

УДК 616-092.12-61

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76541



МЕЛЬНИК А.А.

Руководитель проекта специализированного медицинского центра «Оптим Фарм», г. Киев, Украина

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ПОЧЕК

Резюме. При различных нарушениях функционирования почек наблюдается изменение системы гемостаза, что может проявляться в виде тромбозов или кровотечений. В этих процессах принимают участие эндотелий сосудов, тромбоциты, плазменные белки систем свертывания и противосвертывания. Для коррекции нарушений гемостаза у уремических пациентов при гиперкоагуляции применяется антитромботическая терапия (антикоагулянты, антиагреганты), а при кровотечениях — десмопрессин, криопреципитат, конъюгированные эстрогены, рекомбинантный эритропоэтин человека, трансфузия эритроцитов. Рекомендуется алгоритм исследования системы гемостаза, при использовании которого возможно адекватно назначить терапию в зависимости от тромбоземболических или геморрагических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, нарушение функции почек, тромбоциты, коагуляционный каскад, антикоагулянты, антиагреганты, терапия уремических кровотечений, антитромботическая терапия у уремических пациентов, алгоритм исследования системы гемостаза.

Несмотря на достижения нефрологии последних лет, проблема стабилизации или замедления прогрессирования заболеваний почек остается до конца не решенной. По современным статистическим медицинским данным, заболевания почек встречаются у 7–10 % взрослого населения во многих странах мира и сопровождаются высокой инвалидностью. Как известно, почки выполняют различные функции в организме человека, основными из которых являются экскреторная (выведение из организма внеклеточной жидкости, конечных продуктов метаболизма, в том числе лекарственных препаратов (ЛП)), инкреторная (синтез биологически активных веществ и ферментов), гомеостатическая (постоянство осмотического давления, объема жидкостей, их ионного состава, удаление органических кислот, нейтрализация ионов водорода, регуляция выделения гидрокарбоната и др.).

В настоящее время получены экспериментальные и клинические данные, которые показывают, что одним из важных механизмов патогенеза при функционировании почек могут быть нарушения в системе свертывания крови (гемостаза) как местно в почках, так и с захватом микроциркуляторного русла

других органов. Наиболее выраженные изменения в системе гемостаза при нарушении функциональной способности почек отмечаются при смешанной форме хронического гломерулонефрита (ГН), нефротическом синдроме (НС), геморрагической лихорадке с почечным синдромом, гематурическом варианте хронического нефрита, нефропатии беременных, волчаночном нефрите, липоидном нефрозе, остром гломерулонефрите. Доказано, что нарушение системы гемостаза является одним из основных патологических явлений, сопутствующих хронической болезни почек (ХБП) [1]. Важной задачей на данный момент для специалистов в области нефрологии и урологии, а также врачей других специальностей является понимание функционирования системы ге-

Адрес для переписки с автором:
Мельник Александр Александрович
E-mail: amelnik_@i.ua

© Мельник А.А., 2016

© «Почки», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

мостаза в норме, при различных заболеваниях почек и коррекция данной патологии ЛП.

Система гемостаза — биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой — остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов [2].

Составляющие систему гемостаза компоненты условно разделяют на морфологические и функциональные. К **морфологическим элементам** относятся сосуди-



Рисунок 1. Динамическое равновесие в системе гемостаза

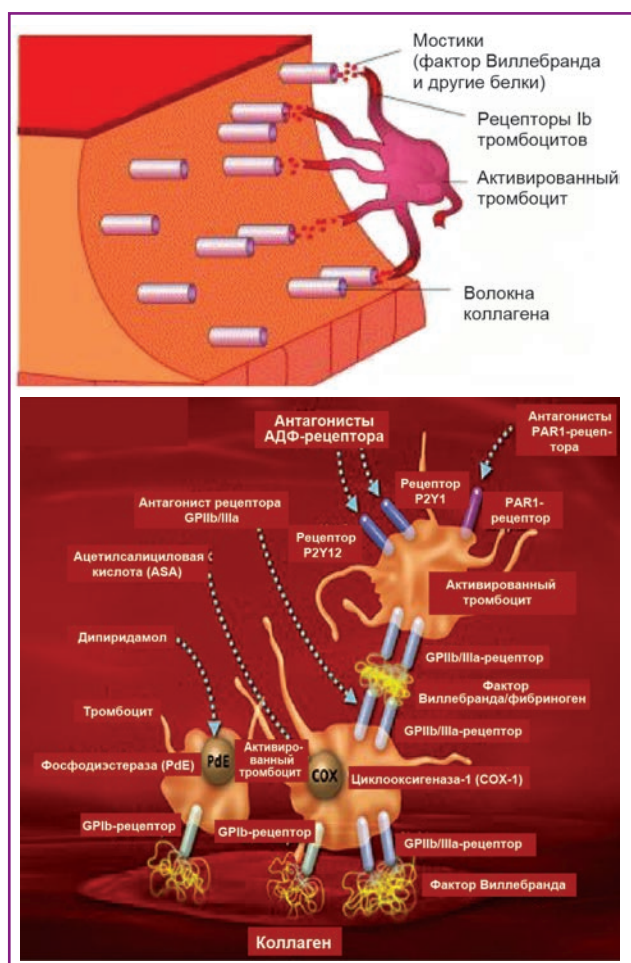


Рисунок 2. Схема активации тромбоцитов и их взаимодействие с коллагеном эндотелия

стая стенка, тромбоциты и клеточные элементы крови, плазменные компоненты (белки, пептиды, цитокины, гормоны), костный мозг, печень и селезенка (в них синтезируются и пулируются тромбоциты и плазменные компоненты системы гемостаза). **Функциональные компоненты** системы гемостаза составляют прокоагулянты, антикоагулянты, профибринолитики, ингибиторы фибринолиза. Активность разных компонентов системы гемостаза может изменяться в широких пределах из-за генетических особенностей или внешних воздействий на организм. Сохранение общей активности гемостаза в физиологических пределах определяется как поддержание гемостатического баланса (рис. 1). При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов.

Система гемостаза включает три этапа.

1. Сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный). В норме гемостаз инициируется любым повреждением сосудистой стенки, в первую очередь сосудистого эндотелия, вследствие чего становится возможным взаимодействие тромбоцитов текущей крови с субэндотелиальными структурами, содержащими коллаген, что приводит к активации тромбоцитов с образованием первичной тромбоцитарной пробки (рис. 2).

2. Коагуляционный (плазменный, макроциркуляторный). С другой стороны, активируется также плазменный механизм коагуляции в результате попадания в кровоток тканевого тромбопластина (внешний механизм коагуляции) из поврежденных тканей, так и контакта с измененной сосудистой стенкой XII фактора свертывания — фактора Хагемана (внутренний механизм коагуляции) (рис. 3).

Следствием активации плазменного каскада коагуляции является образование ключевого фермента гемостаза — **тромбина**. На заключительном этапе свертывания крови последний преобразует фибриноген в фибрин и активирует XIII фактор — фибринстабилизирующий, чем завершает процесс образования тромба.

3. Фибринолиз. Фибринолитическая система генерирует плазмин (фибринолизин) путем воздействия тканевого активатора пламиногена на неактивный фермент. Во время I фазы ферменты (лизокиназы), которые поступают в кровь, приводят проактиватор пламиногена в активное состояние. Эта реакция осуществляется в результате отщепления от проактиватора ряда аминокислот. II фаза — это превращение пламиногена в плазмин. В ходе III фазы под влиянием пламина (растворяет сгусток фибрина, не допуская распространения тромбообразования) происходит расщепление фибрина до полипептидов. Эти компоненты получили название продуктов деградации фибрина/фибриногена (рис. 4). Они обладают выраженным антикоагулянтным действием, а также ингибируют тромбин и тормозят процесс образования протромбиназы, подавляют процесс полимеризации фибрина, адгезию и агрегацию тромбоцитов, усили-

вают действие брадикинина, гистамина, ангиотензина на сосудистую стенку, что способствует выбросу из эндотелия сосудов активаторов фибринолиза.

Таким образом, осуществление нормального гемостаза требует участия тромбоцитарного и плазменного звеньев свертывающей системы, а также фибринолитической системы.

Современные представления о системе свертывания крови

До конца 80-х годов XX века в активации свертывания крови выделяли два пути: внешний, инициатором которого является тканевой фактор (ТФ),

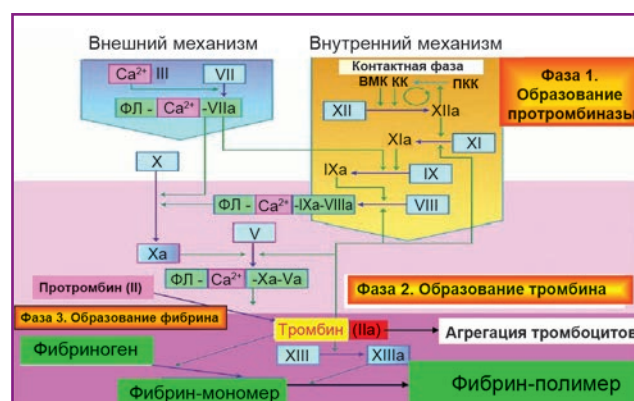


Рисунок 3. Классическая схема плазменного коагуляционного гемостаза

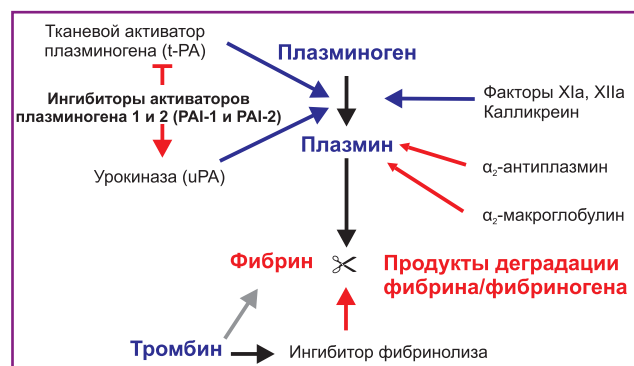


Рисунок 4. Схема фибринолиза (расщепление фибрина под действием плазмина)

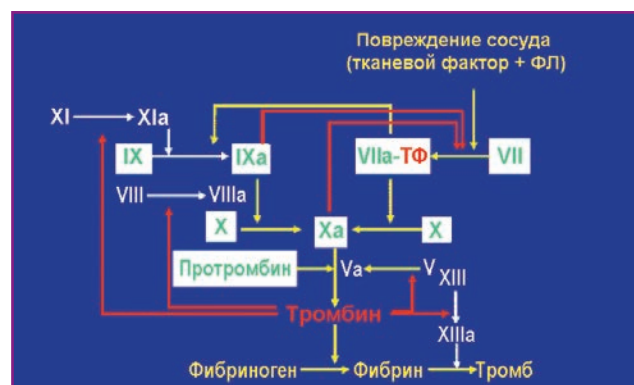


Рисунок 5. Современная схема реакций свертывания крови

содержащийся в стенке сосуда, и внутренний, все компоненты которого присутствуют в плазме, а инициатором является контактная активация фактора XII. Это деление соответствовало данным о влиянии дефицита того или иного фактора свертывания на скорость образования фибрина в одном из двух скрининговых тестов — активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) или протромбиновом времени (ПВ). Основным недостатком такого деления являлось то, что оно не позволяло объяснить, почему дефицит фактора XII не связан с повышенной кровоточивостью, а дефицит стоящих ниже в каскаде свертывания факторов VIII и IX (гемофилия А или В) проявляется в виде тяжелых геморагий.

Объяснить это противоречие удалось благодаря исследованиям, выполненным в 90-х годах прошлого века, результаты которых привели к существенной модификации классической схемы реакций активации свертывания крови. Во-первых, было установлено, что комплекс ТФ-фактор VIIa — теназа внешнего пути активирует не только фактор X, но и фактор IX. Во-вторых, было доказано, что теназа внутреннего пути — комплекс факторов VIIIa и IXa в присутствии фосфолипидов активирует фактор X со скоростью в 50–100 раз большей, чем теназа внешнего пути. В-третьих, было показано, что фактор XI активируется под действием не фактора XIIa, как предполагалось в классической схеме реакций, а тромбином при участии гликопротеина Ib тромбоцитов [3]. Эти данные послужили основанием для внесения существенных модификаций в схему реакций активации свертывания крови (рис. 5).

Пусковой реакцией является связывание ТФ с фактором VII (рис. 6), который вместе с ионами кальция и фосфолипидами способствует превращению неактивного фактора VII в активную форму VIIa (рис. 7). Этот комплекс активирует факторы IX и X. Образующийся фактор Xa обеспечивает начальную генерацию тромбина, который активирует тромбоциты и часть факторов V и VIII. Фактор VIIIa формирует на поверхности активированных тромбоцитов комплекс с фактором IXa — теназу внутреннего пути, которая значительно повышает скорость образования фактора Xa и тромбина. Тромбин далее усиливает свое образование, активируя факторы V, VIII и XI.

Тромбин

Очень важные для понимания физиологии гемостаза данные были получены при исследовании динамики образования тромбина. Оказалось, что в начальном периоде активации свертывания крови тромбин образуется с относительно низкой скоростью, затем в процессе наступает так называемый «перелом», в результате чего его скорость резко возрастает. При этом в образовании тромбина выделяют две фазы — инициации и распространения («тромбиновой вспышки»). Причем эти фазы обеспечиваются разными факторами и регулируются разными ингибиторами. Фаза инициации обеспечивается

теназой внешнего пути — комплексом ТФ-VIIa + фактор X на мембранах поврежденных клеток, а ее основным регулятором является ингибитор пути тканевого фактора. Фаза распространения обеспечивается теназой внутреннего пути — комплексом факторов VIIa и IXa + фактор X, формирующимся на поверхности активированных тромбоцитов (регулятор антитромбин III (АТ III) и протеин С).

Функции тромбина

Тромбин был открыт как фермент, образующий фибрин — структурную основу тромба. До недавнего времени он рассматривался как высокоспециализированный фермент системы свертывания крови. Дальнейшие исследования показали, что функции тромбина значительно шире (рис. 8).

Очень важным является то, что тромбин может выполнять противоположные по физиологической значимости функции. В области повреждения эндотелия он стимулирует свое образование, активируя тромбоциты и факторы свертывания крови, а также провоспалительные реакции. При связывании с тромбомодулином неповрежденного эндотелия он активирует протеин С, который не только прерывает каскад свертывания, но и обладает противовоспалительными функциями. Кроме этого, комплекс «тромбин — тромбомодулин» активирует прокарбоксипептидазу В. Такое разнообразие функций обеспечивается тем, что, помимо активного центра, тромбин обладает участками специфического связывания ряда модуляторов его реакций.

Роль почек в системе гемостаза

Роль почек в поддержании физиологического состояния гемостаза крайне велика. Они вырабатывают и выделяют в кровь и мочу факторы VII, VIII, IX, X и тромбопластин. Синтезируют противосвертывающие факторы: гепарин, урокиназу, тканевой активатор плазминогена, соединения, ингибирующие фибринолиз. Почки поглощают и катаболизируют фактор XII и часть фибриногена.

I. Гиперкоагуляция при повреждении почек

Гиперкоагуляция — нарушение функциональной способности эндотелия, тромбоцитов, изменение содержания плазменных факторов свертывания крови, что в конечном итоге приводит к тромбозу. Гиперкоагуляция может быть первичной, обусловленной генетическими дефектами (мутациями генов, наследственной недостаточностью антитромбина III, протеина С, протеина S), дефектами в фибринолитической системе. У таких больных развиваются венозный тромбоз и тромбоэмболизм в раннем детстве или юности. Более трудным является вопрос о роли нарушений состава крови в патогенезе вторичных гиперкоагуляционных состояний, к которым в нефрологии относятся нефротический синдром,

гломерулонефрит, пиелонефрит, нефролитиаз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, нефропатии беременных.

Увеличение риска тромбоза

У пациентов с почечной недостаточностью повышается риск возникновения венозной тромбоэмболии и смертность [4–8]. Тромбоэмболизм отмечается в 2 раза чаще у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек (при этом риск возрастает, ког-

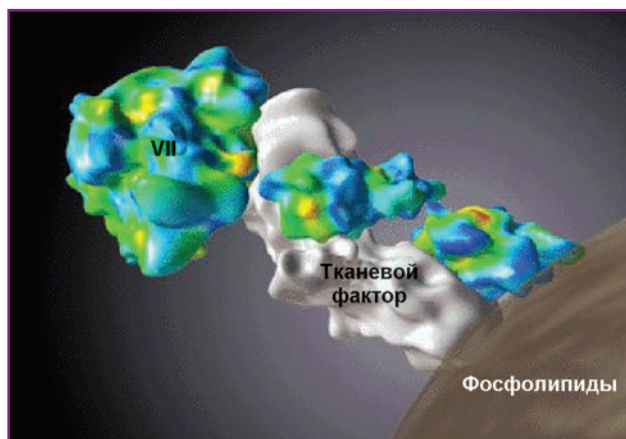


Рисунок 6. Тканевой фактор — трансмембранный белок, локализованный на клетках субэндотелия

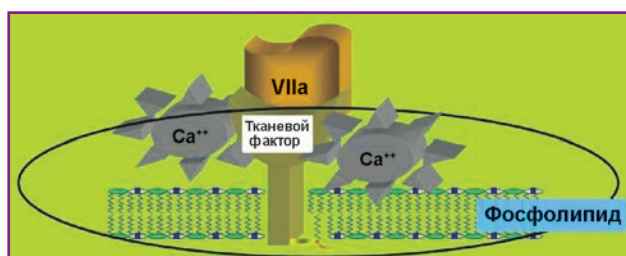


Рисунок 7. Тромбопластин (фактор III). Состоит из тканевого фактора, фосфолипидов и Ca^{++}

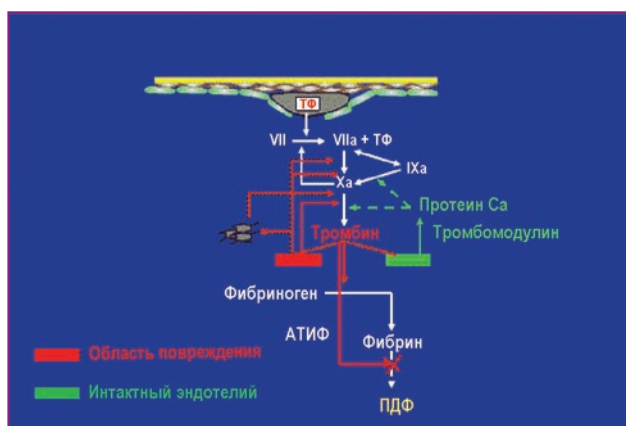


Рисунок 8. Тромбин — многофункциональный фермент: красными стрелками отмечены прокоагулянтные и провоспалительные реакции тромбина, зелеными — антикоагулянтные и противовоспалительные

да скорость клубочковой фильтрации снижается до уровня < 75 мл/мин/1,73 м²) [9–11]. На ранних стадиях хронической болезни почек риск возникновения тромбоза связан с альбуминурией [12]. У пациентов с почечной недостаточностью клинический тромбоз может проявляться как тромбоз глубоких вен, тромбоз в правом предсердии, в склерозированных артериях, при остром коронарном синдроме, цереброваскулярных заболеваниях и др. [6].

Клинические проявления тромбоза у больных с почечной недостаточностью:

- тромбоз глубоких вен;
- тромбоз центральной вены;
- тромбоз правого предсердия;
- острый коронарный синдром;
- окклюзия периферических артерий;
- цереброваскулярные заболевания;
- тромбоз сосудистого доступа.

Коагуляционный каскад

Принцип каскадного усиления основан на том, что каждый предыдущий компонент системы свертывания активирует несколько последующих. Под термином «каскад», или «водопад», в системе свертывания крови имеется в виду следующее:

— множественные шаги каскада усиливают сигнал первого стимула;

— каскад увеличивает эффективность процесса свертывания;

— благодаря большому количеству активных протеаз вблизи места повреждения сгусток образуется быстрее.

Пациенты с ХБП имеют повышенную концентрацию фибриногена, что связано с увеличением уровней провоспалительных маркеров, С-реактивного белка и интерлейкина-6 [13, 14]. Более того, в плазме у больных с почечной недостаточностью возрастают уровни ТФ, концентрации факторов свертывания XIIa, VIIa, активированного протеина С и комплекса «тромбин — антитромбин» (ТАТ), а с другой стороны, снижается активность АТ III [15–18]. Клинически важная система, которая может быть вовлечена в гиперкоагуляцию, — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, так как ее активация связана с возрастанием концентрации фибриногена, D-димера и ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1) [19]. Повышенный риск развития тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью связан со следующими изменениями в коагуляционном каскаде (рис. 9):

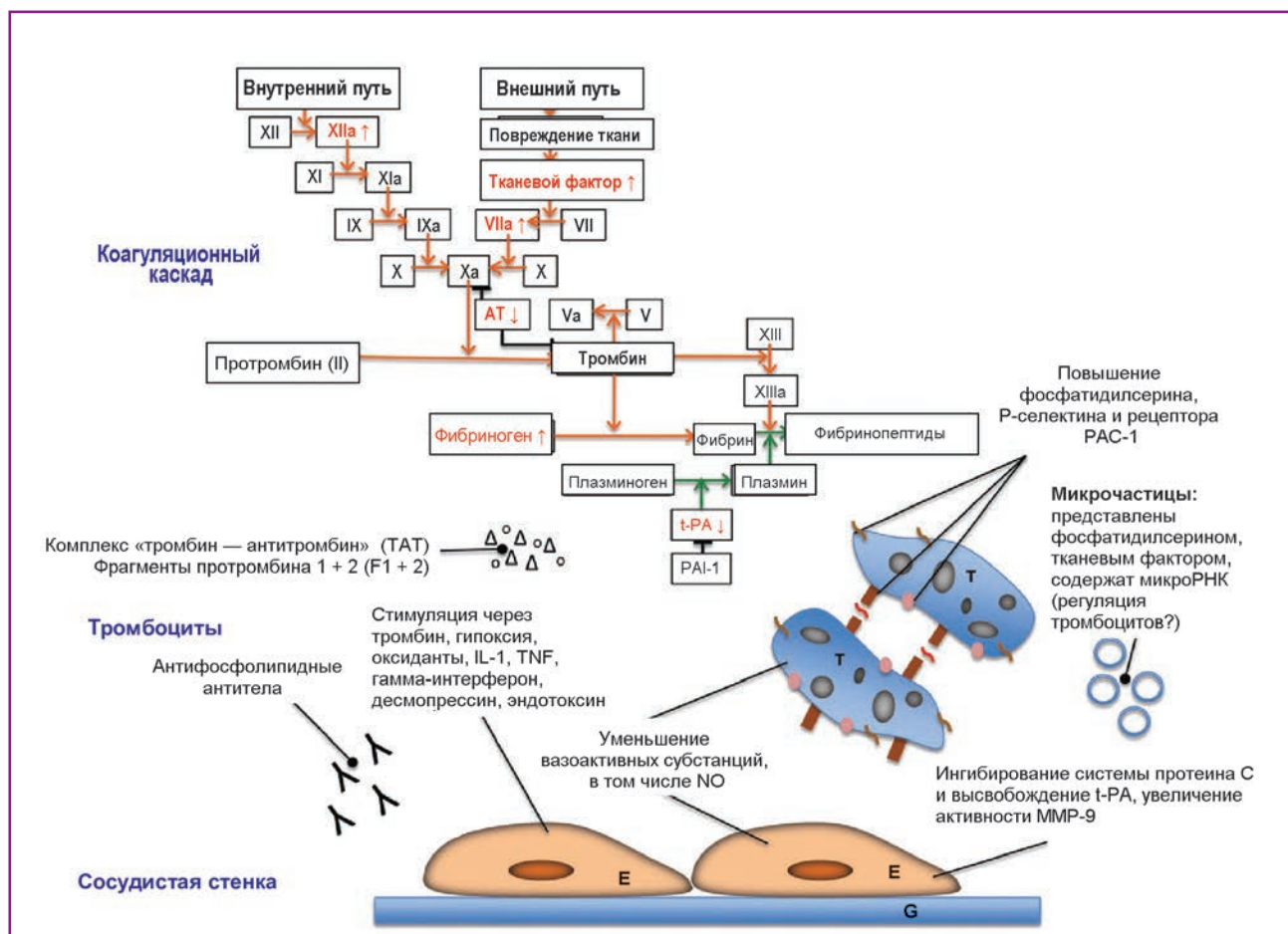


Рисунок 9. Факторы, связанные с повышенным риском развития тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью

- увеличение уровней фибриногена, ТФ, факторов XIIa, VIIa, D-димеров, протромбинового фрагмента 1 + 2 (F1 + 2);
- активирование комплекса протеина С, ТАТ;
- снижение активности АТ III.

Тромбоциты

Повышенная агрегация тромбоцитов отмечается у пациентов на перитонеальном диализе (связано с гипоальбуминемией) и у уремических пациентов (снижение уровней L-аргинина и оксида азота (NO)) [20–22]. У больных с почечной недостаточностью фиксируются повышенные уровни фосфатидилсерина на поверхности тромбоцитов за счет активации каспазы-3. Связанный фосфатидилсерин активирует фактор V, что способствует активации фактора X, приводящей к образованию тромбина и формированию тромба [23]. Тромбоциты уремических пациентов содержат повышенные уровни Р-селектина, а также рецептор фибриногена PAC-1, в результате чего образуются агрегаты тромбоцитов/лейкоциты. Это приводит к увеличению реактивности тромбоцитов и образованию свободных радикалов кислорода.



Рисунок 10. Взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидами мембраны клеток

Антифосфолипидные антитела

Мишенями антифосфолипидных антител при антифосфолипидном синдроме (АФС) являются кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноамин, фосфатидиловая кислота, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, а также белковые компоненты — β_2 -гликопротеин, аннексин V, протромбин (рис. 10).

Антифосфолипидные антитела, в основном антикардиолипидные антитела класса IgG и волчаночный антикоагулянт, обнаружены у многих пациентов, находящихся на гемодиализе [24–26]. Они могут являться фактором тромбоза, особенно тромбоза сосудистого доступа, однако их значение у больных с почечной недостаточностью не ясно до сих пор. Более того, отмечено увеличение антител к протеину С и S у пациентов с тромбозом сосудистого доступа [27]. При АФС проявляется тромбоз почечных артерий, инфаркты почек. АФС-нефропатия — вариант ишемической нефропатии, обусловленный нарушением внутрипочечной микроциркуляции, в основе которого лежит тромботическое поражение клубочков и внегломерулярных сосудов, приводящее к развитию ишемии почек и прогрессированию почечной недостаточности из-за нарастающего нефросклероза. Поражение почек при АФС связано главным образом с внутривенным микротромбозом и определяется как почечная тромботическая микроангиопатия (рис. 11).

При АФС-нефропатии могут развиваться тромбозы сосудов любого калибра — от самых мелких до крупных, поэтому клиническая картина может быть разной — от острого повреждения почек до медленно прогрессирующей ХБП. Морфологическими признаками АФС-нефропатии являются тромбы в клубочках, в приносящей артериоле, изменения меди сосудов типа «луковичной шелухи», двухконтурность базальной мембраны клубочков, артериолосклероз, интерстициальный фиброз.



Рисунок 11. Проявление антифосфолипидного синдрома в виде инфаркта почки

Эндотелий

Эндотелий имеет важное значение для системы гемостаза и отвечает за секрецию факторов, модулирующих каскад свертывания (PAI-1, фактор Виллебранда). Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, окислительного стресса, в воспалительных реакциях, продуцирует эндотелиальные микрочастицы [28]. Клетки эндотелия теряют свои антитромбогенные свойства при воздействии на него тромбина, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, γ -интерферона, эндотоксинов, под влиянием гипоксии или окислителей. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности повреждение эндотелиальных клеток приводит к расстройству системы гемостаза. Роль посредника между дисфункцией почек и эндотелиальным повреждением клеток принадлежит гомоцистеину. В этом случае происходит тромбомодулинзависимая активация протеина C, что приводит к перманентной активации тромбина с последующим образованием фибрина и препятствует эндотелиальному высвобождению t-PA, способствующему фибринолизу. Гипергомоцистеинемия препятствует субэндотелиальной пролиферации клеток через металлопротеиназы. Это приводит к активации матриксной металлопротеиназы-9, а повышенный уровень PAI-1 является маркером, подтверждающим активацию эндотелиальных клеток. Необходимо отметить, что высокая концентрация в плазме крови фибриногена, D-димера, ТАТ, фактора свертывания крови VII, фактора Виллебранда, тромбомодулина и PAI-1 может указывать на повреждение клеток эндотелия и тромбофилическое состояние у больных уремией.

Атеросклероз

Непосредственно сам атеросклероз связан с повышенным риском развития венозного тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью [29]. Причиной этого феномена могут быть такие факторы риска, как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и дислипидемия. Кроме того, у пациентов с почечной недостаточностью тромбоциты и коагуляционная система могут быть активированы в атеросклеротических сосудах, что способствует венозному тромбозу в различных сегментах сосудов. В одном из популяционных исследований показано, что 26 % пациентов с венозным тромбозом имели в анамнезе атеросклероз. Микроальбуминурия также связана с развитием венозного тромбоза, так как она отражает тяжесть повреждения эндотелия, который, в свою очередь, способствует тромбозу [31].

Микрочастицы

Микрочастицы — это субстанции, которые были открыты недавно. Они обладают мощными прокоагулянтными свойствами и играют важную роль в коагуляционных процессах [32]. Микрочастицы

образуются из мембран многих клеток, включая эндотелиальные клетки, тромбоциты, а также моноциты/макрофаги [28]. Микрочастицы являются результатом активации клеток при воспалительных процессах, однако это происходит также и во время физиологических процессов (например, при дифференциации клеток и старении). Повышенные уровни микрочастиц были описаны при состояниях, связанных с гиперкоагуляцией (хроническая почечная недостаточность, рак). Их прокоагулянтный эффект состоит в том, что фосфатидилсерин способствует превращению протромбина в тромбин, а также наличию ТФ на их поверхности [33–35]. Кроме мембраносвязанного ТФ, микрочастицы выделяют растворимую форму ТФ, которая в дальнейшем приводит к тромбообразованию. Микрочастицы влияют на свертываемость через другой механизм, который был недавно открыт, — microRNAs (miRNAs). MiRNA — это маленькие некодирующие однонитиевые РНК, которые модулируют экспрессию гена-мишени путем посттранскрипционной модуляции и экспрессируются большинством клеток. Связь между miRNA и свертывающей системой до сих пор не вполне понятна. Однако некоторые имеющиеся данные позволяют сделать вывод о связи miRNA с функцией тромбоцитов, которая состоит в регуляции трансляции мРНК тромбоцитов. Экспрессия рецептора P2Y₁₂ имеет важное значение для АДФ-стимулированной активации рецептора P_{2b}/P_{1a} и приводит к увеличению продолжительности агрегации тромбоцитов, что регулируется с помощью микроРНК [36].

Прокоагулянтное состояние при нарушении функции почек определяется изменением основных параметров системы гемостаза:

1. Увеличение фибриногена.
2. Увеличение тканевого фактора.
3. Увеличение фактора Виллебранда.
4. Увеличение фактора VIIa.
5. Увеличение фактора XIIa.
6. Увеличение активированного протеина C.
7. Увеличение ингибитора активатора плазминогена-1.
8. Уменьшение активатора ингибитора плазминогена-1.
9. Увеличение антикардиолипиновых антител.
10. Увеличение волчаночного антикоагулянта.

Гиперкоагуляция и нефротический синдром

При нефротическом синдроме очень часто развиваются изменения в свертывающей и противосвертывающей системах, результатом которых является формирование условий гиперкоагуляции крови за счет уменьшения активности антикоагулянтных и фибринолитических факторов сывороточных протеиназ и в связи с активацией кинин-калликреиновой системы. Гиперкоагуляция крови может усугубить морфологические изменения в почках (отложения фибриногена/

фибрина в клубочках, локальная внутрисосудистая коагуляция), а также вызвать дальнейшее снижение диуреза вплоть до анурии, нарастание нефротического синдрома, сосудистый тромбоз. Тромбозы при НС являются следствием нарушения функционального состояния системы гемостаза, затрагивающего практически все ее звенья и проявляющегося активацией механизмов коагуляции и снижением противосвертывающих механизмов. Это проявляется гиперагрегацией тромбоцитов в ответ на различные виды индукторов *in vitro*, значительным повышением уровня фибриногена и XIII фактора, дефицитом АТ III, который развивается у ряда больных с НС из-за массивной протеинурии, снижением фибринолитической активности крови. В этих условиях органы факторы внешней и внутренней среды организма, способные индуцировать дополнительную внутрисосудистую активацию системы гемостаза, могут привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). К экзогенным факторам у нефрологических больных относятся бактериальные и вирусные инфекции, лечение препаратами, повышающими тромбогенный потенциал крови (например, кортикостероидами) и снижающими ее противосвертывающий потенциал, катетеризация сосудов.

Гиперкоагуляция и гломерулонефрит

Современное представление о гемостазе как важном звене иммунного ответа и воспаления подтверждается данными, полученными при изучении механизмов индукции и прогрессирования гломерулонефрита. В процессе иммунного воспаления в клубочках почки отмечается локальная активация системы гемостаза, связанная со стимулирующим влиянием цитокинов, макрофагов. Начинается микротромбообразование в почечных сосудах, морфологическим маркером которого являются депозиты фибрина и гиалиновые тромбы в клубочках почек. Установлено, что в процессе иммунного воспаления в клубочках почки отмечается локальная активация системы гемостаза, связанная со стимулирующим влиянием ряда цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, плазменное звено коагуляции и фибринолиз. При большой силе иммунного ответа создаются предпосылки для трансформации локальной внутрисосудистой коагуляции в органе-мишени — почке в диссеминированную с развитием клинической картины ДВС-синдрома. Внутрисосудистая коагуляция крови, морфологическим маркером которой считаются депозиты фибрина и гиалиновые тромбы в клубочках почек (образование их связано с отложением фибрина и фибриногена), является одним из факторов прогрессирования ГН.

II. Гипокоагуляция (кровотечения) при повреждении почек

Кровотечения наблюдались у 40–50 % пациентов с ХБП или получавших гемодиализ [4, 37]. Исследования показывают, что риск кровотечений увеличивается в 2 раза у больных с патологией почек [5], а клинически повышенная склонность к кровотечениям проявляется разнообразными формами (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагия сетчатки глаза, субдуральная гематома, пурпура, кровотечения из десен, гемартроз, генитальные кровотечения, петехии и др.).

Клинические проявления кровотечений у больных с почечной недостаточностью:

- желудочно-кишечные кровотечения;
- кровоизлияние в сетчатку глаза;
- субдуральные гематомы;
- гематурия;
- экхимозы;
- пурпура;
- кровотечения из десен;
- генитальные кровотечения;
- телеангиоэктазия;
- гемартроз;
- петехии.

Патофизиологический механизм кровотечений у больных с почечной недостаточностью представлен на рис. 12.

Тромбоциты

У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности функция тромбоцитов нарушена [38]. Общеизвестно, что аномалия физиологической активности тромбоцитов у больных почечной недостаточностью состоит в нарушении функционирования альфа-гранул [39, 40]. Тромбоциты здоровых людей содержат тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, тромбоцитарный фактор роста, фибронектин, В-тромбоглобулин, фактор Виллебранда, фибриноген, серотонин и коагуляционные факторы V и XIII. У больных уремией в альфа-гранулах повышается коэффициент аденозинтрифосфата (АТФ)/аденозиндифосфата (АДФ) и уменьшается содержание серотонина. Кроме того, одновременное высвобождение тромбина и АТФ приводит к увеличению содержания кальция и нарушению его внутриклеточного распределения. В тромбоцитах у уремических пациентов нарушен метаболизм арахидоновой кислоты и простагландинов, что приводит к нарушению синтеза и/или высвобождению тромбоксана A₂ и, как следствие, уменьшению адгезии и агрегации тромбоцитов с последующим кровотечением [41]. Кроме того, циркулирующие фрагменты фибриногена также влияют на гемостаз, так как они конкурентно связываются с гликопротеином рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитов, уменьшая их адгезию и агрегацию [42]. Такие уремические токсины, как фенол, фенольная кислота (нарушение первичной

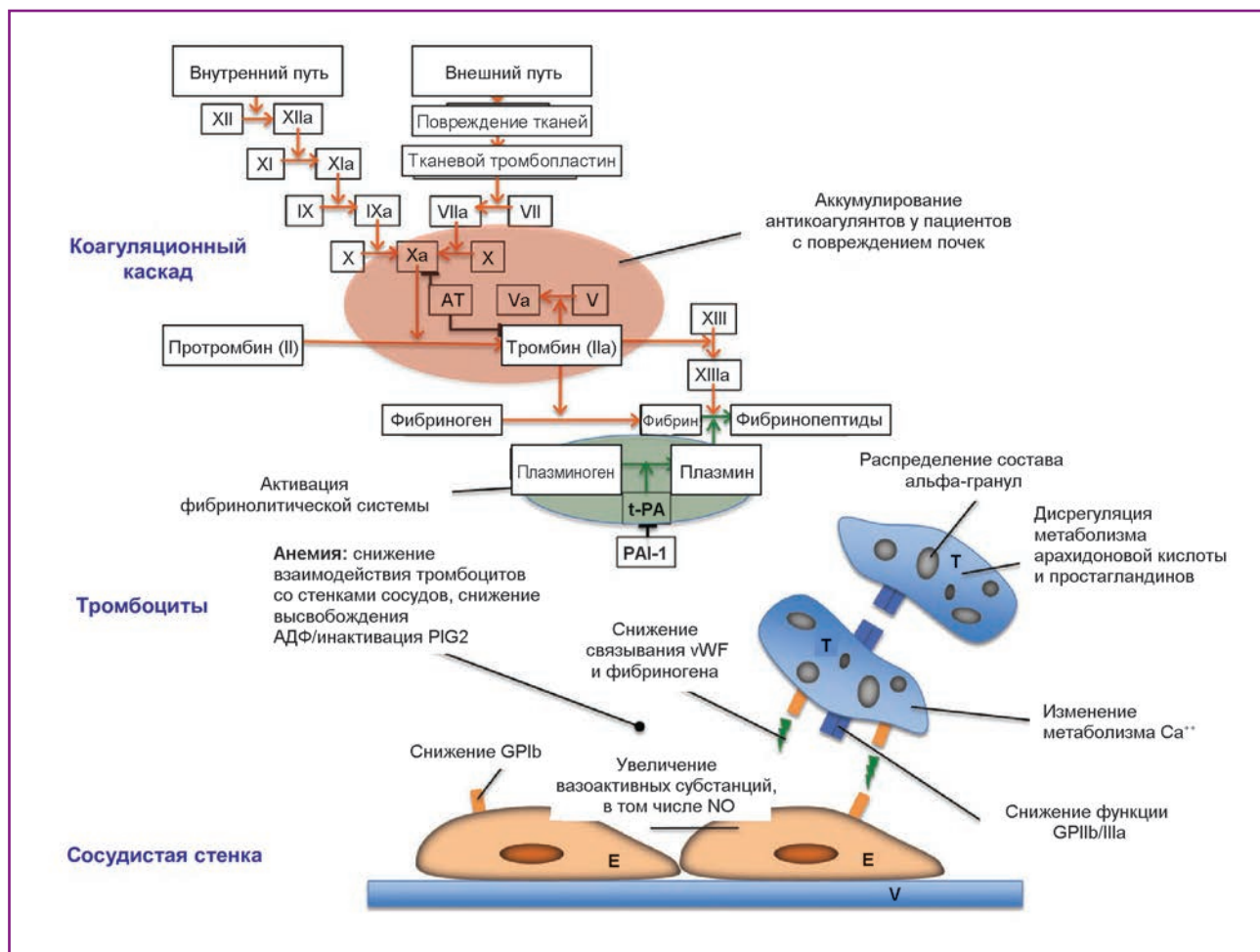


Рисунок 12. Факторы, связанные с повышенным риском кровотечений у пациентов с почечной недостаточностью

агрегации при АДФ-индукции), гуанидин-янтраная кислота (ингибирование второй волны АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов), влияют на функцию тромбоцитов [43–45]. Однако не было обнаружено корреляции между временем кровотечения и концентрацией уремических метаболитов [46]. Интересно, что сам гемодиализ может внести свой вклад в развитие кровотечения не только из-за введения гепарина, но и из-за непрерывной активации тромбоцитов мембраной диализатора [47]. Было показано, что функции тромбоцитов восстанавливаются и приводят к снижению риска кровотечений при удалении уремических токсинов [48].

Тромбоциты — сосудистая стенка

Связывание тромбоцитов со стенкой сосуда опосредуется адгезивностью фибриногена, фактора Виллебранда и гликопротеина GPIIb/IIIa [49]. Снижение количества GPIIb наблюдалось у больных уремией, что было связано с высоким протеолизом GPIIb [37, 50]. Недостаточное связывание фактора Виллебранда и фибриногена с активированными тромбоцитами у уремических пациентов может быть объяснено снижением функции ком-

плекса Pb/IIIa. Проблемы связывания происходят из-за уремических токсинов, мешающих образовать связь, что можно предотвратить диализом [51–53]. Функциональный дефект фактора Виллебранда — тромбоциты приводит к кровотечениям, а применение криопреципитата и десмопрессина позволяет это устранить [54, 55]. К тому же вазоактивное соединение NO ингибирует агрегацию тромбоцитов через образование циклического гуанозинмонофосфата или простациклина, которые модулируют сосудистый тонус, что также играет определенную роль в дефекте гемостаза при почечной недостаточности. Простациклин, оксид азота и его метаболиты повышаются в плазме больных уремией, тем самым способствуя дисфункции гемостаза и увеличению риска кровотечений [56, 57].

Анемия

Важным фактором в развитии кровотечения у больных уремией является непосредственно сама почечная анемия, которая напрямую связана с временем кровотечения [58–60]. При анемии снижается взаимодействие тромбоцитов со стенкой сосуда, высвобождение АДФ и NO. Эти данные

Таблица 1. Патофизиология кровотечений у пациентов с почечной недостаточностью

	Дефект	Механизм
Тромбоциты	Адгезия Агрегация Секреция	Изменение метаболизма арахидоновой кислоты
		Нарушение мобилизации Ca^{2+}
		↓ АДФ, эпинефрин
		↓ GPIb, GPIIa/IIIb функции рецепторов
		Связывание фибриногена с активированными тромбоцитами
		Ингибирование в уремической плазме (например, мочевины, гуанидин-сукцинат)
Тромбоциты — сосудистая стенка	Взаимодействие	↓ активности фактора Виллебранда
		Ингибитор в уремической плазме
		↑ высвобождения простациклина и оксида азота
Эритроциты	Анемия	Нарушение реологии крови
		Влияние эритроцитов на тромбоциты
		Уменьшение клиренса оксида азота
Другие	Лекарственные препараты	Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия
	Коморбидные заболевания	Дефицит железа, недостаточное питание, воспаление
	Инвазивные процедуры	Послеоперационное кровотечение

подтверждаются наблюдениями у уремических пациентов (уменьшалось время кровотечения при инфузии эритроцитов или эритропоэтина) [61–63]. У больных на диализе должен определяться уровень гематокрита, чтобы избежать нарушений свертываемости крови, с одной стороны, и тромботических событий — с другой (табл. 1).

Применение лекарственных препаратов для коррекции нарушений системы гемостаза при заболеваниях почек

Нарушения в системе гемостаза приводят к тромбозам или кровотечениям. Для фармакотерапии этих патологических состояний используют соответствующие ЛП. К лекарственным препаратам, обладающим антитромботическими свойствами, относят антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики, а к антигеморрагическим препаратам — прокоагулянты и антифибринолитики (рис. 13).

III. Антитромботическая терапия у уремических пациентов

1. Антикоагулянты. Классификация

Прямого действия. Зависимые от АТ III ингибиторы тромбина:

- 1. Обычный гепарин (нефракционированный, НФГ).
- 2. Низкомолекулярные гепарины (НМГ, фракционированные): ардепарин (нормифло); дальтепарин (фрагмин, теделпарин); надропарин (фраксипарин); парнапарин; ревинарин (кливарин);



Рисунок 13. Использование лекарственных препаратов при тромбозах и кровоточивости

сандопарин; тинзапарин (логипарин); эноксапарин (клексан) и др.

- 3. Сулодексид (вессел дуэ ф).
- 4. Фондапаринукс (арикстра).
- 5. Гепариноид данапароид (ломопарин).

Независимые от АТ III:

- 1. Гирудин и гирудиноподобные (бивалирудин, гируген).
- 2. Олигопептиды (аргатробан, иногатран, новостан, эфегатран).

Непрямого действия:

- 1. Производные кумарина (варфарин).
- 2. Производные индандиона (фениндион).

Таблица 2. Использование лабораторного теста АЧТВ для подбора дозы нефракционированного гепарина

АЧТВ, с	Болюсное введение, ЕД	Перерыв, мин	Изменение скорости введения гепарина			Повторное определение АЧТВ
			Мл/ч	ЕД/ч	ЕД/24 ч	
Менее 50	5000	0	+3	+120	+2880	Через 6 ч
50–59	0	0	+3	+120	+2880	Через 6 ч
60–85	0	0	0	0	0	На следующее утро
86–95	0	0	–2	–80	–1920	На следующее утро
96–120	0	30	–2	–80	–1960	Через 6 ч
Более 120	0	60	–4	–160	–3840	Через 6 ч

Новые прямые пероральные антикоагулянты (антагонисты фактора II и X):

1. Дабигатран.
2. Ривароксабан.

Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин

Как указывалось выше, факторы, обуславливающие развитие тромбоза у пациентов с почечной недостаточностью, очень многочисленны и включают в себя артериальную гипертензию, сахарный диабет, ускоренное развитие атеросклероза, гипергомоцистеинемию, воспалительный ответ (высокий уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6), нарушения гемокоагуляции, эндотелиальную и тромбоцитарную дисфункцию [64–66]. Это объясняет необходимость проведения превентивной антикоагулянтной терапии у больных из группы риска. Результаты многочисленных исследований обосновывают применение НМГ у пациентов с почечной недостаточностью не только с лечебной, но и с профилактической целью. Однако на определенном этапе без достаточной доказательной базы утвердилась точка зрения о нецелесообразности назначения НМГ и преимущественном использовании НФГ у этой категории больных. Так, в руководстве Американской коллегии торакальных врачей указывается, что НМГ имеет определенные ограничения перед НФГ у пациентов с почечной недостаточностью [67]:

- повышается риск кровотечения;
- применение НМГ относительно противопоказано после трансплантации почки из-за лекарственной интерференции;
- переменная зависимость от экскреции почками;
- отсутствие антидота;
- не взаимозаменяемы;
- сложности при измерении эффекта антикоагулянта (анти-Ха-фактор);
- нет зависимости анти-Ха-активности от клиренса креатинина.

Результаты последующих исследований по применению НМГ в терапевтических дозах у больных с почечной недостаточностью подтвердили это поло-

жение. Так, по данным метаанализа, включавшего 12 исследований (всего 4971 пациент) по применению НМГ у больных с выраженной почечной недостаточностью, было установлено, что использование терапевтических доз эноксапарина у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин по сравнению с больными с более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации сопровождается значимым увеличением пикового уровня анти-Ха и повышенным риском больших кровотечений [68]. Это объясняется тем, что НМГ обладают разной способностью к биоаккумуляции.

Однако риск кровотечений, связанных с избыточным накоплением НМГ у больных с почечной недостаточностью, можно снизить, заменив терапевтические дозы НМГ на профилактические, то есть уменьшить дозировку (использовать 50 % от рекомендуемой дозы) [69]. В настоящее время низкомолекулярные гепарины широко используются как с лечебной, так и с профилактической целью у пациентов с нефротическим синдромом различного генеза и у больных ХБП, имеющих риск развития тромботических осложнений. Начиная антикоагулянтную терапию, необходимо учитывать, что различные НМГ имеют специфические структурные и молекулярные свойства, обусловленные способом получения препарата [70], а также фармакодинамические и фармакокинетические особенности [71], определяющие терапевтическую тактику, в первую очередь — подходы к дозированию. Хотя НМГ в целом обладают большей эффективностью, безопасностью и удобством в применении, чем НФГ, последний, тем не менее, следует предпочесть у тяжелых нестабильных больных, нуждающихся в проведении неотложных вмешательств, а также имеющих повышенный риск кровотечений. Преимущества НФГ у таких пациентов связаны с коротким периодом полувыведения и наличием антидота (протамина сульфат), что позволяет быстро прекратить лечение в случае развития нежелательных реакций.

Для подбора дозы НФГ используется такой лабораторный тест, как АЧТВ.

Пример регулирования (подбора) дозы нефракционированного гепарина по АЧТВ при

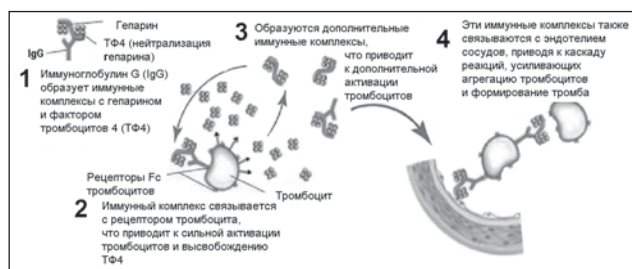


Рисунок 14. Механизм гепарининдуцированной тромбоцитопении

использовании АЧТВ-реагента с активностью в нормальной плазме 27–35 с представлен в табл. 2.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

При различных нарушениях функции почек (гломерулонефрит, смешанная форма хронического нефрита) возрастает общая антикоагулянтная активность, а содержание гепарина, продуцируемого организмом, увеличивается в 2–4 раза. В этом случае назначение гепарина на фоне резко сниженной концентрации его кофактора АТ III (возможен относительный дефицит АТ III, и его концентрация недостаточна для резко повышенных количеств гепарина) может привести к гепарининдуцируемой тромбоцитопении (ГИТ).

ГИТ — это иммунное опосредованное нарушение, при котором применение гепарина приводит к формированию гепаринзависимых антител, распознающих «собственный» протеин, фактор тромбоцитов 4 (PF4), обычно обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [72] (рис. 14).

Когда полимолекулярные комплексы гепарина, PF4 и антитела класса IgG формируются на поверхности тромбоцитов, Fc «хвосты» антител ГИТ взаимодействуют с рецепторам Fc тромбоцитов, что приводит к активации тромбоцитов [73, 74]. Цепь гепарина, которая состоит из 12 сахаридных единиц или большей длины, плотно связывается с PF4, что является объяснением, почему НФГ с гораздо большей вероятностью вызывает ГИТ, чем НМГ [75]. Антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что было показано *in vivo* повышенным уровнем молекулярных маркеров продуктов тромбина, и уменьшение фибриногена, указывающее на декомпенсацию диссеминированного внутрисосудистого свертывания [76, 77]. Активация коагуляции происходит в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов [78]. Более того, исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение и выработку тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами [79, 80]. Если эти механизмы запускаются, протромботический риск сохраняется от нескольких дней до недель даже после прекращения применения гепарина [81, 82]. В связи с возможным риском развития ГИТ врачам-клиницистам перед назначением НФГ рекомендуется определить концентрацию АТ III в плазме пациента.

Варфарин

Выведение варфарина (антагониста витамина К) из организма не регулируется почками, так как он метаболизируется в печени и элиминируется из организма с желчью в виде неактивных метаболитов, которые реабсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а затем выделяются с мочой. При осторожном дозировании и более частом использовании такого лабораторного показателя, как международное нормализованное отношение (МНО) (норма — 0,9–1,1; терапевтическое окно — 2,0–3,0), который используется для мониторинга при дозировании данного ЛП, варфарин рекомендован для применения у пациентов с 3-й стадией ХБП, но противопоказан для 4-й и 5-й стадии [83, 84]. Тем не менее следует отметить, что варфарин по-прежнему часто используется в клинической практике для предотвращения тромбоэмболических рецидивов.

Дабигатран

Дабигатрана этексилат — низкомолекулярный предшественник активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза с участием эстераз превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина (фактора IIa). Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Так как биодоступность дабигатрана низкая (около 6 %), то в связи с этим для поддержания его терапевтической концентрации в плазме крови назначают высокие дозы препарата.

Дабигатран выводится в неизменном виде преимущественно почками (85 %) и только 6 % — через ЖКТ. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) концентрация дабигатрана после приема внутрь была приблизительно в 3 раза больше, чем у лиц с неизменной функцией почек. У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин) концентрация дабигатрана этексилата возрастала в 6 раз по сравнению с аналогичными показателями у лиц без нарушений функции почек. Имеются лишь ограниченные сведения о фармакокинетике дабигатрана у пациентов с ХБП. Показано, что для пациентов 4-й стадии ХБП, у которых экспозиция увеличивается в 6 раз, по рекомендации FDA (Food and Drug Administration) доза препарата должна составлять 75 мг 2 раза/сутки [85]. Однако другой регуляторный орган European Medicine Agency рекомендует 110 мг 2 раза/сутки для пациентов с низким тромбоэмболическим риском и высоким риском кровотечения [86]. Эти регуляторные ор-

ганы рекомендуют врачам перед началом терапии дабигатраном оценить функцию почек и делать это ежегодно для пациентов старше 75 лет и с клиренсом креатинина меньше 50 мл/мин. Для больных 4-й стадии ХБП следует избегать одно-временного использования дабигатрана и ингибиторов GPIIb/IIIa.

Ривароксабан

Ривароксабан — первый пероральный прямой ингибитор фактора Ха, который способен связываться конкурентно и обратимо как со свободным фактором Ха, так и с фактором Ха, связанным с протромбиназным комплексом. Ривароксабан имеет высокую биодоступность (60–80 %) и достигает пика концентрации в плазме примерно через 3 часа после приема. Не рекомендуется применение ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 15 мл/мин). С осторожностью следует применять ривароксабан при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), получающих сопутствующую терапию препаратами, которые способны вызывать повышение концентрации ривароксабана в плазме крови. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени концентрация ривароксабана в плазме крови существенно увеличена, что может привести к повышенному риску кровотечения [87].

2. Антиагреганты. Классификация

В настоящее время имеются более 20 различных ЛП, способных угнетать функции тромбоцитов с помощью различных механизмов действия.

Выделяют следующие группы антиагрегантов:

1. ЛП, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1): ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), индобуфен, трифлузал.

2. Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов: тиенопиридины — тиклопидин (тиклид), клопидогрель (плавикс) и прасугрель, ингибирующие активность P2Y₁₂.

3. Антагонисты гликопротеинов GPIIb/IIIa: для внутривенного введения — абиксимаб (реопро), эптифибатид (интегрилин), тирофибан (агратат); для перорального применения — ксимелофибан, орбофибан, сбрафибан, лотрафибан и др.

4. Ингибиторы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)-фосфодиэстеразы: дипиридамола и трифлузал.

5. Стимуляторы аденилатциклазы: илопрост и другие простагландин-миметики, которые повышают в тромбоцитах уровень цАМФ.

6. Ингибиторы рецептора TXA₂/PGH₂: ифетробан, сулотробан и др.

В настоящее время в клинической практике подтверждена эффективность лишь ацетилсалици-

ловой кислоты, тиенопиридинов (тиклопидина и клопидогреля), дипиридамола в сочетании с АСК, а также антагонистов GPIIb/IIIa для внутривенного применения.

Ацетилсалициловая кислота

В основе механизма антиагрегантного действия АСК лежит торможение внутриклеточного биосинтеза тромбоксана A₂ и подавление агрегации тромбоцитов [88]. АСК элиминируется в основном при метаболизме в печени и экскретируется в неизмененном виде мочой. Простагландининдуцируемая вазодилатация играет важную роль в поддержании кровотока в почках у пациентов с ХБП [89]. При ингибировании синтеза простагландинов почек АСК приводит к ухудшению их функционирования. По этим причинам АСК не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью [90]. Однако для пациентов с проявлениями ишемической болезни сердца в клинической практике до сих пор используют низкие дозы АСК (< 100 мг) даже при наличии тяжелой почечной недостаточности. Нестероидные противовоспалительные ЛП, связанные с прогрессированием заболевания, следует исключить у пациентов с ХБП, так как при этом снижается почечный кровоток в результате уменьшения синтеза простагландинов [91].

Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂

Рецептор P2Y₁₂ — это молекулярная мишень антитромбоцитарных препаратов, в частности, тиенопиридиновых соединений. Связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂ приводит к активации белка Gi, блокаде аденилатциклазы, снижению количества цАМФ, активации PI3-киназы, что сопровождается повышенной дегрануляцией тромбоцитов, продукцией тромбоксана. Действие антагонистов рецептора АДФ P2Y₁₂ (тиклопидина, клопидогреля, прасугреля) основано на том, что происходит присоединение к цистеиновым сульфгидрильным аминокислотным остаткам рецептора P2Y₁₂ дисульфидного мостика, что необратимо изменяет его конформационную структуру, при этом уменьшается количество мест связывания АДФ. У пациентов 4-й и 5-й стадии ХБП применение антагонистов P2Y₁₂ ограничено. Клопидогрель рекомендуется с осторожностью использовать при ХБП [92]. Фармакокинетика активного метаболита прасугреля одинакова как у здоровых лиц, так и у пациентов с нарушениями функции почек. У пациентов 5-й стадии ХБН воздействие активного метаболита прасугреля составляет только 50 % эффекта по сравнению со здоровыми пациентами, однако это не приводит к существенным изменениям в агрегации тромбоцитов после АДФ-стимуляции [93]. В соответствии с этим прасугрель не рекомендуется использовать, так как имеется ограниченный опыт его применения у пациентов

Таблица 3. Терапевтическая стратегия при уремических кровотечениях

Лечение	Показания	Доза	Эффект		
			Старт	Пик	Конец
Трансфузия кро- ви или эритро- цитов	Профилактика кровоте- чий у пациентов с высоким риском анемии	В соответствии с тяжестью ане- мии			Учитывать продол- жительность жизни эритроцитов
Рекомбинантный эритропоэтин человека	Профилактика кровоте- чий у пациентов с высоким риском анемии	35–50 Ед/кг			
Криопреципитат	Острые эпизоды кровоте- чения	10 пакетов	1 час	4–12 часов	24–36 часов
Десмопрессин	Острые эпизоды кровоте- чения	0,3 мкг/кг	1 час	2–4 часа	6–8 часов
Конъюгирован- ные эстрогены	Большие операции или когда требуется длительный эффект	0,6 мг/кг/день (длительная ин- фузия в течение 5 дней)	6 ча- сов	5–7 дней	21–30 дней

5-й стадии ХБН. Тиклопидин у больных с гломеру-
лонефритом понижает протеинурию и увеличивает
клиренс креатинина.

Антагонисты гликопротеинов GPIIb/IIIa

Для абциксимаба не требуется регулирования
дозы в соответствии с функцией почек, так как он
быстро удаляется ретикулоэндотелиальной систе-
мой из циркуляции [94]. Однако потенциальный
риск кровотечения увеличивается у пациентов 4-й
стадии ХБН, которые используют абциксимаб, по-
этому его необходимо применять только после тща-
тельной оценки рисков и преимуществ. У пациентов
3-й и 4-й стадий ХБП клиренс эптифибатиды умень-
шается на 50 % и, соответственно, уровень в плаз-
ме увеличивается в 2 раза. В связи с этим основная
доза эптифибатиды должна быть уменьшена с 2,0 до
1,0 мкг/кг/мин у пациентов с клиренсом креати-
нина от 30 до 50 мл/мин [95]. Использование этого
ЛП у больных с более тяжелой формой почечной
недостаточности противопоказано. Элиминация
тирофибана зависит от почечной экскреции [96]. У
пациентов с 4-й стадией почечной недостаточности
скорость инфузии тирофибана должна быть от 0,1
до 0,05 мкг/кг/мин.

IV. Лекарственные препараты
для лечения уремических
кровотечений

Для предотвращения кровотечения у уремических
пациентов, в том числе у пациентов на диализе и с ане-
мией, могут быть использованы десмопрессин, крио-
преципитат и конъюгированные эстрогены (табл. 3).

Диализ

Диализ является стандартной терапией при
уремических кровотечениях. Тем не менее при
использовании диализа невозможно адекватно

корректировать время кровотечения [97]. Так,
при гемодиализе коррекция времени кровоте-
чения происходит только в 30–50 % случаев [98], в
то время как пациенты на перитонеальном диа-
лизе имеют, как правило, меньше проблем с кро-
вотечением [99].

Анемия

Анемия в патогенезе осложнений ХБП и пред-
положение о ее возможном отрицательном влия-
нии на прогрессирование заболевания лежит в
основе точки зрения, обосновывающей целесо-
образность и необходимость ее коррекции на
ранних стадиях ХБП. В настоящее время обще-
признана необходимость лечения анемии на
додиализных стадиях ХБП. При этом вопрос о
концентрации гемоглобина крови, при которой
следует начинать коррекцию анемии, остается
дискуссионным. По мнению одних авторов, она
показана при концентрации гемоглобина ниже
120 г/л, однако другие исследователи, с учетом
высокой стоимости лечения эритропоэтином,
считают показанием к началу терапии более
низкое содержание гемоглобина в крови. При
длительных кровотечениях непосредственно
сама анемия способствует тенденции к кровоте-
чению. В острых случаях показано переливание
эритроцитарной массы. Однако риск, связан-
ный с переливанием, является очень значитель-
ным. Переливание крови или продуктов крови
может иметь ряд побочных эффектов: передача
вирусных инфекций, образование ингибиторов
факторов свертывания, анафилактический шок
в случае дефицита IgA. Для длительной терапии
уремической анемии рекомендуется внутривен-
ное или подкожное введение рекомбинантного
эритропоэтина от 35 до 50 Ед/кг 3 раза в неделю
(табл. 3).

Десмопрессин

Десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин вазо-прессин) нормализует время кровотечения у 75 % пациентов с хронической почечной недостаточностью. У пациентов с уремией было обнаружено снижение или полное отсутствие в плазме фактора Виллебранда, а в тромбоцитах — 50 % от нормы [100]. Десмопрессин увеличивает уровни фактора VIII и фактора Виллебранда в дозозависимом диапазоне. При этом также увеличивается уровень активатора плазминогена. «Отклик» фактора VIII происходит почти сразу же после инфузии десмопрессина, а фактора Виллебранда — на 30–60 мин позже. Десмопрессин вводится внутривенно или подкожно в дозе 0,3 мкг/кг или интраназально в дозе 30 мкг/кг. Внутривенный путь введения является более предпочтительным. Инфузию десмопрессина обычно осуществляют в 50 мл физиологического раствора в течение 30 минут. Возможно также подкожное введение десмопрессина (6 мл раствора). После введения десмопрессина время кровотечения значительно укорачивается, однако действие исчезает в течение 6–8 часов. В Европе десмопрессин часто используется в комбинации с антифибринолитическими препаратами, но это может повлечь за собой риск развития тромбоза. Некоторые исследователи полагают, что введение десмопрессина интраназально (например, 20 мкг) может быть эффективным в качестве лечения кровотечений у детей [101].

Конъюгированные эстрогены

Для остановки кровотечения у уремических пациентов конъюгированные эстрогены начали применять совсем недавно. Конъюгированные эстрогены применяют как кровоостанавливающие ЛП при кровотечениях из ЖКТ, внутричерепных кровотечениях или больших операциях. 17 β -эстрадиол оказался наиболее активным компонентом при коррекции кровотечения. Эффект эстрогенов в первичном гемостазе опосредуется через рецепторный механизм, при котором эстрогены проникают в клетку и связываются с высокоаффинным рецептором белка в цитозоле. В результате образовавшийся эстрогенбелковый комплекс перемещается в ядро клетки с последующей индукцией специфической матричной РНК [102]. Тромбоциты не обладают специфическими рецепторами для эстрогенов. Существует ряд доказательств того, что эндотелиальные клетки и лейкоциты имеют эстрогеновые рецепторы, но точный механизм, в результате которого эстрогены корректируют уремическое кровотечение, до сих пор не ясен [103]. Рекомендуются режим дозирования предусматривает инфузию конъюгированного эстрогена 0,6 мг/кг в день в течение 5 дней подряд. Используя этот протокол, уменьшение кровотечения наблюдается примерно через 6 часов после первого приема, а максимальный эффект

достигается через 5–7 дней. Из-за задержки начала действия конъюгированные эстрогены не очень широко используются в терапевтической практике. При пролонгированных кровотечениях терапию конъюгированным эстрогеном необходимо начинать одновременно с быстродействующими ЛП, такими как десмопрессин и криопреципитат. Была показана эффективность перорального использования конъюгированного эстрогена в дозе 50 мг в день в течение 7 дней. Имеются рекомендации, согласно которым уремические пациенты с пролонгированным кровотечением должны использовать трансдермальную терапию с эстрогеном (100 мкг/24 ч) за 2 недели перед каким-либо хирургическим вмешательством [104].

Криопреципитат

Инфузия криопреципитата с большим содержанием фактора VIII и фактора Виллебранда может сократить время кровотечения у многих пациентов с уремией. Однако кровоостанавливающий эффект криопреципитата является переменной величиной. Некоторые пациенты с уремическими кровотечениями не отвечают на эту терапию [97]. Это согласуется с концепцией о том, что патогенез уремических кровотечений очень многогранен. Криопреципитат должен применяться для тех пациентов, которые не реагируют на десмопрессин или которым десмопрессин противопоказан. Для пациентов с кровотечением рекомендуется введение 10 пакетов криопреципитата в течение 60 мин. Пиковая концентрация достигается от 4 до 12 часов. Как и с другими продуктами крови, это лечение имеет риск передачи инфекций, проявления редких аллергических или анафилактических реакций. Может иметь место серологическая несовместимость из-за присутствия изоагглютининов эритроцитов.

Таким образом, для диагностики системы гемостаза при нарушении функции почек необходимо основываться на современных представлениях о механизмах свертывания крови.

1. Гемостаз обеспечивается взаимодействием клеток крови, стенки сосудов и плазменных факторов.
2. Активированные тромбоциты и мембраны поврежденных клеток участвуют в формировании тканевого и протромбиназного комплексов, которые обеспечивают значительное ускорение процесса свертывания.
3. Внешний и внутренний пути активации связаны друг с другом.
4. Ведущая роль в инициации свертывания принадлежит тканевому фактору (внешний путь).
5. Генерация тромбина является ключевой реакцией гемостаза.
6. Генерация тромбина происходит в два этапа: появление небольшого количества тромбина в фазе

Таблица 4. Общий алгоритм исследования гемостаза

Этап исследования	Исследуемые показатели	Норма
Начальный	1. Тромбоциты (количество)	180–350 × 10 ⁹ /л
	2. Протромбиновое время, МНО	12–14 с; 0,9–1,1
	3. АЧТВ	26–36 с
	4. Фибриноген	2,0–4,0 г/л
Расширенный	1. Тромбоциты (количество)	180–350 × 10 ⁹ /л
	2. Протромбиновое время, МНО	12–14 с; 0,9–1,1
	3. АЧТВ	26–36 с
	4. Фибриноген	2,0–4,0 г/л
	5. Тромбиновое время	14–18 с
	6. D-димер	< 500 нг/мл
Углубленный	1. Протеин С	69–134 %
	2. Протеин S	63–135 %
	3. Антитромбин III	80–120 %
	4. Агрегационная активность тромбоцитов	
	5. Генетический анализ	
	6. Антифосфолипидные антитела	
	7. Гомоцистеин	

инициации и «тромбиновый взрыв» в фазе распространения.

7. В процессе активации свертывания крови и формирования фибринового сгустка в крови появляются молекулы, свидетельствующие об этих процессах, — маркеры активации свертывания.

Для врачей-клиницистов и врачей-нефрологов у здоровых и уремических пациентов прилагается общий алгоритм исследования системы гемостаза, при использовании которого возможно адекватно назначить терапию в зависимости от тромбоэмболического состояния или кровотечения (табл. 4).

Начальный этап исследования гемостаза

Если значения всех 4 показателей начального этапа не отличаются от нормы при отсутствии жалоб, анамнестических указаний и клинических симптомов, то нарушений гемостаза нет.

Если значения всех 4 показателей начального этапа не отличаются от нормы при наличии жалоб, анамнестических указаний или клинических симптомов, то необходимо в плановом порядке расширить объем исследований.

Если значения всех 4 показателей начального этапа отличаются от нормы независимо от наличия (или отсутствия) жалоб, анамнестических указаний и клинической симптоматики, у пациента имеются нарушения гемостаза. Такие пациенты нуждаются в расширении объема исследований гемостаза.

Если значения одного, двух или трех показателей отличаются от нормы, то имеющейся информации недостаточно для принятия диагностического решения. Такой пациент нуждается в плановом расширении объема исследований гемостаза.

Расширенное исследование гемостаза

Расширенное исследование выполняют при наличии отклонения от нормы показателей начального этапа исследования гемостаза: патология свертывающей системы у родственников, меноррагии, эпизоды кровотечения из носа, десен, образование кровоподтеков, заболевание кроветворных органов и печени, варикозная болезнь, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, нефротический синдром, заболевание дыхательной системы, алкогольная и другие виды интоксикаций, профилактическая антикоагулянтная и противотромботическая терапия.

Углубленное исследование гемостаза

Углубленное исследование выполняют всем пациентам с нарушением гемостаза для исключения или подтверждения следующей патологии: при кровоточивости (фактор Виллебранда (активность), факторы свертывания (активность)), при тромбозах (активность антитромбина III, протеина С и S), генетический анализ (мутация протромбина G20210A, фактора V Лейдена), гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела.

Список литературы

1. Jalal D.I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease // *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36(1): 34-40.
2. Долгов В.В., Свириц П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.: РМАПО, 2005. — 227 с.
3. Spronk H., Govers-Riemsdijk J.W.P., ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine // *BioEssays.* 2003; 25: 1220-1228.
4. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease // *Blood Rev.* 2011; 25: 271-278.
5. Parikh A.M., Spencer F.A., Lessard D. et al. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective // *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 746-755.
6. Casserly L.F., Dember L.M. Thrombosis in end-stage renal disease // *Semin. Dial.* 2003; 16: 245-256.
7. Monreal M., Falga C., Valle R. et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry // *Am. J. Med.* 2006; 119: 1073-1079.
8. Falga C., Capdevila J.A., Soler S. et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry // *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 771-776.
9. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 135-140.
10. Folsom A.R., Lutsey P.L., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3296-3301.
11. Wattanakit K., Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15: 408-412.
12. Ocak G., Verduijn M., Vossen C.Y. et al. Chronic kidney disease stages 1–3 increase the risk of venous thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 2428-2435.
13. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation.* 2003; 107: 87-92.
14. De la Serna G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature // *J. Fam. Pract.* 1994; 39: 468-477.
15. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2009; 20: 590-594.
16. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation // *Clin. Nephrol.* 2006; 65: 97-102.
17. Takagi M., Wada H., Mukai K. et al. Increased activated protein C: protein C inhibitor complex and decreased protein C inhibitor levels in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 1999; 5: 113-116.
18. Tomura S., Nakamura Y., Deguchi F. et al. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment // *Thromb. Res.* 1991; 64: 81-90.
19. 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: 1278-1279.
20. Sloan E.M., Bern M.M., Kaldany A. Effect on platelet function of hypocalcemia in peritoneal dialysis // *Thromb. Res.* 1986; 44: 419-425.
21. Brunini T.M., Mendes-Ribeiro A.C., Ellory J.C. et al. Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? // *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 359-367.
22. Jankowski J., van der Giet M., Jankowski V. et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression // *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 256-264.
23. Bonomini M., Dottori S., Amoroso L. et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia // *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1275-1281.
24. Brunet P., Aillaud M.F., San Marco M. et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis // *Kidney Int.* 1995; 48: 794-800.
25. Chew S.L., Lins R.L., Daelemans R. et al. Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7: 1194-1198.
26. Prakash R., Miller C.C. III, Suki W.N. Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 347-352.
27. Molino D., de Lucia D., Gaspare de Santo N. Coagulation disorders in uremia // *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 46-51.
28. Camaioni C., Gustapane M., Cialdella P. et al. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation // *Intern. Emerg. Med.* 2011.
29. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1435-1441.
30. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M. et al. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2011; 106: 1095-1102.
31. Mahmoodi B.K., Gansevoort R.T., Veeger N.J. et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism // *JAMA.* 2009; 301: 1790-1797.
32. Daniel L., Dou L., Berland Y. et al. Circulating microparticles in renal diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2129-2132.
33. Freyssinet J.M., Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties // *Thromb. Res.* 2010; 125: S46-S48.
34. Connor D.E., Exner T., Ma D.D. et al. Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2009; 20: 558-564.
35. Key N.S. Analysis of tissue factor positive microparticles // *Thromb. Res.* 2010; 125: S42-S45.
36. Landry P., Plante I., Ouellet D.L. et al. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009; 16: 961-966.
37. Moal V., Brunet P., Dou L. et al. Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uremic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1834-1841.
38. Glorieux G., Cohen G., Jankowski J. et al. Platelet/leukocyte activation, inflammation, and uremia // *Semin. Dial.* 2009; 22: 423-427.
39. Di Minno G., Martinez J., McKean M.L. et al. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis // *Am. J. Med.* 1985; 79: 552-559.
40. Eknoyan G., Brown C.H., 3rd. Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. Evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate and Mg-dependent adenosine triphosphatase // *Am. J. Nephrol.* 1981; 1: 17-23.
41. Smith M.C., Dunn M.J. Impaired platelet thromboxane production in renal failure // *Nephron.* 1981; 29: 133-137.
42. Thekkedath U.R., Chirananthavath T., Leybold J.K. et al. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb–IIIa // *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 915-926.
43. Rabiner S.F., Molinas F. The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure // *Am. J. Med.* 1970; 49: 346-351.
44. Horowitz H.I. Uremic toxins and platelet function // *Arch. Intern. Med.* 1970; 126: 823-826.
45. Horowitz H.I., Stein I.M., Cohen B.D. et al. Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding // *Am. J. Med.* 1970; 49: 336-345.
46. Remuzzi G., Livio M., Marchiari G. et al. Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uraemia only partially corrected by haemodialysis // *Nephron.* 1978; 22: 347-353.
47. Siroli V., Ballone E., di Stante S. et al. Cell activation and cellular-cellular interactions during hemodialysis: effect of dialyzer membrane // *Int. J. Artif. Organs.* 2002; 25: 529-537.
48. Remuzzi G., Marchesi D., Livio M. et al. Altered platelet and vascular prostaglandin-generation in patients with renal failure and prolonged bleeding times // *Thromb. Res.* 1978; 13: 1007-1015.
49. Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 579-589.
50. Mezzano D., Tagle R., Panes O. et al. Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged

bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis // *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 312-321.

51. Benigni A., Boccardo P., Galbusera M. et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia // *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 668-676.

52. Gawaz M.P., Dobos G., Spath M. et al. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 5: 36-46.

53. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 355-364.

54. Janson P.A., Jubelirer S.J., Weinstein M.J. et al. Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate // *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1318-1322.

55. Mannucci P.M., Remuzzi G., Pusineri F. et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia // *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 8-12.

56. Kyrle P.A., Stockenhuber F., Brenner B. et al. Evidence for an increased generation of prostacyclin in the microvasculature and an impairment of the platelet alpha-granule release in chronic renal failure // *Thromb. Haemost.* 1988; 60: 205-208.

57. Defreyn G., Dauden M.V., Machin S.J. et al. A plasma factor in uraemia which stimulates prostacyclin release from cultured endothelial cells // *Thromb. Res.* 1980; 19: 695-699.

58. Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients // *Semin. Dial.* 2009; 22: 279-286.

59. Fernandez F., Goudable C., Sie P. et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions // *Br. J. Haematol.* 1985; 59: 139-148.

60. Howard A.D., Moore J. Jr, Welch P.G. et al. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure // *Am. J. Med. Sci.* 1989; 297: 309-313.

61. Livio M., Gotti E., Marchesi D. et al. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions // *Lancet.* 1982; 2: 1013-1015.

62. Moia M., Mannucci P.M., Vizzotto L. et al. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin // *Lancet.* 1987; 2: 1227-1229.

63. Vigano G., Benigni A., Mendogni D. et al. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding // *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18: 44-49.

64. D'Elia J.A., Weinrauch L.A., Gleason R.E. et al. Risk factors for thromboembolic events in renal failure // *Int. J. Cardiol.* 2005; 101(1): 19-25.

65. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // *Kidney Int.* 2002; 62(4): 1408-1416.

66. Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al. Circulated platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients // *Kidney Int.* 2002; 62(5): 1757-1763.

67. Hirsh et al. and Kearon et al. Chest 2008 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008.

68. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowther M.A. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(9): 673-684.

69. Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. WKLY.* 2009; 139(31-32): 438-452.

70. Fareed J., Leong W.L., Hoppensteadt D.A. et al. Generic low-molecularweight heparins: some practical considerations // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30(6): 703-713.

71. Samama M.M., Gerotziakas G.T. Comparative pharmacokinetics of LMWHs // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(Suppl. 1): 31-38.

72. Amiral J., Bridey F., Dreyfus M. et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter) // *Thromb. Haemost.* 1992; 68: 95-6.

73. Kelton J.G., Sheridan D., Santos A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies // *Blood.* 1988; 72: 925-30.

74. Newman P.M., Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified

anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation // *Blood.* 2000; 96: 182-7.

75. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin // *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1330-5.

76. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P.M., Johnston M.A., Russett J.I., Kelton J.G. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia // *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 804-12.

77. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia / Warkentin T.E., Greinacher A. eds. // *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. — New York: Marcel Dekker Inc., 2001. — P. 43-86.

78. Warkentin T.E., Hayward C.P.M., Boshkov U.K. et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* 1994; 84: 3691-9.

79. Visentin G.P., Ford S.E., Scott J.P., Aster R.H. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells // *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 81-8.

80. Arepally G.M., Maver I.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin 8 // *Blood.* 2001; 98: 1252-4.

81. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // *Am. J. Med.* 1996; 101: 502-7.

82. Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., Steen L., Pifarre R., Moray J.F. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia // *Am. J. Med.* 1999; 106: 629-35.

83. Grand'Maison A., Charest A.F., Geerts W.H. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2005; 5: 291-305.

84. Warfarin summary of product characteristics. Electronic Medicines Compendium. — <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23642>. Accessed February 10, 2012.

85. Pradaxa approval package. Food and Drug Administration. — http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf. Accessed February 10, 2012.

86. Pradaxa summary of product characteristics. European Medicine Agency. — http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed February 10, 2012.

87. Kubitz D., Becka M., Mueck W., Halabi A., Maatouk H., Klause N., Luft V., Wand D.D., Philipp T., Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70: 703-712.

88. Vane J.R., Botting R.M. The mechanism of action of aspirin // *Thromb. Res.* 2003; 110(5-6): 255-258.

89. Bonvalet J.P., Pradelles P., Farman N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron // *Am. J. Physiol.* 1987; 253: F377-F387.

90. Aspirin caplets summary of product characteristics. Electronic Medicines Compendium. — <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/7951/SPC>. Accessed February 10, 2012.

91. Plavix summary of product characteristics. Electronic Medicines Compendium. — <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9483/SPC>. Accessed February 10, 2012.

92. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C.Y., Hedgeman E., Robinson B., Saran R., Geiss L., Burrows N.R., Eberhardt M., Powe N.; CDC CKD Surveillance Team. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States // *Ann. Fam. Med.* 2011; 9: 423-430.

93. Small D.S., Wrishko R.E., Ernest C.S. 2nd, Ni L., Winters K.J., Farid N.A., Li Y.G., Brandt J.T., Salazar D.E., Borel A.G., Kles K.A., Payne C.D. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34: 585-594.

94. Reopro summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/610/SPC>. Accessed February 10, 2012.

95. Integrilin summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. — <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15823/SPC>. Accessed February 10, 2012.

96. Aggrastat summary of product characteristics. *Electronic Medicines Compendium*. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24563/SPC>. Accessed February 10, 2012.

97. Triulzi D.J., Blumberg N. Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia // *Yale J. Biol. Med.* 1990; 63: 1-7.

98. Aledort L.M. New approaches to management of bleeding disorders // *Hosp. Pract. (Off Ed.)*. 1989; 24: 207-11, 214, 219-21.

99. Eberst M.E., Berkowitz L.R. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management // *Am. J. Med.* 1994; 96: 168-79.

100. Gralnick H.R., McKeown L.P., Williams S.B. et al. Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia // *Am. J. Med.* 1988; 85: 806-10.

101. Ozen S., Saatci U., Bakkaloglu A. et al. Low-dose intranasal intranasal desmopressin (DDAVP) for uremic bleeding // *Nephron*. 1997; 75: 119-20.

102. Vigano G., Zoja C., Corna D. et al. 17 β -Estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 344-8.

103. Norris M., Todeschini M., Zappella S. et al. 17 β -Estradiol corrects hemostasis in uremic rats by limiting vascular expression of nitric oxide synthases // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000; 279: F626-35.

104. Sloand J.A. Long-term therapy for uremic bleeding // *Int. J. Artif. Organs*. 1996; 19: 439-40.

Получено 17.05.16 ■

Мельник О.О.

Керівник проекту спеціалізованого медичного центру «Оптима Фарм», м. Київ, Україна

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ ТА ЇЇ РЕГУЛЯЦІЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЗДАТНОСТІ НИРОК

Резюме. При різних порушеннях функціонування нирок спостерігається зміна системи гемостазу, що може проявлятися у вигляді тромбозів або кровотеч. У цих процесах беруть участь ендотелій судин, тромбоцити, плазмові білки систем згортання і протизгортання. Для корекції порушень гемостазу в уремічних пацієнтів при гіперкоагуляції застосовується антитромботична терапія (антикоагулянти, антиагреганти), а при кровотечах — десмопресин, кріопреципітат, кон'юговані естрогени, рекомбінантний ери-

тропоетин людини, трансфузія еритроцитів. Рекомендується алгоритм дослідження системи гемостазу, при використанні якого можливо адекватно призначити терапію залежно від тромбоемболічних або геморагічних ускладнень.

Ключові слова: гемостаз, порушення функції нирок, тромбоцити, коагуляційний каскад, антикоагулянти, антиагреганти, терапія уремічних кровотеч, антитромботична терапія в уремічних пацієнтів, алгоритм дослідження системи гемостазу.

Melnyk O.O.

Project Manager of the Specialized Medical Center «Optima Pharm», Kyiv, Ukraine

HEMOSTATIC SYSTEM AND ITS REGULATION IN DISORDERS OF RENAL FUNCTION

Summary. In various violations of kidney function, there is a change in the hemostatic system, which can manifest itself in the form of thrombosis or bleedings. In these processes, vascular endothelium, platelets, plasma proteins of clotting and anti-clotting systems are involved. For correction of hemostatic disorders in uremic patients, the antithrombotic therapy (anticoagulants, antiplatelets agents) is used in hypercoagulation, and desmopressin, cryoprecipitate, conjugated estrogens, recombinant human

erythropoietin, transfusions of red blood cells — in bleedings. The algorithm for the study of hemostatic system is recommended, in its use it is possible to prescribe adequate therapy depending on the thromboembolic or hemorrhagic complications.

Key words: hemostasis, impaired renal function, platelets, coagulation cascade, anticoagulants, antiplatelet agents, uremic bleeding and antithrombotic therapy, antithrombotic therapy in uremic patients, hemostasis system research algorithm.