

doi : 10.52485/19986173_2021_2_39

УДК 616.61-78:[616-005.1+616.1]

Воскресенская Н.А., Орлова Г.М.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ДИАЛИЗОТЕРАПИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, 664003, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов в разные периоды диализотерапии

Материалы и методы. Оценка гемостаза проведена у 76 диализных пациентов. Определялось количество тромбоцитов крови, агрегация тромбоцитов с адреналином и с АДФ, содержание и активность фактора Виллебранда, а также скрининговые показатели плазменного звена гемостаза, показатели активации свертывания крови, уровни физиологических антикоагулянтов, показатели фибринолиза.

Результаты. У диализных пациентов выявляются разнонаправленные изменения гемостаза. В течение первого года диализотерапии отмечается некоторое снижение агрегации тромбоцитов, в последующем агрегация тромбоцитов увеличивается. Повышение содержания фактора Виллебранда не сопровождается значимым увеличением его активности. У диализных пациентов регистрируется увеличение фибриногена крови. Увеличение растворимых фибрин – мономерных комплексов и D–димера отражает и активацию коагуляционных процессов и ответное усиление фибринолиза. При продолжительности диализотерапии 13-36 месяцев концентрация D-димера существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет, что позволяет предположить меньший риск гиперкоагуляционных осложнений у диализных больных в этот период.

Заключение. Для прогноза и профилактики тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Ключевые слова: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, гемодиализ, агрегация тромбоцитов, фибриноген, D - димер

Voskresenskaya N.A., Orlova G.M.

CHANGES IN VASCULAR - PLATELET AND PLASMA HEMOSTASIS IN DIALYSIS PATIENTS DURING DIFFERENT PERIODS OF DIALYSIS THERAPY

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, 1 Krasnogo Vosstaniya Str.

The aim of the research. To study the statement of vascular-platelet link of hemostasis and blood coagulation in dialysis patients during different periods of dialysis therapy

Materials and methods. Hemostasis analysis was performed in 76 dialysis patients. The number of blood platelets, platelet aggregation, the content and activity of Willebrand factor, as well as screening indicators of plasma hemostasis, indicators of activation of blood clotting, levels of physiological anticoagulants, and indicators of fibrinolysis were determined.

Results. In dialysis patients, multidirectional changes in hemostasis are detected. During the first year of dialysis therapy, there is a slight decrease in platelet aggregation, followed by platelet aggregation increases. An increase in the content of the Willebrand factor is not accompanied by a significant increase in its activity. In dialysis patients, an increase in blood fibrinogen is recorded. The increase in soluble fibrin-monomer complexes and D – dimer reflects both the activation of coagulation processes and the response of fibrinolysis. With a duration of dialysis therapy of 13-36 months, the concentration of D-dimer is significantly lower compared to patients on dialysis for less than 1 year and more than 3 years, which suggests a lower risk of hypercoagulation complications in dialysis patients during this period.

Conclusions. For the prognosis and prevention of thrombotic and hemorrhagic complications, individual assessment of coagulation parameters in each patient is necessary.

Keywords: vascular-platelet hemostasis, blood coagulation, hemodialysis, platelet aggregation, fibrinogen, D-dimer

У больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на регулярном гемодиализе, регистрируются различные нарушения гемостаза. О характере и патогенезе этих нарушений приводятся противоречивые данные. Так, у диализных пациентов обнаружены протромбогенные изменения: повышение содержания в крови фибриногена, гомоцистеина, фактора фон Виллебранда и снижение уровня антитромбина-3, активности протеина С [1]. Гиперкоагуляционные изменения гемостаза выявлены у 74% диализных больных. Основными гемостатическими факторами тромбообразования названы: уменьшение уровня антитромбина-3 и угнетение фибринолиза. А факторами тромбогенности, прямо не связанными с системой гемостаза, являются: увеличение уровня натрия и гематокрита после процедуры гемодиализа; увеличение Т- и В-лимфоцитов, соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, а также циркулирующих иммунных комплексов; артериальная гипотония; формирование первичной артерио-венозной фистулы по способу «конец артерии – конец вены»; ацидоз и алкалоз. Интересно, что прямой связи гиперкоагуляции с увеличением риска тромбозов не выявлено [2].

После процедуры гемодиализа патологические изменения тромбоцитарного и плазменного гемостаза усугубляются [3]. С другой стороны, регулярное использование гепарина во время процедур гемодиализа приводит к истощению эндотелия, вследствие которого уменьшается эндотелиальная секреция ингибитора пути тканевого фактора TFPI и подавляется активность внешнего механизма свертывания крови [4]. Описывается формирование при уремии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [5]. Возможно, различные проявления терминальной почечной недостаточности (системное воспаление, белково-энергетическая недостаточность, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия и др.) оказывают влияние на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз. Так, проведенное нами исследование показало, что гиперпаратиреоз ассоциируется со снижением агрегации тромбоцитов в первый год диализотерапии, с меньшей активностью коагуляционных процессов [6].

Поиск литературы обнаружил небольшое количество исследований, посвященных изучению гемостаза у диализных больных, и датированных, в основном, девяностыми годами XX века и первым десятилетием XXI века. Результаты этих исследований противоречивы. Между тем, выявление закономерностей изменений гемостаза у пациентов, находящихся на регулярном гемодиализе, позволит оптимизировать диализотерапию и, в конечном счете, способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Цель. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов в разные периоды диализотерапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 76 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Иркутской областной клинической больнице. Мужчин 46 (60,5%). Медиана возраста 49 [35;59,5] лет. Возрастных различий между мужчинами и женщинами не выявлено, $p = 0,1$.

По почечной патологии, послужившей причиной хронической почечной недостаточности (ХПН), пациенты распределились следующим образом: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутосомно-доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло-интерстициальные нефропатии – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития почек и мочевых путей – 9 (11,8%), гипертонический нефроангиосклероз – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) пациентов.

Все пациенты получали стандартный гемодиализ на аппаратах Dialog+. С антикоагулянтной целью во время процедуры гемодиализа у большинства больных использовался нефракционированный гепарин (54; 71,1% больных), у остальных (22; 28,9% больных) – эноксапарин натрия. В междиализный период пациенты не принимали препаратов с антикоагулянтным и/или антиагрегантным действием как минимум в течение 1 месяца до включения в исследование. У всех больных использовался стандартный состав диализата с содержанием Ca 1,5 ммоль/л.

Продолжительность диализотерапии у включенных в исследование больных – от 0 до 234 месяцев, медиана 22,5 [8;61] месяцев. По длительности диализотерапии пациенты распределились следующим образом: 0– 12 месяцев – 26, 13 – 36 месяцев – 20, 37 и более месяцев – 30 пациентов. Значимых различий по возрасту пациентов с различной продолжительностью диализотерапии не выявлено, $p > 0,05$.

«Терапия сопровождения», которую получали все пациенты, включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропоэзстимулирующие средства, у трети пациентов – антисекреторные средства, а также фосфат – биндеры (чаще карбонат кальция) и др. Пациенты не принимали препараты с антиагрегантным и антикоагулянтным (варфарин, новые оральные антикоагулянты) действием в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Пациенты не принимали препаратов активного витамина D и кальцимиметиков для лечения гиперпаратиреоза.

В анамнезе тромбозы обнаружены у 38 (50%) пациентов (у 34 пациентов – тромбозы артерио-венозной фистулы, у одного пациента – посттромбофлебитический синдром подколенно-бедренного сегмента в анамнезе, у одного пациента – острый ишемический инсульт, у двух пациентов – острый инфаркт миокарда). Развитию тромбозов артерио-венозной фистулы предшествовали различные триггерные факторы: интенсивная ультрафильтрация, интрадиализное падение артериального давления, быстрый прирост гемоглобина крови под влиянием эритропоэзстимулирующих препаратов и др. Геморрагический синдром анамнестически выявлен у 10 (13,2%) пациентов. В связи с разнообразием причин и механизмов тромбозов и геморрагий оценить клинко-лабораторные параллели нарушений гемостаза не представляется возможным. Осуществлен анализ лабораторных показателей гемостаза.

Забор крови для лабораторного анализа осуществлялся перед началом очередной процедуры гемодиализа через 2 суток после предыдущего гемодиализа. Лабораторные исследования производились в сертифицированных лабораториях Иркутской областной клинической больницы и Иркутского областного консультативно-диагностического центра.

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза изучалось электронно-автоматическим методом подсчета тромбоцитов крови, методом Габбасова З.А. и соавт. для исследования агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, адреналин) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA230 «Биола» (г. Москва). Концентрация и активность фактора Виллебранда (ФВ) определялись по методике Баркагана З.С., Момота А.П. на автоматическом коагулометре BCT (Behring Coagulation Timer «DADE BEHRING», Германия-США).

Для изучения коагуляционного звена гемостаза использовались следующие методы: определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена – клоттинговый метод на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение XII фактора свертывания крови – клоттинговый метод на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro /Instrumental Laboratories, США; расчет международного нормализованного отношения (МНО) производился на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме с использованием международного индекса чувствительности МИЧ на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение активности антитромбина III (АТ III), активности протеина С, активности плазминогена - хромогенный метод на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение протеина S, Д-димера - метод латексной агглютинации на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция, определение уровня растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) ручной метод агглютинации.

Статистический анализ осуществлен с использованием пакета программ Statistica 6,0. Поскольку во всех случаях распределение признаков отличалось от нормального (оценка

распределения осуществлялась по критерию Шапиро-Уилка), использовались методы непараметрической статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза представлены в таблице 1. Количество тромбоцитов в крови у диализных пациентов не отличается от нормы. Отмечены разнонаправленные изменения агрегации тромбоцитов. У половины больных (39; 51,3%) выявлена гипоагрегация тромбоцитов с АДФ, у 27 (35,5%) обнаружена гиперагрегация, а у 10 (13,2%) больных – агрегация тромбоцитов в норме. Агрегация тромбоцитов с адреналином в норме определена лишь у 9 (11,9%) пациентов, у 33 (43,4 %) пациентов – снижена, у 34 (44,7 %) – повышена.

Содержание фактора Виллебранда в крови диализных больных оказалось выше нормального диапазона, но активность этого фактора повышена незначительно.

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у диализных больных
(Me [Q1; Q3])

Показатель	Результат	Референсные значения
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	205,5 [166;246]	150 – 400
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек	62,7 [42,4;81,2]	55 – 65
Агрегация тромбоцитов с адреналином, сек	57,2 [38,4;83,5]	55 – 65
Содержание ф. Виллебранда, %	175 [149;225]	60 – 150
Активность ф. Виллебранда, %	156 [128;200]	60 – 150

С целью оценки динамики показателей гемостаза по мере увеличения продолжительности диализотерапии осуществлено изучение показателей в подгруппах пациентов с разной продолжительностью гемодиализа. Выяснено, что по мере увеличения длительности диализотерапии отмечено увеличение агрегации тромбоцитов и повышение содержания ф. Виллебранда (см. таблицу 2).

Таблица 2.

Сравнительный анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у диализных больных с разной длительностью диализотерапии (Me [Q1; Q3])

Показатель	Длительность, мес			p
	0-12 N=26	13-36 N=20	> 36 N=30	
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	219 [166;236]	202 [151;242]	205,5 [168;275]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	54,6 [39;73,1]	70,7 [46,6;81,5]	64,3 [42,9;83,2]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	46,5 [27,7;65,5]	72,1 [51,8;99]	62,6 [36,4;93,2]	1-2 = 0,005
Содержание ф. Виллебранда, %	168 [145;225]	168 [150;219,5]	199,5 [154;255]	>0,05
Активность ф. Виллебранда, %	154 [125;190]	166,5 [138,5;201,5]	153 [128;200]	>0,05

Примечание: значимость различий (p) рассчитывалась при сравнении показателей больных с разной длительностью диализотерапии. Указание в строке $p > 0,05$ означает, что все различия по данному показателю несущественны; указаны лишь значения p при значимых различиях.

У пациентов, получающих гемодиализ в течение 1 года, средние показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и с адреналином снижены, в дальнейшем они увеличиваются (агрегация тромбоцитов с адреналином – статистически значимо), а у пациентов с длительностью диализотерапии больше трех лет, вновь несущественно снижаются.

Корреляционный анализ в общей группе не выявил взаимосвязей показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с длительностью диализотерапии ($p > 0,05$), однако у больных, получающих диализотерапию в течение 1 года, обнаружена слабая прямая связь агрегации тромбоцитов с адреналином и длительностью гемодиализа: $r = 0,28$, $p = 0,042$.

На наш взгляд, противоречивость результатов исследований гемостаза у диализных пациентов объясняется не только сложностью и многофакторностью воздействий на сосудистые, тромбоцитарные и плазменные механизмы гемостаза при почечной недостаточности, но и изучением показателей гемостаза в различные периоды регулярного гемодиализа.

Вероятно, изменения агрегации тромбоцитов отражают сложную реакцию сосудисто-тромбоцитарных механизмов гемостаза на регулярные процедуры гемодиализа. Обнаружено снижение адгезии тромбоцитов к эндотелию и их агрегации [7, 8]. Определенную роль в формировании гипоагрегации тромбоцитов играет и анемия, сопутствующая почечной недостаточности. В течение первого года диализотерапии по мере уменьшения действия уремических токсинов, эффективного антианемического лечения и других позитивных воздействий гемодиализа и сопроводительной терапии происходит коррекция агрегации тромбоцитов. Постепенно нарастает тромбогенный эффект регулярных проколов сосудистой стенки, становится более выраженной дисфункция эндотелия под влиянием гемодинамических изменений, дисэлектролитемии во время процедуры гемодиализа и т.д. У пациентов подгруппы 2, находящихся на регулярном гемодиализе 13-36 месяцев, обнаружена преимущественно гиперагрегация тромбоцитов: агрегация тромбоцитов с АДФ повышена у 15 из 20 (75%), агрегация тромбоцитов с адреналином повышена у всех пациентов (100%). При продолжительности гемодиализа более 3 лет вновь агрегация тромбоцитов незначимо снижается. Вероятно, это объясняется «истощением» эндотелия [4], более выраженным действием уремических осложнений, таких как белково-энергетическая недостаточность и т.д.

Содержание фактора Виллебранда зависит прежде всего от состояния эндотелия сосудов. При терминальной почечной недостаточности формируется эндотелиальная дисфункция, обусловленная воздействием уремических токсинов, многократных проколов сосудов, контакта крови с диализной мембраной, изменением состава крови и др. факторами уремии и гемодиализа. Дисфункция эндотелия сопровождается повышением содержания фактора Виллебранда. В нашем исследовании зарегистрировано повышение содержания фактора Виллебранда по мере увеличения продолжительности диализотерапии. Несмотря на повышение содержания фактора Виллебранда в крови, активность этого фактора повышена незначительно. Сохранение нормальной активности фактора Виллебранда поддерживает адекватную агрегацию тромбоцитов.

Результаты исследования показателей коагуляционного гемостаза представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели коагуляционного гемостаза у диализных больных (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Результат	Референсные значения
АПТВ, сек	38,3 [33,8;41,3]	23 – 31,9
фактор XII, %	106 [86,5;147,5]	65 – 150
ПТВ, %	96 [88;103]	70 – 140
ТВ, сек	18,5 [16,9;19,3]	14 – 21
Фибриноген, г/л	4,73 [4,08;5,81]	2 – 4
АТ III, %	101 [94;104]	80 – 120
Активность протеина С, %	99 [83;109]	70 – 140
Активность протеина S, %	111 [87;129]	60 – 140
Активность плазминогена, %	107 [96;119]	71 – 101
РФМК, мг/дл	14 [11;21]	3 – 6
D-димер, мкг/мл	0,93 [0,37;1,83]	0 – 0,49

Как видно из таблицы 3, у диализных пациентов отмечается незначительное удлинение АПТВ – одного из показателей первой фазы свертывания крови – образования

протромбиназы. Удлинение АПТВ, вероятно, является следствием введения гепарина во время процедур гемодиализа и характеризует состояние хронической гипокоагуляции. Существенных изменений второй фазы коагуляции – образование тромбина – не выявлено.

Изучая показатели третьей фазы свертывания крови – образования фибрина, мы обнаружили повышение фибриногена в крови диализных пациентов, что свидетельствует о гиперкоагуляции. Увеличение фибриногена крови регистрируется и в других исследованиях [9]. Гиперфибриногенемия, вероятно, объясняется развитием ДВС-синдрома, а также отражает системное воспаление при терминальной почечной недостаточности [10]. С расширением пула фибриногена и фибрина сопряжено, вероятно, и ответное усиление фибринолиза. Так, определяется значительное увеличение РФМК и D-димера в плазме диализных больных. Повышение D-димера в крови наблюдается при активации свертывания крови и в тоже время свидетельствует об активном фибринолизе. Увеличение активности плазминогена демонстрирует высокую активность внешнего механизма фибринолиза. Полученные нами результаты исследования, свидетельствующие об одновременной активации свертывания крови и фибринолиза у диализных пациентов, были аналогичными и в других исследованиях [11].

Содержание естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и его кофактора протеина S – у диализных больных не изменено.

По мере увеличения длительности диализотерапии отмечено постепенное увеличение тромбинового времени. При этом данный показатель остается в рамках референсных значений.

D-димер у пациентов, находящихся на диализе 13-36 месяцев, существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет (см. таблицу 4). Создается впечатление о меньшей активации свертывания крови в этот период гипокоагуляционных механизмов. Возможно, причинами этого являются: удаление из крови пациентов уремических токсинов, вызывающих активацию плазменных факторов свертывания; устранение анемии; регулярное введение антикоагулянтов; многократная травматизация эндотелия, ведущая к его «истощению» с уменьшением тромбогенности; ДВС-синдром и др.

Обнаруженные нами изменения гемостаза в период 13-36 месяцев представляются парадоксальными: с одной стороны, тенденция к усилению агрегации тромбоцитов, а с другой, тенденция к гипокоагуляции. Возможно, воздействию факторов уремии и повторяющихся процедур гемодиализа в большей степени подвержены плазменные факторы свертывания, нежели тромбоциты. В ответ на активацию тромбоцитов следует более слабый, чем в начале диализотерапии, ответ плазменного звена гемостаза.

Таким образом, анализ основных показателей гемостаза выявил сложные и разнонаправленные нарушения свертывания крови у диализных пациентов. Это связано с действием множества факторов как тромбогенных, так и снижающих активность системы свертывания крови. Важное значение для формирования индивидуального гемостатического статуса имеет и продолжительность гемодиализа. В разные периоды диализотерапии формируются различные комбинации тромбогенных воздействий и воздействий, усиливающих антикоагуляцию и фибринолиз. У большинства больных эти противоположные процессы находятся в сбалансированном состоянии, и лишь у небольшой группы больных дисбаланс свертывания и антисвертывания приводит к осложнениям: тромбозам или геморрагиям. Очевидно, что для прогноза тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей коагуляционного гемостаза у диализных больных с разной длительностью диализотерапии (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Длительность, мес			p
	0-12 N=26	13-36 N=20	> 36 N=30	
АПТВ, сек	37,25 [32,1;43,4]	36,8 [34,25;40,7]	39,0 [34,78;40,5]	>0,05

ф. XII, %	89,5 [51,5;150,5]	112 [98;155]	106 [97;147]	>0,05
ПТВ, сек	99 [91;108]	95 [91;98]	95,5 [85,5;99,5]	>0,05
ТВ, сек	17,65 [16,4;18,7]	18,55 [17,15;19,45]	18,8 [17,75;19,6]	1-3=0,029
Фибриноген, г/л	4,715 [4,13;5,81]	4,14 [3,83;5,01]	4,86 [4,3;5,92]	2-3=0,034
АТ III, %	100,5 [89;104]	101 [98;105]	101 [95,5;106]	>0,05
Активность протеина С, %	101,5 [85;113]	104 [82;120]	93,5 [78,5;102]	>0,05
Активность протеина S, %	114,5 [93,5;137]	108,5 [82;128]	112 [87;129]	>0,05
Активность плазминогена, %	112 [96;119]	105 [97,5;124]	105,5 [95;120,5]	>0,05
РФМК, мг/дл	14 [11;21]	15 [11;20]	14 [11;21]	>0,05
D-димер, мкг/мл	1,22 [0,77;1,86]	0,37 [0,25;0,64]	1,02 [0,52;0,94]	1-2=0,001 2-3=0,03

Примечание: значимость различий (р) рассчитывалась при сравнении показателей больных с разной длительностью диализотерапии. Указание в строке $p > 0,05$ означает, что все различия по данному показателю несущественны; указаны лишь значения р при значимых различиях.

Закключение. У диализных пациентов выявляются разнонаправленные изменения гемостаза. В течение первого года диализотерапии отмечается некоторое снижение агрегации тромбоцитов, в последующем агрегация тромбоцитов увеличивается. Повышение содержания фактора Виллебранда сопровождается минимальным увеличением его активности. У диализных пациентов регистрируются следующие изменения плазменного гемостаза: удлинение первой фазы коагуляционного гемостаза, увеличение фибриногена крови. Увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера отражает и активацию коагуляционных процессов, и ответное усиление фибринолиза. При продолжительности диализотерапии 13-36 месяцев концентрация D-димера существенно ниже по сравнению с пациентами на диализе менее 1 года и более 3 лет, что позволяет предположить меньший риск гиперкоагуляционных осложнений у диализных больных в этот период.

Для прогноза и профилактики тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Список литературы:

1. Мельник А.А. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек. Почка. 2016. 3. 57-75.
2. Михеева Ю.С., Румянцев А.Ш., Есаян А.М. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа. Нефрология. 2003. 7(1): 72-75.
3. Суrowикина М.С., Самойленко В.В., Власова Е.А., Василенко И.А., Сулов В.П. Изменения плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза у больных хронической почечной недостаточностью при проведении гемодиализа. Урология. 2012. 1:25-29.
4. Козловская Н.Л., Котлярова Г.В., Сафонов В.В., Лашутин С.В., Нестерова С.Г., Шилов Е.М. Влияние НФГ и НМГ на параметры внутрисосудистого свертывания крови у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2007. 9 (1): 92 - 96.
5. Мельчина И.Л., Шойхет И.Н., Феоктистова М.Ю. Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита. Сообщение 1. Нефрология и диализ. 1999. 1(2-3): 143-146.

6. Воскресенская Н.А., Орлова Г.М., Лужнова Н.Н., Андреева Е.О. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом. *Нефрология и диализ*. 2017. 19 (2): 280-286
7. Sloand J., Sloand E. Studies on platelet membraneglycoproteins and platelet function during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997. 8 (6):799-803.
8. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *American Journal of Kidney Disease*. 1996. 27 (3):355-364.
9. Krisztina Péntzes, Boglárka Hurján, Éva Katona, Gergely Becs, József Balla, László Muszbek. Terminal phase components of the clotting cascade in patients with end-stage renal disease undergoing hemodiafiltration or hemodialysis treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020. 21(22). 8426. DOI 10.3390/ijms21228426.
10. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2008. 10(3-4): 248-253.
11. Nakamura Y., Chida Y., Tomura S. Enhanced coagulation – fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron*. 1991. 58. 201-204.

References:

1. Mel'nik A.A. The hemostatic system and its regulation in cases of impaired renal function. *Kidneys*. 2016. 3. 57-75. in Russian.
2. Mikheeva Y.S., Pumjancev A.Sh., Esaian A.M. Changes in hemostasis in chronic renal failure at the stage of program hemodialysis. *Nephrology*. 2003. 7(1): 72-75. in Russian.
3. Surovikina M.S., Samoylenko B.B., Vlasova E.A., Vasilenko I.A., Suslov V.P. Changes in plasma and platelet hemostasis in patients with chronic renal failure during hemodialysis. *Urology*. 2012. 1. 25-29. in Russian.
4. Kozlovskaya N.L., Kotlayeva G.V., Safonov V.V., Lashutin S.V., Nesterova S.G., Shilov E.M. Effect of unfractionated and low-molecular weight heparins on plasma parameters of intravascular blood coagulation in HD- patients. *Nephrology and Dialysis*. 2007. 9 (1): 92 - 96. in Russian.
5. Melchina I.L., Shojchet I.N., Feoctistova M.Yu. The Hemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis. *Nephrology and Dialysis*. 1999. 1(2-3). 143-146. in Russian.
6. Voskresenskaya N.A., Orlova G.M., Luzhnova N.N., Andreeva E.O. Vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism. *Nephrology and Dialysis*. 2017. 19 (2). 280-286. in Russian.
7. Sloand J., Sloand E. Studies on platelet membraneglycoproteins and platelet function during hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997. 8 (6). 799-803.
8. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *American Journal of Kidney Disease*. 1996. 27 (3). 355-364.
9. Krisztina Péntzes, Boglárka Hurján, Éva Katona, Gergely Becs, József Balla, László Muszbek. Terminal phase components of the clotting cascade in patients with end-stage renal disease undergoing hemodiafiltration or hemodialysis treatment. *International journal of molecular sciences*. 2020. 21(22). 8426. DOI 10.3390/ijms21228426.
10. Gusev E.Yu., Solomatina L.V., Zchuravleva Yu.A., Zubova T.E. Systemic inflammatory reaction in ESRD patients. *Nephrology and Dialysis*. 2008. 10(3-4). 248-253. In Russian.
11. Nakamura Y., Chida Y., Tomura S. Enhanced coagulation-fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron*. 1991. 58. 201-204.