Chi H.S., Park J.S., Hong C.D., Yang W.S. effect of increasing serum albumin on plasma d-dimer, von Willebrand factor and platelet aggregation in CAPD patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 312–317.
40. Herman A., Manitus J., Rutkowski B., Łysiak-Szydłowska W. Homocysteina w chorobach nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2000; 4: 10–13.
41. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta* 2010; 441: 1412–1420.
42. Tomura S., Nakamura Y., Tachibana K. i wsp. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator inhibitor-1 and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 848–854.
43. Opatrny K. Jr., Opatrna S., Opatrny K. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor (PAI-1) in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.* 1998; 18: 186–192.
44. Abrams C., Shattil S.J. Immunological detection of activated platelets in clinical disorders. *Thromb. Haemost.* 1991; 65: 467–473.