

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Бернс Ангелина Сергеевна

**Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных  
хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом**

3.1.32. Нефрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Чеботарева Наталья Викторовна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Нефротический синдром: определение, эпидемиология, этиология, осложнения.....	14
1.2 Частота и факторы риска развития тромботических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом.....	17
1.3 Основные звенья гемостаза в норме.....	23
1.4 Патофизиологические механизмы гиперкоагуляции у пациентов с нефротическим синдромом.....	29
1.5 Роль лабораторных показателей в качестве диагностических и прогностических критериев тромботических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Материал исследования.....	46
2.1.1 Критерии включения/невключения и дизайн исследования.....	46
2.1.2 Клиническая характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом.....	48
2.1.3 Особенности медикаментозной терапии пациентов с хроническим гломерулонефритом.....	49
2.2 Методы исследования.....	50
2.2.1 Клинические исследования.....	50
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	51
2.3 Статистические методы обработки материала.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия, либо отсутствия нефротического синдрома.....	58
3.2 Характеристика показателей плазменного гемостаза у пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия/отсутствия нефротического синдрома.....	61

3.3 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови.....	64
3.4 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от морфологического типа по результатам нефробиопсии...	71
3.5 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по тесту тромбодинамики.....	76
3.5.1 Лабораторные параметры у больных хроническим гломерулонефритом, не получающих антикоагулянтную терапию на момент исследования.....	80
3.5.2 Параметры плазменного гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с наличием или отсутствием нефротического синдрома, не получающих антикоагулянтную терапию на момент исследования.....	83
3.6 Характеристика больных хроническим гломерулонефритом с наличием спонтанных сгустков по тесту тромбодинамика и тромбоэмболических событий.....	84
3.7 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия тромбозов в течение месяца до или после исследования.....	88
3.8 Факторы, ассоциированные с развитием тромбозов у пациентов с хроническим гломерулонефритом.....	90
3.8.1 Однофакторная регрессионная модель, связанная с тромбозами у пациентов с хроническим гломерулонефритом.....	91
3.8.2 Многофакторная регрессионная модель, связанная с тромбозами у пациентов с хроническим гломерулонефритом.....	93
3.9 Описание клинических случаев.....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	124

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время известно, что у пациентов с нефротическим синдромом (НС) риск развития тромбозов в 2 раза выше, чем в популяции. Тромбозы - одно из самых тяжелых осложнений НС [3]. Изменения затрагивают почти все этапы свертывания крови, но, пожалуй, наиболее значимы повышение уровней факторов свертывания в сыворотке (в особенности факторов V, VIII и фибриногена). Потеря с мочой низкомолекулярных факторов - антитромбина III (АТ III), протеина С, протеина S и увеличение уровня в крови высокомолекулярных прокоагулянтных молекул – фибриногена, фактора V и фактора VIII сопровождается активацией плазменного звена гемостаза. С другой стороны, при НС установлено повышение агрегационной функции тромбоцитов и подавление процессов фибринолиза, что способствует значительному увеличению прокоагулянтного потенциала у этой категории больных [89, 93].

Наиболее частыми тромботическими осложнениями НС являются венозные тромбозы, которые выявляются приблизительно у 35% пациентов, часть из них протекает бессимптомно и остаются недиагностированными [125]. Предикторами развития венозных тромбозов по данным различных исследований являются уровень альбумина сыворотки, однако его величина по данным разных авторов различается и варьируется от 25 до 28 г/л.

Факторы риска развития тромбозов при других вариантах хронического гломерулонефрита (ХГН) с НС не установлены, но предполагают, что играет роль уровень альбумина сыворотки менее 20 г/л, возраст и длительность НС [101]. Так, например при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) существуют лишь единичные исследования по оценке предикторов тромботических осложнений [129].

Точные патофизиологические механизмы гиперкоагуляции не до конца охарактеризованы. В частности, активность АТ III, концентрация фактора X, VIII

могут варьироваться у больных НС. Также не разработаны предикторы риска развития тромботических осложнений на основе рутинных методов исследования гемостаза у этой категории больных.

Так, лишь единичные исследования посвящены оценке нарушений гемостаза у больных ХГН с НС с помощью интегральных методов оценки плазменного звена гемостаза, что диктует необходимость дальнейших исследований лабораторных маркеров, направленных на оценку риска тромботических осложнений.

### **Степень разработанности темы исследования**

Развитие венозных тромбозов (ВТЭ) является одним из жизнеугрожающих осложнений НС, поэтому проблема гиперкоагуляции и риска развития тромбозов изучается в течение достаточно длительного времени. Многие исследования продемонстрировали, что локальные тесты оценки гемостаза не изменяются у большинства больных НС и, следовательно, не могут быть информативны для оценки риска ВТЭ [68, 154]. Изучалось влияние отдельных звеньев гемостаза – потеря с мочой антикоагулянтов (АТ III, протеина С и S), нарушение процессов фибринолиза, влияние тромбоцитарного звена гемостаза. Однако нельзя выделить единственный фактор/ патогенетическое звено, приводящее к развитию ВТЭ.

Роль глобальных тестов в оценке гемостаза и риска тромбозов у больных с НС обсуждают в последние годы, однако их информативность в оценке риска ВТЭ изучена недостаточно. Например, Huang и соавт. (2015) применили тромбоэластографию (ТЭГ) у больных ХГН с НС и показали, что у больных с НС обнаруживаются изменения ТЭГ, свидетельствующие о гиперкоагуляции. Наиболее значимые нарушения гемостаза по сравнению со здоровыми лицами были отмечены у больных с мембранозной нефропатией (МН). Alsharidah A.S. и соавт. (2016), применив тест генерации тромбина (ТГТ), также продемонстрировали наиболее значимые изменения свертывания крови у больных с НС.

Тест тромбодинамики (ТТД) также изучался при разных нозологиях у больных, получающих антикоагулянтную терапию (Sinauridze E.I. и соавт, 2018; Balandina A.N. и соавт., 2018), однако у пациентов с НС для оценки системы гемостаза ТТД применяется впервые.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель:** изучить нарушения в системе плазменного звена гемостаза и выделить факторы риска тромботических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом.

#### **Задачи:**

1. Оценить выраженность нарушений плазменного звена гемостаза, частоту гиперкоагуляции и тромбоземболических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом в сопоставлении с группой больных без нефротического синдрома с помощью рутинных тестов оценки гемостаза и теста тромбодинамики;

2. У больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом, не получающих антикоагулянтную терапию, охарактеризовать нарушения плазменного звена гемостаза с помощью теста тромбодинамики в зависимости от особенностей клинического течения и морфологического варианта хронического гломерулонефрита;

3. Оценить вклад различных факторов в развитие гиперкоагуляции по тесту тромбодинамики и определить изменение активности антитромбина III, протеина С, концентрации фактора X в плазме крови, а также времени XIIIa –зависимого фибринолиза у больных хроническим гломерулонефритом с наличием или отсутствием нефротического синдрома;

4. На основании полученных результатов у больных хроническим гломерулонефритом выделить факторы риска тромботических осложнений.

## Научная новизна

Впервые для оценки нарушений плазменного звена гемостаза у больных различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита применен тест тромбодинамики в сопоставлении с рутинными тестами оценки свертывания крови и определены нарушения гемостаза, характерные для этой категории больных. Установлено, что наиболее важными показателями теста тромбодинамики, которые отражают наличие гиперкоагуляции у больных с нефротическим синдромом и риск тромбоэмболических осложнений, являются инициальная скорость образования сгустка и размер сгустка. На нашей когорте больных с нефротическим синдромом установлено удлинение времени фибринолиза, компенсаторное повышение активности протеина С и отсутствие изменения активности антитромбина III. Отсутствие значимой активации антикоагулянтных механизмов, а именно протеина С, выявлено у больных мембранозной нефропатией с повышенным риском развития венозных тромбоэмболий. Однако наиболее значимыми факторами риска тромбообразования были возраст, гипоальбуминемия и образование спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики, которые связаны с присутствием в крови тканевого фактора и повышенной концентрацией микровезикул.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что у 58,3% больных с НС отмечается гиперкоагуляция по ТТД, однако у 14 (28,6%) из 49 больных с гиперкоагуляцией реализуется риск тромботических осложнений. Показатели рутинных тестов оценки гемостаза не отражали риск тромбозов у больных ХГН. Показано, что у больных с НС происходит компенсаторная активация протеина С, удлинение времени фибринолиза.

Повышенный риск тромбозов установлен у пациентов старше 45 лет, имеющих мембранозную нефропатию. Наиболее значимыми лабораторными

факторами риска ВТЭ является уровень альбумина менее 25 г/л и образование спонтанных сгустков по ТТД, которые связаны с присутствием в крови тканевого фактора (ТФ) и повышенной концентрации микровезикул.

Установленные в нашей когорте больных ХГН факторы риска тромботических осложнений позволят выделить группы пациентов, которым показана профилактическая антикоагулянтная терапия.

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении для определения пациентов с ХГН с высоким риском развития тромботических осложнений для более тщательного мониторинга и исключения бессимптомных тромбозов.

Результаты диссертационного исследования расширяют теоретические представления о факторах риска тромботических осложнений у пациентов с ХГН с наличием НС.

### **Методология и методы исследования**

Систематизирован и проанализирован комплекс данных, включающий клинические, инструментальные и молекулярные аспекты нарушений плазменного звена гемостаза у 152 пациентов с ХГН, клинически протекающего преимущественно с протеинурией и НС. Исследование является когортным проспективным. Для оценки нарушений в системе гемостаза применяли локальные лабораторные тесты и интегральный тест тромбодинамики. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью IBM SPSS Statistics v. 23.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных хроническим гломерулонефритом обнаруживаются нарушения гемостаза различной степени выраженности, при этом по данным рутинных лабораторных тестов гиперкоагуляция выявлена у 5 (5,2%) из 96 больных с нефротическим синдромом и у 6 (7,24%) из 56 больных без нефротического

синдрома, а с помощью теста тромбодинамики - у 56 (58,3%) из 96 больных с нефротическим синдромом и у 25 (45%) из 56 больных без нефротического синдрома; у 14 (9,2%) из 152 больных хроническим гломерулонефритом и у 13 (13,5%) из 96 больных с нефротическим синдромом диагностированы тромбоемболические осложнения.

2. У больных с нефротическим синдромом до назначения антикоагулянтной терапии, гиперкоагуляция по тесту тромбодинамики характеризовалась значительно более высокими показателями инициальной скорости образования фибринового сгустка  $V_i$  (мкм/мин) и размера  $CS$  (мкм) фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы с активатором, а также более частым (34%) обнаружением спонтанных сгустков, чем у больных без нефротического синдрома (16,3%). Среди морфологических форм хронического гломерулонефрита наиболее высокие показатели  $V_i$  и  $CS$  отмечены у больных с фокальным сегментарным гломерулосклерозом и мембранозной нефропатией.

3. В общей группе больных хроническим гломерулонефритом гиперкоагуляцию по тесту тромбодинамики выявляли у больных более старшего возраста, со снижением альбумина менее 25 г/л, гиперфибриногенемией, повышением концентрации фактора X в плазме крови. Кроме того, гиперкоагуляция чаще отмечалась у больных, принимающих диуретики. Степень снижения функции почек значимо не влияла на параметры тромбодинамики.

4. У больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом отмечается удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза, повышение активности протеина C и отсутствие изменения активности антитромбина III в плазме по сравнению с группой пациентов без нефротического синдрома. Компенсаторное повышение активности протеина C в плазме крови не определялось у больных мембранозной нефропатией.

5. По данным монофакторного регрессионного анализа риск тромбоемболических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом был значимо выше у больных старшего возраста, с наличием нефротического синдрома и снижением альбумина сыворотки менее 25 г/л, повышением Д-димера, мембранозной

нефропатией, а также наличием признаков гиперкоагуляции по тесту тромбодинамики. В многофакторном регрессионном анализе независимыми факторами риска венозных тромбозов оказались возраст, уровень альбумина сыворотки и наличие спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.32. Нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 3 (Направление исследований) паспорта научной специальности Нефрология – «Клиническая патофизиология: иммунные механизмы возникновения и прогрессирования заболеваний почек, неиммунные механизмы прогрессирования (обменные, гемодинамические, коагуляционные, гормональные)», пункту 4 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с патологией почек» и пункту 7 «Этиология, патогенез, клинические особенности, методы диагностики и лечения гломерулонефритов».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация работы состоялась 18 июня 2025 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Материалы диссертации доложены на международном конгрессе «Человек и лекарство» - Москва, апрель 2023; научно-практической конференции «Russia Prevent 2024: Кардиология» - Москва, 30 сентября 2024; международном конгрессе «Терапия и профилактическая медицина» - Москва, 19 декабря 2024.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан дизайн клинического исследования, включая формирование его методологической основы. Лично автором были сформулированы гипотеза, цель, научные задачи и определено направление работы, что заложило фундамент для всего последующего исследования. Автор непосредственно проводила сбор первичного материала, забор биоматериала и выполняла исследование образцов методом тромбодинамики, обеспечивая стандартизацию преаналитического и аналитического этапов, включая клиническую и лабораторную интерпретацию результатов ТТД в контексте данных пациентов. Автором самостоятельно для целей данного исследования создана и структурирована оригинальная электронная база данных, включающая клинические, лабораторные (включая параметры ТТД) и анамнестические показатели. Весь статистический анализ полученных данных выполнен автором лично с использованием современных программных пакетов. На основе проведенного анализа автором сформулированы ключевые выводы и научные положения, выносимые на защиту. Написание всех глав диссертационной работы, а также подготовка тезисов и статей по теме исследования осуществлены автором самостоятельно. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 155 источников, из которых 51 отечественный и 104 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками, содержит 32 таблицы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Нефротический синдром: определение, эпидемиология, этиология, осложнения

Нефротический синдром (НС) - клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (у взрослых - более 3–3,5 г/сут), нарушения белкового (гипоальбуминемия, гипопроteinемия) и липидного обменов (гиперлипидемия, липидурия), а также отеки разной степени выраженности. Пограничным значением альбумина при НС является концентрация не более 30 г/л [154]. Каждый случай НС требует проведения тщательного поиска возможных его причин, верификации морфологического варианта поражения почек и установления морфологического/клинического диагноза с последующим обоснованием лечения.

Уникальность НС состоит в том, что он остается единой маской многих очень несхожих между собой, принципиально различающихся заболеваний. Развитие НС возможно при поражении почек иммуновоспалительной, аутоиммунной, метаболической, токсической и наследственной природы. НС подразделяют на первичный и вторичный.

Первичный НС развивается при заболеваниях почек с первичным повреждением подоцитов – эпителиальных клеток клубочка, к ним относятся все морфологические типы идиопатического первичного гломерулонефрита (ГН). НС является основным проявлением первичных подоцитопатий – болезни минимальных изменений (БМИ) и ФСГС, мембранозной нефропатии (МН). НС может развиваться при других морфологических формах ГН – пролиферативных вариантах (мембрано-пролиферативном ГН и IgA нефропатии). МН обнаруживают в 30-40% случаев НС, мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) ГН – в 15%, ФСГС – в 10-15%; мезангио-пролиферативный ГН – в 5-10% [13, 27, 108, 110].

Вторичный НС развивается вследствие поражения почек при амилоидозе, сахарном диабете (СД), системных заболеваниях соединительной ткани [105], ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите, микроскопическом полиартериите, гранулематозе Вегенера, синдроме Черджа-Стросса, синдроме Шегрена, саркоидозе, инфекционном эндокардите, хронических нагноительных заболеваниях, туберкулезе, сифилисе, паразитарных заболеваниях, нефропатии беременных и др. В последние годы стали чаще встречаться такие причины вторичного НС, как паранеопластическая нефропатия, лекарственные поражения почек [9, 29].

Таким образом, этиология НС различается, а многочисленные его проявления и осложнения носят неспецифический характер, что обусловлено общностью патогенетических механизмов развития (Таблица 1).

Таблица 1 - Причины нефротического синдрома

<b>Первичные гломерулопатии:</b>
▪ хронический гломерулонефрит (ФСГС, БМИ, МН)
▪ острый гломерулонефрит (НС развивается редко)
<b>Вторичные гломерулопатии:</b>
• сахарный диабет
• системная красная волчанка
• амилоидоз
• паранеопластический НС (злокачественные новообразования, гематологические заболевания и солидные опухоли)
• лекарственные препараты (препараты золота, нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные препараты, тамоксифен, пеницилламин и др.)
• инфекции (вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, микопlasма, сифилис, малярия, шистосомоз, токсоплазмоз и др.)
• врожденные причины (синдром Альпорта, нефротический синдром Финского типа, синдром Пирсона, Nail-patella синдром, Denys-Drash синдром)
• тромбоз почечных вен

НС при ХГН является признаком клинической активности, что требует уточнения морфологического диагноза и активной терапии, так как

персистирование НС чревато развитием множества осложнений, в том числе угрожающих жизни [61, 62] – Таблица 2.

Таблица 2 - Осложнения нефротического синдрома [28, 96].

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ тромбозы (потеря с мочой АТIII, снижение активности плазминогена)</li><li>▪ инфекции (снижение <math>\gamma</math>-глобулинов, IgG)</li><li>• нефротический криз (гиповолемический шок)</li><li>• острое почечное повреждение</li><li>• белковая недостаточность</li><li>• гипокальциемия (остеопороз, тетания)</li><li>• дислипидемия (ранний атеросклероз)</li><li>• дисфункция проксимальных канальцев</li></ul> |
|---|

Прогноз при НС у взрослых в основном определяется с точки зрения краткосрочных, специфичных для заболевания почечных исходов, таких как наличие или отсутствие ремиссии протеинурии. НС ассоциируется с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП), инфекционными и тромботическими осложнениями [127].

Anna Kolb и соавторы (2020) провели национальное исследование (шотландский регистр), посвященное выявлению прогноза у взрослых с патологией почек, подтвержденной биопсией и наличием НС. Исследователи оценили показатели смертности, причины смерти и темпы прогрессирования до терминальной стадии ХБП. Во всех 9 почечных центрах для взрослых за период исследования было проведено 2811 биопсий нативной почки, из них 556 пациентов с НС и морфологическим подтверждением диагноза были зарегистрированы в реестре. Средний возраст пациентов составил 63,0 года. У 372 пациентов был установлен первичный, у 150 – вторичный НС. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 866 дней ( $\approx 2,5$  года). Авторы исследования сделали вывод, что основной причиной смерти среди взрослых больных с НС являются сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда или ишемический инсульт) [52].

К осложнениям НС относятся: нефротический криз - внезапное ухудшение состояния больного, имеющего выраженную гипопроотеинемию и

гипоальбуминемию, связанное с развитием гиповолемического шока (нефротического криза); повышенная восприимчивость к инфекциям; гиперкоагуляция, предрасполагающая к развитию тромбозов; белково-энергетическая недостаточность (вследствие дефицита белка); изменение метаболизма кальция.

Еще одно осложнение НС - атеросклеротические изменения вследствие гиперлипидемии. Кроме того, гиперлипидемия является фактором прогрессирования клубочкового повреждения, что ускоряет развитие гломерулосклероза [11, 73].

Таким образом, НС является серьезной проблемой медицины, как с точки зрения патогенеза, так и осложнений, которые сопровождают течение данной патологии, что диктует более тщательное и динамичное наблюдение за пациентами с НС.

## **1.2 Частота и факторы риска развития тромботических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом**

Наличие НС является существенным фактором риска развития тромботических осложнений [100, 106, 123, 130, 146], в частности, венозных тромбозов (ВТЭ) и артериальных тромбозов, которые обуславливают повышенную заболеваемость и смертность при НС [58, 146].

Венозные тромбозы наблюдаются приблизительно у трети пациентов, при этом часть из них остаются нераспознанными, так как протекают без клинических симптомов. Наиболее частой локализацией тромбозов являются глубокие вены нижних конечностей (у 34%), легочные артерии (у 38%), почечные вены (25-30%) [137]. Более редкие случаи связаны с тромбозом портальных вен, венозных синусов головного мозга, внутренней яремной вены, нижней полой вены [80]. Описаны тромбозы брыжеечной, подмышечной, бедренной, сонной, церебральной и почечных артерий [57].

Kerlin В.А. и соавторы (2012) полагают, что регистрируемая частота ВТЭ при НС колеблется от 2% до 42% в зависимости от причины НС, среди которых идиопатическая МН имеет самый высокий показатель тромботических осложнений [119].

Еще в ряде исследований, посвященных пациентам с НС, сообщалось, что риск ВТЭ у пациентов с НС составляет 3% во время первичной госпитализации, 10-20% - в течение последующих 10 лет наблюдения [95, 122, 130, 132]. В одном из проспективных исследований у пациентов с НС S. Kumar и соавт. (2012) установили частоту развития ВТЭ, равную 19% [124].

В проспективном исследовании L. Zhang и соавт. (2014) из 512 пациентов с НС, которым была проведена компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) легочных артерий для исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и КТ-ангиография сосудов почек для исключения тромбоза почечной вены, у 180 (35%) была зарегистрирована ТЭЛА (тромбоз ветвей легочной артерии *insitu*) или ТЭЛА в сочетании с тромбозом почечной вены, при этом ТЭЛА наблюдалась чаще (85% [153 из 180]). ТЭЛА сочеталась с тромбозом почечной вены у 85 (56%) из 153 больных и была изолированной у 68 больных (44%). У 112 (22%) из 505 пациентов был выявлен тромбоз почечной вены. Большинство пациентов с легочной эмболией (84% [128 из 153]) не имели симптомов. Наиболее частым вариантом, ассоциированным с ТЭЛА и/или тромбозом почечной вены при тромбозе правого желудочка (48% [88 из 183]), была МН. Возраст старше 60 лет, высокий уровень гемоглобина и креатинина, удлинение протромбинового времени (ПТВ) были независимыми предикторами ТЭЛА и/или тромбоза почечной вены при ТЭЛА [125]. В другом исследовании, проведенном у пациентов с МН, тромбоэмболические осложнения выявляли в 36% случаях, но преобладал тромбоз почечных вен (33%), в то время как ТЭЛА выявлена у 17% пациентов [146]. Сообщалось о случаях ВТЭ, варьирующихся от 7,2% до 60% у пациентов с МН, на основе наблюдения различных случаев [103, 151].

В своем исследовании Lin R. с соавт. (2020) также отмечают, что несмотря на активное использование антикоагулянтной терапии, ТЭЛА остается по-прежнему

распространенным осложнением НС у взрослых больных, частота этих осложнений составляет от 40 до 24% [53]. Однако у многих пациентов ВТЭ протекают бессимптомно, в результате чего они не учитываются при клиническом обследовании.

Целью исследования, проведенного Frida Welander с соавт. (2021), являлось ретроспективное изучение факторов риска ВТЭ и кровотечений при НС. Результаты у 95 включенных пациентов с НС показали в 7,4% повышение риска развития ВТЭ и в 18% случаях - кровотечений. При этом, тяжелая гипоальбуминемия (<20 г/л) при НС является фактором риска как ВТЭ, так и кровотечения [123].

Авторы другого исследования также продемонстрировали, что гипоальбуминемия относится к основным предикторам риска развития венозных тромботических событий при НС [16].

Folsom A.R. et al. (2010) показали, что частота ВТЭ увеличивается у пациентов с альбуминурией. Исследователи определили связь сывороточного альбумина с частотой ВТЭ в двух крупных проспективных популяционных когортах: исследовании риска атеросклероза в сообществах (ARIC) (n = 15 300) и исследовании сердечно-сосудистого здоровья (CHS) (n = 5 400). В ходе наблюдения было установлено подтвержденное возникновение ВТЭ (n = 462 в ARIC и n = 174 в CHS). В обоих исследованиях, после поправки на возраст, пол, расу, использование заместительной гормональной терапии, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), рак в анамнезе и СД, сывороточный альбумин имел тенденцию к обратной связи с ВТЭ. Скорректированный коэффициент риска на стандартное отклонение нижнего уровня альбумина составил 1,18 (95% доверительный интервал [ДИ] = 1,08, 1,31) в ARIC и 1,10 (95% ДИ = 0,94, 1,29) в CHS. В заключение, авторами был сделан вывод, что низкий уровень сывороточного альбумина был умеренным маркером повышенного риска ВТЭ. Наблюдаемая связь, вероятно, не отражает причину и следствие, а скорее указывает на то, что низкий уровень сывороточного альбумина свидетельствует о гипервоспалительном или гиперкоагуляционном состоянии [133].

В исследовании APEX (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01583218) стационарные пациенты были рандомизированы для приема либо бетриксабана продленного действия, либо эноксапарина более короткого действия, и находились под наблюдением в течение 77 дней. Исходные концентрации альбумина были получены у 7266 пациентов с поддающимися оценке конечными точками ВТЭ. Была оценена связь исходного уровня альбумина с ВТЭ с поправкой на характеристики пациента, тромбопрофилактику и биомаркеры фибринолиза и воспаления (т.е. Д-димер и С-реактивный белок [СРБ]). Уточнение риска ВТЭ оценивалось путем включения альбумина в хорошо проверенные модели оценки риска. Ступенчатое увеличение риска ВТЭ ( $p < 0,0001$ ) наблюдалось при более низких уровнях альбумина. Пациенты из нижнего квартиля альбумина ( $< 35$  г/л) имели в два раза больший риск развития ВТЭ по сравнению с пациентами из верхнего квартиля ( $\geq 42$  г/л) (отношение шансов [ОШ] = 2,119 [95% ДИ, 1,592–2,820]). Шансы в отношении ВТЭ увеличились в 1,368 (95% ДИ, 1,240–1,509) раза на одно стандартное снижение альбумина (5,24 г/л). Измерение альбумина также позволило уточнить распознавание и реклассификацию риска ВТЭ после включения в модели оценки риска. В заключение, госпитализированные пациенты с острым заболеванием и низким уровнем сывороточного альбумина имели повышенный риск ВТЭ в течение 77 дней. Авторы представленной работы полагают, что модели оценки риска ВТЭ для стационарных пациентов должны предусматривать включение измерения базового уровня альбумина [91].

Kumar S., et al. (2012) был проведен ретроспективный анализ 101 взрослого пациента с МН, диагностированной в период с 1995 по 2008 год. Были уточнены тромбоемболические события и факторы риска ВТЭ. Результаты исследования подтверждают, что МН является протромботическим состоянием, особенно в первые шесть месяцев после постановки диагноза. Протеинурия, помимо гипоальбуминемии, является фактором риска ВТЭ. Эти результаты имеют важное значение для клинического лечения пациентов с МН, особенно в отношении начала и продолжительности профилактической антикоагулянтной терапии [124].

Bakhtawar K., et al. (2008) оценили абсолютный риск ВТЭ и артериальных тромбозов (АТЭ) в большом одноцентровом ретроспективном когортном исследовании и попытались определить прогностические факторы у 298 последовательно включенных пациентов с НС (59% мужчин; средний возраст 42 $\pm$ 18 лет). Средний срок наблюдения составил 10 $\pm$ 9 лет. НС определялся по протеинурии  $>$  или  $=$  3,5 г/сут, и пациентов классифицировали в соответствии с основными гистологическими поражениями, учитывающими НС. Объективно подтвержденные симптоматические тромбозы были основным результатом исследования. Годовая частота ВТЭ и АТЭ составила 1,02% (95% ДИ от 0,68 до 1,46) и 1,48% (95% ДИ от 1,07 до 1,99) соответственно. За первые 6 месяцев наблюдения эти показатели составили 9,85% и 5,52% соответственно. Протеинурия и уровни сывороточного альбумина, как правило, были связаны с ВТЭ; однако значимой была только прогностическая ценность отношения протеинурии к сывороточному альбумину (отношение рисков 5,6; 95% ДИ от 1,2 до 26,2;  $p=0,03$ ). Напротив, ни степень протеинурии, ни уровень сывороточного альбумина не были связаны с АТЭ. Пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), СД, курение, предшествующая АТЭ и рСКФ предсказывали АТЭ ( $p <$  или  $= 0,02$ ). Авторы сделали вывод, что подтвержден высокий абсолютный риск симптоматической ВТЭ и АТЭ, который значительно увеличился в течение первых 6 месяцев. В то время как соотношение протеинурии и сывороточного альбумина предсказывало ВТЭ, рСКФ и множественные классические факторы риска атеросклероза были предикторами АТЭ [80].

Kato S., et al. (2010) также предположили, что степень протеинурии может предсказать развитие ВТЭ. Это было ретроспективное исследование «случай-контроль» среди пациентов городской клинической больницы с апреля 2007 г. по март 2009 г., прошедших визуализирующее исследование на предмет ВТЭ. Были рассмотрены все радиологические отчеты ( $n = 1647$ ) по КТ-ангиографии грудной клетки и доплеровской сонографии конечностей. Были собраны следующие данные: раса/этническая принадлежность, степень протеинурии в анализе мочи, уровни сывороточного белка и альбумина, факторы риска ВТЭ и функция почек.

Популяция исследования состояла из 284 пациентов с ВТЭ и 280 контрольной группы соответствующего возраста/пола. По сравнению с теми, у кого не было протеинурии, пациенты с положительным результатом теста на белок имели в 3,4 раза повышенный риск ВТЭ (ОШ 3,4, 95% ДИ [2,4, 5,0]). Связь не изменилась при поправке на другие факторы риска [126].

Гиперхолестеринемия является компонентом НС и важным фактором, усугубляющим риск не только атеросклеротического повреждения сосудов, увеличения частоты сердечно-сосудистых событий, прогрессирования почечного заболевания, но и риска гиперкоагуляции [82, 84, 102, 112, 136].

Почечная дисфункция - дополнительный фактор гиперкоагуляции у больных ХГН с НС. Так, тромбоэмболические осложнения отмечаются в 2 раза чаще у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек (при этом риск возрастает, когда рСКФ снижается менее 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [63, 64, 118, 152]. Наряду с этим, риск возникновения артериальных тромбозов при наличии НС также повышается. Так, сообщалось о более высоком риске АТЭ у пациентов с НС, включая 3-летний риск сердечно-сосудистых событий (до 8%) и 10-летний риск АТЭ (до 15%) [57, 80, 125].

Huang J. и соавт. (2019) при многофакторном анализе ретроспективного общенационального когортного исследования также показали, что наличие НС оказалось независимым фактором риска ишемического инсульта. Из общего числа 16 245 обследованных субъектов ишемический инсульт развился у 1235 (7,6%) и геморрагический инсульт у 129 (0,74%) из них. Частота ишемического инсульта была значительно выше у пациентов с НС (n = 3496) по сравнению с контрольными пациентами без НС (n = 13 984), p < 0,001). В многофакторном анализе общий скорректированный коэффициент риска инсульта у пациентов с НС составил 1,37 (95% ДИ 1,21-1,54, p < 0,001). Факторами риска ишемического инсульта были НС (HR - 1,38; p < 0,001), возраст старше 45 лет (HR 7,98; p < 0,001), мужской пол (HR 1,23; p < 0,001) [115].

Риск развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, тромбозов периферических артерий у пациентов с НС также

выше, чем в популяции [57]. В работе Roy с соавт. (2017) было показано, что инфаркт миокарда развивается у 44% больных с НС, с меньшей частотой (у 11-14 %) отмечаются нестабильная стенокардия, тромбозы периферических артерий и острое нарушение мозгового кровообращения [92].

В заключении данного раздела следует отметить высокий процент таких осложнений НС, как венозные тромбозы. Однако, по-видимому, артериальные тромбозы и сердечно-сосудистые осложнения являются более частыми причинами смерти больных с НС. Наряду с этим, следует признать, что как частота, так и факторы риска развития такого рода осложнения описаны в литературе недостаточно, что обосновывает дальнейшее изучение состояния системы гемостаза у больных с НС.

### **1.3 Основные звенья гемостаза в норме**

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 [10].

Составляющие систему гемостаза компоненты условно разделяют на морфологические и функциональные. К морфологическим элементам относятся сосудистая 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. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм

возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [130].

До конца 80-х годов XX века в активации свертывания крови выделяли два пути: внешний, инициатором которого является тканевой фактор (ТФ), 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 ПТВ. Общепризнанная модель каскадного механизма свертывания крови, выделяющая наличие внешнего, внутреннего и общего пути, является физиологичной и практически значимой, но не позволяющей полностью описать процесс гемостаза *in vivo* [12, 140].

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 геморрагий [75, 77].

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 (рисунок 1). 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 [90, 138, 153].

Эти данные послужили основанием для внесения существенных модификаций в схему реакций активации свертывания крови.

Пусковой реакцией является связывание ТФ с фактором VII, который вместе с ионами кальция и фосфолипидами способствует превращению неактивного фактора VII в активную форму VIIa. 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.

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 ТФ. Фаза распространения обеспечивается теназой внутреннего пути — комплексом факторов VIIIa и IXa + фактор X, формирующимся на поверхности активированных тромбоцитов (регулятор АТ III и протеин С).

До недавнего времени тромбин рассматривался как высокоспециализированный фермент системы свертывания крови. Дальнейшие же исследования показали, что функции тромбина значительно шире. 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.

Основными компонентами системы гемостаза являются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы. Традиционно в процессе свертывания крови выделяют сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звенья, которые неразрывно связаны между собой. Однако молекулярное выяснение сложного механизма свертывания крови, который до конца не раскрыт и до настоящего времени, убедительно свидетельствует о неразрывности сосудисто-тромбоцитарных и коагуляционных механизмов с самого начала процесса остановки кровотечения [56, 79].

Согласно современным представлениям, процесс свертывания крови может быть представлен в виде трех перекрывающихся друг друга фаз: инициации, усиления и распространения.

В первой фазе свертывания крови – инициации – повреждение сосудистой стенки обеспечивает контакт специфического интегрального белка – тканевого фактора (ТФ) с VII фактором крови. Взаимодействие ТФ-VIIa приводит к трансформации факторов IX и X в активную форму IXa и Xa. Активированные тромбоциты, находящиеся в непосредственной близости, предоставляют места связи для протромбина в неактивном комплексе GPIIb-IIIa, что способствует локализации процесса и протеолизу протромбина фактором Xa и его превращению в тромбин. При этом в физиологических условиях образуется небольшое количество тромбина, которое не в состоянии трансформировать фибриноген в достаточное для остановки кровотечения количество фибрина.

Во второй фазе свертывания крови – усилении коагуляции – образовавшиеся микромолярные количества тромбина активируют V, VIII и XI факторы.

В третьей фазе свертывания крови – распространении коагуляционного процесса – на поверхности тромбоцитов происходит образование теназного и протромбиназного комплексов с образованием больших количеств тромбина. В фиксации на поверхности тромбоцитов V, Va, VIII, VIIIa, IX, IXa, X, Xa, XI, XIa

коагуляционных факторов, протромбина и тромбина установлено участие специфических высокоаффинных насыщаемых мест связи [5].

Протромбиназный комплекс, который формируется на поверхности активированных тромбоцитов, защищен от инактивации и инициирует протеолиз протромбина с образованием большого количества тромбина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует XIII фактор, что приводит к образованию нерастворимого фибрина, необходимого для образования гемостатически эффективного сгустка. Параллельно процессу свертывания крови происходит агрегация тромбоцитов, которая сопряжена с секрецией ими факторов свертывания крови и поступлением коагуляционно активных аминофосфолипидов на поверхность тромбоцитов.

Благодаря тому, что TF связан с сосудистой стенкой, коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствует противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты. Противосвертывающая система человека состоит из гуморального и клеточного компонентов. Большую роль в ограничении распространения коагуляции придают ингибитору пути TF (tissue factor pathway inhibitor – TFPI), который продуцируется эндотелиальными клетками и оказывает свое действие в месте образования комплекса TF-VIIa, быстро снижая прямую активацию X фактора на поверхности эндотелиоцитов и предотвращая весь коагуляционный каскад.

Другими наиболее значимыми для клинической практики антикоагулянтами являются АТ III и система протеинов С и S. Точкой приложения системы протеина С является ингибирование VIII и V факторов, важных катализаторов для факторов IX и X соответственно. Система протеина С состоит из двух составляющих – протеин С и S (катализатор) – и активизируется тромбином [40]. Избыток тромбина в организме человека инактивируется АТ III, который также активен в отношении IXa, Xa, XIa, XIIa факторов. Фибринолитическая система представлена тканевым и урокиназным активаторами плазминогена [22]. Важно, что для работы системы протеина С необходим мембранный белок тромбомодулин, располагающийся на



адгезию и агрегацию тромбоцитов, усиливают действие брадикинина, гистамина, ангиотензина на сосудистую стенку, что способствует выбросу из эндотелия сосудов активаторов фибринолиза [15, 46].

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

#### **1.4 Патофизиологические механизмы гиперкоагуляции у пациентов с нефротическим синдромом**

Сегодня уже ясно, что нарушение системы гемостаза является одним из основных патологических явлений, сопутствующих ХГН с НС. Гиперкоагуляция — нарушение функциональной способности эндотелия, тромбоцитов, изменение содержания плазменных факторов свертывания крови, в конечном итоге приводящих к тромботическим осложнениям. Гиперкоагуляционные изменения при НС связаны с активацией плазменного звена гемокоагуляции, повышением вязкости цельной крови как за счет ее сгущения в результате гиповолемии, так и за счет гиперфибриногенемии, дефицита АТ III вследствие его потери с мочой, а также с нарушением фибринолиза [3].

На уровне плазменного звена системы свертывания крови к повышению тромбогенного потенциала приводит несколько причин. Для НС характерно снижение уровня АТ III, наиболее мощного эндогенного антикоагулянта, ответственного в том числе за активность гепарина, который ингибирует факторы свертывания II, VII, IX, X и XII. Считается, что главной причиной снижения уровня АТ III при НС является потеря его с мочой, вторичная по отношению к проницаемости клубочковой мембраны [18].

Исследования показали, что потеря антикоагулянтов с мочой (например, АТ III, белка С и белка S), повышенный синтез факторов прокоагуляции (например, факторов V, VIII) и фибриногена в ответ на гипоальбуминемию и

гиперреактивность тромбоцитов - все это способствует гиперкоагуляции у пациентов с НС [60, 84, 92].

Другой причиной может быть персистирующее субклиническое тромбообразование с потреблением АТ III [93]. Кроме того, у пациентов с НС возможно нарушение активности белка S, составляющего вместе с протеином С важную антикоагулянтную систему [3].

Не менее важной причиной формирования гиперкоагуляции у больных НС служит высокий уровень фибриногена, который, как считается, опосредован гипоальбуминемией, стимулирующей компенсаторный синтез фибриногена в печени. Последний, как упоминалось выше, усиливает реактивность тромбоцитов и агрегацию эритроцитов. Кроме того, пациенты с НС имеют более высокие уровни факторов свертывания V и VII,  $\alpha$ 2-макроглобулина [104].

Наряду с этим, у пациентов с НС отмечается также повышение агрегационной функции тромбоцитов и подавление процессов фибринолиза, что способствует значительному увеличению прокоагулянтного потенциала [87, 119, 137].

У больных с НС 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 [88]. Тромбоциты больных НС содержат повышенные уровни P-селектина, а также рецептор фибриногена, в результате чего образуются агрегаты тромбоциты/лейкоциты. Это приводит к увеличению реактивности тромбоцитов и образованию свободных радикалов кислорода.

Аномалия физиологической активности тромбоцитов при НС состоит в нарушении функционирования альфа-гранул. 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.

Связывание тромбоцитов со стенкой сосуда опосредуется адгезивностью фибриногена, фактора Виллебранда и гликопротеина GPIIb/IIIa [59, 129].

Считается, что гиперактивации тромбоцитов способствуют несколько ключевых факторов. Во-первых, это повышение концентрации фактора фон Виллебранда, способствующее усилению адгезии тромбоцитов. Во-вторых, свойственные НС гиперфибриногемия и гипертриглицеридемия, поддерживающие гиперфункцию тромбоцитов. В-третьих, потеря альбумина, сопровождающаяся увеличением свободной арахидоновой кислоты и образованием мощного индуктора агрегации тромбоцитов – тромбоксана А<sub>2</sub>. Повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к усилению спонтанной агрегации тромбоцитов в кровотоке за счет токсического воздействия на клетки сосудистого эндотелия лизолецитина, которым богаты ЛПНП, что вызывает уменьшение продукции ими оксида азота [98].

Несколько факторов, связанных с НС, могут способствовать повышенному риску как артериальной, так и венозной тромбоэмболии: гиперлипидемия, дисбаланс про- и антитромботических факторов, нарушение тромболитической активности, лечение стероидами и диуретическими препаратами. Стероиды и диуретики могут быть вовлечены в процесс тромбогенеза через увеличение фактора VIII, гемоконцентрации или снижение фибринолитической активности.

Риск развития ВТЭ возрастает с увеличением содержания Д-димера, СРБ, фибриногена, факторов VII, VIII и фактора фон Виллебранда в крови больных с ХБП [6].

Рассматривая состояние гиперкоагуляции при патологии почек, следует сказать также о коагуляционном каскаде. 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 НС имеют повышенную концентрацию фибриногена, что связано с увеличением уровней провоспалительных агентов, СРБ и интерлейкина-6 [65,70, 74].

Более того, в плазме крови у больных возрастают уровни ТФ, концентрации факторов свертывания XIIa, VIIa, активированного протеина С и комплекса «тромбин — антитромбин», а с другой стороны, снижается активность АТ III [85, 147].

Клинически важная система, которая может быть вовлечена в гиперкоагуляцию, — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), так как ее активация связана с возрастанием концентрации фибриногена, Д-димера и ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator. inhibitor [PAI]-1) [141, 147].

Эндотелий также имеет важное значение для системы гемостаза и отвечает за секрецию факторов, модулирующих каскад свертывания (РАI-1, фактор Виллебранда). Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, окислительного стресса, в воспалительных реакциях, продуцирует эндотелиальные микрочастицы [109].

Клетки эндотелия теряют свои антитромбогенные свойства при воздействии на него тромбина, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли,  $\gamma$ -интерферона, эндотоксинов, под влиянием гипоксии или окислителей. У пациентов с ХГН и НС повреждение эндотелиальных клеток приводит к расстройству системы гемостаза [24, 38].

Роль посредника между дисфункцией почек и эндотелиальным повреждением клеток принадлежит гомоцистеину. В этом случае происходит тромбомодулинзависимая активация протеина С, что приводит к перманентной активации тромбина с последующим образованием фибрина и препятствует эндотелиальному высвобождению тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator [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, Д-димера, комплекса «тромбин — антитромбин», фактора свертывания крови VII, фактора Виллебранда, тромбомодулина и PAI-1 может указывать на повреждение клеток эндотелия и тромбофилическое состояние [21].

Микрочастицы — это субстанции, которые были открыты недавно. Они обладают мощными прокоагулянтными свойствами и играют важную роль в коагуляционных процессах [66]. Микрочастицы образуются из мембран многих клеток, включая эндотелиальные клетки, тромбоциты, а также моноциты/макрофаги [109]. 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 [71, 78, 94]. 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, — маленькие некодирующие однонитиевые рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) — microRibonucleic acid (microRNAs, miRNAs), 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 микроРНК тромбоцитов. Экспрессия рецептора P2Y<sub>12</sub> имеет важное значение для аденозиндифосфат-стимулированной активации рецептора IIb/IIIa и

приводит к увеличению продолжительности агрегации тромбоцитов, что регулируется с помощью микроРНК [76].

Таким образом, наличие НС является серьезным фактором риска развития тромботических осложнений, причем тяжесть НС, в частности, выраженность протеинурии напрямую связано с гиперкоагуляцией.

### **1.5 Роль лабораторных показателей в качестве диагностических и прогностических критериев тромботических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом**

Современные методы диагностики нарушений свертывания крови несовершенны, что снижает возможности клиницистов всесторонне проанализировать систему свертывания крови и предположить вероятность возникновения тромбозов или иных нарушений свертывания крови [32].

Система гемостаза предназначена для обеспечения жидкого состояния крови, остановки кровотечения при повреждении целостности сосудистой стенки и растворения тромбов, выполнивших свою функцию. В современной гемостазиологии существует достаточно большое количество функциональных, морфологических, иммунологических и генетических методик и их модификаций. Однако возникает вопрос о необходимом и достаточном наборе лабораторных тестов, позволяющих адекватно оценить состояние системы гемостаза с целью диагностики наиболее распространенных видов патологии, первичного обследования пациентов и формирования групп риска.

Определение показателей, характеризующих гемостаз, имеет большое значение в диагностике различных заболеваний. В современных условиях, назначая лабораторные исследования для оценки системы гемостаза, врач планирует решить следующие задачи:

- прогностическую (оценка вероятности тромбоза или кровотечения);
- диагностическую (выяснение причины развившегося тромбоза или начавшегося кровотечения);
- терапевтическую (контроль терапии) [51].

К основным методам оценки системы гемостаза относят:

1. клоттинговые или хронометрические, в которых единицей измерения является время образования фибринового сгустка (определение АЧТВ, ПТВ);
2. тесты с использованием хромогенных субстратов, в ходе которых анализируется время гидролиза пептидного субстрата (определение активности АТ III, гепарина, плазминогена, протеина С, анти-Ха);
3. иммунологические методы, в которых концентрация исследуемых факторов определяется с помощью моноклональных антител (определение концентрации гомоцистеина);
4. генетические методы, позволяющие выявить мутации генов, определяющих формирование отдельных факторов свертывания, фибринолиза и других участников гемокоагуляционного процесса [40].

Для оценки риска тромбозов традиционно ориентируются на уровень фибриногена, тромбоцитов и показатель Д-димера [128], в меньшей степени – на уровень АЧТВ, ПТВ. Стандартные рутинные лабораторные анализы, такие как АЧТВ и ПТВ имеют недостаточно высокую чувствительность и специфичность для диагностики ряда нарушений гемостаза. Данные параметры могут оставаться в пределах нормы, однако при этом у пациента может существовать риск возникновения тромбоза [117].

Спорным в настоящее время остается вопрос о наиболее информативных методах исследования гемостаза. В настоящее время в лабораторной практике для оценки гемостаза доступны, так называемые, «локальные» тесты, дающие информацию о состоянии отдельных звеньев гемостаза, и «глобальные», позволяющие оценить систему гемостаза в целом.

АЧТВ относится к одному из основных скрининговых методов, посредством которого анализируется внутренний путь свертывания крови, связан с факторами VIII и IX, активностью воспаления и наличием волчаночного антикоагулянта. Внешний путь свертывания представлен протромбиновым временем (ПТВ) и международным нормализованным отношением (МНО).

ПТВ оценивает, прежде всего, уровень VII фактора свертывания, МНО – стандартизированный вариант ПТВ. Удлинение ПТВ возможно и при дефиците витамин К-зависимых факторов - X, V, II факторов свертывания [40].

Следующим часто используемым показателем является тромбиновое время (ТВ), отражающее полимеризацию фибриногена в фибрин в присутствии фибринолитиков и естественных антикоагулянтов, то есть склонность к формированию сгустка. Его удлинение наблюдается в случаях тяжелого дефицита фибриногена и при приеме антикоагулянтов – гепарина и дабигатрана [46]. В свою очередь, в качестве антикоагулянта исследуют АТ III, который синтезируется в печени и снижается при НС [41].

Все эти методы широко используются при оценке состояния системы гемостаза и диагностики нарушений в ней. Их основным недостатком является отражение работы лишь отдельных звеньев коагуляционного процесса, что не всегда точно отражает его состояние в целом. Кроме того, клоттинговые тесты не дают информации о динамике образования и качестве фибринового сгустка, а также не оценивают функциональную активность тромбоцитов и состояние фибринолитической системы. Существенными недостатками стандартных гемостазиологических методов также является высокая чувствительность к дефектам преаналитического этапа и условиям аналитического процесса [51].

В клинической практике активно применяются такие маркеры активации гемостаза, как Д-димер и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Стоит отметить, что Д-димер отражает процесс расщепления фибрина плазмином, и, как следствие, может повышаться при тромбозах [69]. S-J. Li и соавт. (2016) в своей работе показали, что повышение концентрации Д-димера является предиктором венозного тромбоза у больных ФСГС с НС [129]. Другие авторы также полагают, что для диагностики тромбоза полезно использование определение в крови уровня Д-димера [33, 139]. Уровни Д-димера обычно повышаются при НС в отсутствие клинически выраженного тромбоза и независимо связаны с возрастом, степенью протеинурии и сывороточным альбумином, но не с

рСКФ. Исходные уровни Д-димера не предсказывали последующие эпизоды клинически очевидного тромбоза после 2 лет наблюдения [134].

Tan X. с соавт. (2017) в качестве предиктора тромботических событий после биопсии почки проведено изучение применения сывороточного Д-димера. По сравнению с пациентами с низким уровнем Д-димера в сыворотке ( $<2,00$  мкг/мл), субъекты в группе с высоким уровнем Д-димера в сыворотке ( $\geq 2,00$  мкг/мл) были более склонны к развитию тромботических осложнений (9,1% против 0,3%;  $p < 0,001$ ). Д-димер положительно коррелировал с возрастом ( $r_s = 0,258$ ,  $p < 0,001$ ). Обратные корреляции были обнаружены для альбумина ( $r_s = -0,339$ ,  $p < 0,001$ ). В совокупности пациенты с высоким уровнем Д-димера в сыворотке имеют повышенный риск тромботических осложнений после биопсии почки. Авторы исследования делают вывод, что сывороточный Д-димер может служить потенциальным предиктором тромботических событий у пациентов с заболеванием почек [135].

Hoseiny Nejad N. с соавт. (2021) при определении уровней альбумина, АТ III, фибриногена и Д-димера в плазме у 30 детей с нефротическими заболеваниями продемонстрировали, что медианные уровни альбумина и АТ III в плазме были ниже, а уровни фибриногена и Д-димера – выше у пациентов с бессимптомной ТЭЛА, чем у пациентов без нее, при этом не было статистически значимых различий между полом, возрастом, гемоглобином, гематокритом пациентов и результатами перфузионного сканирования легких [72].

РФМК являются продуктом деградации фибрина и косвенно свидетельствуют об активности тромбина [37]. Прокоагулянтное состояние при нарушении функции почек определяется изменением основных параметров системы гемостаза: увеличение фибриногена, ТФ, фактора Виллебранда, фактора VIIa, фактора XIIIa, активированного протеина С, PAI-1, антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта [21].

Локальные методы оценки гемостаза, применяемые в клинической практике, не позволяют всесторонне оценить процесс коагуляции у больных с НС, и,

следовательно, не могут использоваться для обоснования антикоагулянтной терапии [32].

На сегодняшний день у больных с НС недостаточно изучен вклад плазменных факторов, активации тромбоцитов и процессов фибринолиза в развитие состояния гиперкоагуляции. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения существующих у этих больных коагуляционных нарушений. Кроме того, необходимо исследование информативности различных тестов оценки гемостаза в этой группе больных.

Возникает необходимость в выборе наиболее информативного метода диагностики расстройств гемостаза среди глобальных тестов. К глобальным методам исследования системы гемостаза относятся тест генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластография (ТЭГ) и тест тромбодинамики (ТТД) [41].

В отличие от локальных тестов оценки коагуляции, глобальные тесты оценки гемостаза могут быть полезны в оценке состояний гипо- или гиперкоагуляции при сложных многофакторных условиях, к которым относятся пациенты с НС.

#### ***Тест генерации тромбина***

Еще в 1953 г. R. Macfarlane и R. Biggs предложили метод комплексной оценки параметров гемостаза – так называемый ТГТ. В дальнейшем группа авторов из Маастрихтского университета видоизменили технологию и разработали автоматизированный ТГТ [45]. Динамическая оценка генерации тромбина с помощью ТГТ отражает состояние системы гемостаза в целом и является интегральным показателем баланса про- и антикоагулянтных механизмов [40, 143].

ТГТ имеет ряд недостатков, связанных со стандартизацией анализа. В частности, он весьма чувствителен к предварительно-аналитическому этапу подготовки образца, в том числе методу сбора, характеру материала пробирки, использованного антикоагулянта и аналитических показателей (уровня ТФ, концентрации липидов, наличия хилёза). Результаты теста могут различаться даже в условиях одной и той же лаборатории [42, 150].

С помощью ТГТ оценивают количественные и динамические характеристики образования тромбина в стандартной и бедной тромбоцитами плазме крови [148].

Посредством использования ТГТ А. Alsharidah и соавт. (2016) оценили активацию системы свертывания у 125 пациентов с первичным ГН, 64 (51,2%) из которых имели ФСГС, 37 (29,6%) – МН, 14 (11,2%) – БМИ, а 10 (8%) – IgA-нефропатию. В зависимости от выраженности НС и активности ГН пациенты были разделены на 3 группы: с развернутым НС, протеинурией нефротического уровня без гипопроотеинемии и с ремиссией НС. Эндогенный тромбиновый потенциал, отражающий степень активации свертывающей системы крови, оказался самым высоким в группе пациентов с активным НС, снижался в группе пациентов с высокой протеинурией и был минимальным в группе пациентов с ремиссией НС [142].

### ***Тромбоэластография***

Еще один метод, позволяющий оценить степень активности фибринолиза, как плазменного, так и тромбоцитарного компонента системы свертывания — ТЭГ. Во время первой фазы свертывания крови (4-10 мин) образуется тромбокиназа, во вторую фазу формируется сгусток (длительность фазы 5-8 мин), а в третью фазу образуется фибрин, и кривая достигает максимальной амплитуды [4, 17].

ТЭГ впервые была описана немецким профессором Хартнером в 1948 г. В клиническую практику метод был введен исследователем Кангом в США спустя 25 лет во время операции по трансплантации печени. Ротационная ТЭГ является усовершенствованной и переработанной формой классической ТЭГ и была основана Калатзизом и Фритцше в 1996 г. Ранее метод назывался ротационной ТЭГ, а в 2003 г. был переименован в ротационную тромбоэластометрию (ROTEM). Данный метод основан на графической регистрации изменений вязкости упруго-эластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка. Тромбоэластограмма, в отличие от классических клоттинговых исследований, отображает кинетику всех стадий формирования тромба с учетом вклада как плазменных, так и клеточных (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов) участников гемостатических реакций, а также фибринолиз. С помощью современных тромбоэластографов можно выявить ранние признаки внутрисосудистого свертывания крови и гипокоагуляцию, обусловленную дефицитом факторов

свертывающей системы крови, диагностировать нарушения агрегации тромбоцитов, гиперфибринолиз, оценить эффективность антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [51].

Преимущества теста: выполняется на цельной крови, то есть не требуется специальная пробоподготовка, возможно использование хилезной плазмы, может использоваться как «прикроватный» тест [40].

Метод не лишён ряда недостатков, основной из которых — проблема стандартизации, активно обсуждаемая в литературе. Проведённые недавно исследования продемонстрировали возможность взаимной замены между реактивами одной и той же фирмы. Тем не менее, остаётся открытым вопрос об оценке надёжности результатов. Чтобы увеличить надёжность результатов, необходимы несколько ежедневных калибровок и обученный персонал. Кроме того, отечественными и зарубежными исследователями выделены и другие недостатки данного метода [8, 14].

- отсутствие изготовления приборов на территории нашей страны и высокая стоимость зарубежных приборов;
- недостаточная стандартизация исследований;
- отличный друг от друга спектр данных ТЭГ, используемых различными исследователями (от 4 до 20 показателей);
- недостаточная чувствительность метода при оценке основных звеньев системы гемостаза, особенно в случае функциональной гипоксии, гипокальциемии и гипотермии;
- не чувствителен к профилактическим дозам низкомолекулярных гепаринов, слабо чувствителен к действию прямых оральных антикоагулянтов, имеет широкие диапазоны норм [40].

Ранее в группе пациентов с ХГН и НС нами были обнаружены отклонения в параметрах ТЭГ, свидетельствующие о наличии гиперкоагуляции у этой категории пациентов с НС, таких как укорочение R (времени инициации гемостаза), увеличение МА (максимальной амплитуды - активность тромбоцитов и фибриногена), увеличение CI (коагуляционного индекса - интегрального индекса

гемостаза). Отмечены прямые корреляции между показателями ТЭГ и биохимическими показателями тяжести НС и почечной дисфункции. Например, выявлены прямые корреляции между уровнем суточной протеинурии, коагуляционного индекса (CI) и максимальной амплитуды (МА). Напротив, обратная корреляция выявлена между суточной протеинурией и временем образования тромба (К), отражающего уровень гиперфибриногенемии и скорость образования сгустка. Обратная достоверная связь выявлена между показателями ТЭГ (К, МА, CI), альбумином сыворотки и рСКФ, что свидетельствует о влиянии выраженности НС и почечной дисфункции на активацию гемостаза у больных ХГН с НС [30].

Полученные результаты нацелили нас на выполнение дальнейших исследований и анализ современной литературы в этом направлении.

В работе М. Huang и соавт. (2015) изучались показатели ТЭГ у больных НС на фоне МН в сравнении с пациентами, имеющими БМИ. Авторы показали, что пациенты с НС в группах БМИ и МН характеризовались более коротким показателем времени R и более высоким углом  $\alpha$ , МА, CI, чем здоровые взрослые, что отражает имеющуюся у пациентов с НС тенденцию к гиперкоагуляции, наиболее выраженную у больных МН [107].

### ***Тест тромбодинамики***

Принцип теста состоит в локальной активации свертывания плазмы крови искусственной поверхностью, покрытой тканевым фактором, имитирующим поврежденную стенку сосуда, и в последующем наблюдении за ростом фибринового сгустка. Известно, что после свертывания крови *in vitro* наблюдается спонтанное сжатие сгустка крови. Этот процесс называется контракцией, или ретракцией сгустка. Поскольку движущей силой контракции сгустка крови являются тромбоциты, этот процесс можно использовать как тест для характеристики их количества и функционального состояния. Кроме тромбоцитов, процесс контракции обусловлен патологическими изменениями клеточного и молекулярного состава крови [97], следовательно, изучение контракции может дать

дополнительную информацию об интегральных изменениях гемокоагуляционного потенциала.

Тромбодинамика относится к новым методам исследования, позволяющий оценивать пространственно-временные характеристики свертывания крови различных блоков системы гемостаза, начиная с имитации повреждения эндотелия и заканчивая формированием фибринового сгустка [40, 47, 50].

Помимо этого, для контроля состояния плазменного гемостаза используется метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы). ТТД – новый глобальный коагуляционный тест, который чувствителен к состояниям гипо- и гиперкоагуляции [145]. Для проведения теста применяется диагностическая лабораторная система “Регистратор тромбодинамики Т-2” компании ГемаКор (Россия). Анализатор тромбодинамики с помощью фото- и видеофиксации в течение 30 минут регистрирует основные параметры роста фибринового сгустка: задержка роста сгустка ( $T_{lag}$ ), скорость роста сгустка ( $V$ ), начальная скорость ( $V_i$ ) и стационарная скорость роста сгустка ( $V_{st}$ ), а также размер сгустка через 30 мин ( $CS$ ). Определяют также плотность сгустка ( $D$ ) и время появления спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ) [144].

В ходе анализа первоначально проводится центрифугирование образца крови пациента для получения плазмы с пониженным содержанием тромбоцитов. Полученный образец помещается в специальную измерительную кювету анализатора. В эту же кювету вводится пластина, покрытая ТФ (активатор свертывания). Таким образом имитируется повреждение сосудистой стенки, когда кровь в естественных условиях контактирует с ТФ. Как только вставка-активатор оказывается в измерительной кювете, инициируется процесс свертывания, приводящий к постепенному формированию фибринового сгустка на поверхности пластины.

От других исследований ТТД отличается отсутствием перемешивания исследуемого образца плазмы с активатором свертывания, что представляется важным моментом, поскольку за счет этого можно визуализировать

пространственный рост фибринового сгустка, а, следовательно, наблюдать за процессом свертывания.

По сравнению со стандартной коагулограммой, исходно предназначенной для диагностики гипокоагуляции, склонности к кровотечениям и практически нечувствительной к гиперкоагуляции, исследование ТТД обладает равной чувствительностью к гипо- и гиперкоагуляционным состояниям [44].

В сравнении с ТЭГ тромбодинамика более чувствительна к процессам гиперкоагуляции. Основные известные недостатки ТЭГ - широкие диапазоны норм, на фоне которых не всегда видны патологические изменения, трудность в отдельной оценке роли плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Еще одно преимущество ТТД перед всеми другими методами исследования гемостаза – это моделирование локального запуска свертывания крови, что имитирует образование тромба в области поврежденной сосудистой стенки.

Все сказанное делает исследование тромбодинамики крайне привлекательным [111, 121]. Данный метод уже используется для диагностики гиперкоагуляционных состояний при многих заболеваниях: лимфома, лимфогранулематоз, гемолитическая анемия, острый лейкоз, сепсис, ТЭЛА, инфаркт миокарда, множественная миелома; у беременных [7, 20, 43].

При анализе ТТД ранее нами также были обнаружены отклонения, свидетельствующие об активации плазменного звена гемостаза у больных с НС на фоне ХГН: увеличение плотности сгустка (D), скорости образования сгустка (V) и размера сгустка (CS) через 30 мин после инициации коагуляции, особенно при снижении содержания альбумина. Кроме того, в нашей работе зарегистрировано укорочение времени Tlag и его связь с уровнем холестерина сыворотки крови, что не исключает возможного влияния гиперхолестеринемии на активацию гемостаза по внешнему пути через увеличение выработки ТФ [31].

Однако исследование тромбодинамики обладает и рядом недостатков, главный из которых вытекает из плюсов метода – это глобальное исследование, не дающее информации о состоянии отдельных звеньев системы гемостаза.

Результаты исследования ТТД не говорят о состоянии системы естественных антикоагулянтов, избытке или недостатке отдельных факторов свертывания, чувствительности факторов свертывания к антикоагулянтным системам, накоплении продуктов деградации фибрина, степени тромбинемии, активности фибринолитической системы крови.

Наконец, стоит напомнить тот факт, что при проведении ТТД применяется обедненная тромбоцитами плазма, что не позволяет оценить их вклад в процесс коагуляции.

Еще одним недостатком является локальный запуск свертывания на поверхности вставки-активатора в неподвижной плазме крови, в то время как *in vivo* процесс свертывания происходит в потоке крови, в условиях постоянного гемодинамического сдвига.

### **Заключение**

В заключение, следует отметить, что пациенты с ХГН и НС характеризуются повышенным риском тромбообразования, что в целом негативно влияет на прогноз заболевания. Своевременное выявление факторов риска и протромботического потенциала крови крайне важно у такого рода пациентов. Информация, полученная при использовании локальных тестов, часто не отражает реальную ситуацию и не позволяет учитывать различные факторы и этапы гемостаза. В то время как глобальные тесты позволяют оценить интегральный потенциал свертывающей системы крови к образованию сгустка. К настоящему времени значение глобальных тестов оценки системы гемостаза у больных с НС мало изучено. Интегральные тесты оценки гемостаза, в том числе ТТД могут стать альтернативой стандартным тестам для определения гиперкоагуляции у больных с НС.

Таким образом, обсуждаемая нами проблема нарушений гемостаза у пациентов с ХГН и наличием НС представляется крайне важной и неоднозначной как с точки зрения частоты возникновения тромбозов и кровотечений, так и с позиции факторов риска, способствующих развитию этим осложнений. У больных ХГН с НС недостаточно изучен вклад плазменных факторов, активации

тромбоцитов и процессов фибринолиза в развитие состояния гиперкоагуляции. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения существующих у этих больных коагуляционных нарушений. Кроме того, представляется целесообразным анализ информативности различных тестов оценки гемостаза в этой группе больных.

Освещаемые в обзоре литературы недостатки рутинных методов исследования гемостаза диктуют и обосновывают необходимость изучения возможностей и других тестов, оценивающих коагуляционные процессы, в частности плазменный гемостаз, которые могут стать как альтернативой, так и полезным дополнением к локальным лабораторным тестам, среди которых целесообразным представляется использование интегрального метода оценки плазменного гемостаза - ТТД.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Материал исследования**

В Университетской клинической больнице №3 «Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2020 по 2022 годы обследовано 152 больных ХГН, клинически протекающего преимущественно с протеинурией и НС (протеинурические формы ХГН). Данное исследование является когортным проспективным.

#### **2.1.1 Критерии включения/невключения и дизайн исследования**

В соответствии принципам этики Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), № протокола 30-20 от 21.10.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

##### **Критерии включения:**

1. Пациенты с активным течением ХГН: протеинурией более 1 г/сут, нефротическим или нефритическим синдромами;
2. Возраст пациента  $\geq 18$  лет;
3. Подписанное добровольное согласие на участие в исследовании.

##### **Критерии невключения:**

1. Отказ от участия в исследовании;
2. Воспалительные заболевания в активной фазе.

Дизайн исследования представлено на Рисунке 2.

Обследование пациентов на этапе включения в исследование проводилось по стандартной диагностической схеме, принятой в учреждении: сбор анамнеза и

жалоб, осмотр, запись электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях, забор крови для проведения биохимического и клинического анализа крови, коагулограммы. Для оценки нарушений гемостаза применяли рутинные лабораторные тесты – АЧТВ, ПТВ, МНО, уровень фибриногена, Д-димер и интегральный тест оценки гемостаза – тест тромбодинамики (ТТД). Также выполнялся общий тест мочи, определение суточной протеинурии.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

## 2.1.2 Клиническая характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом

Клиническая характеристика исследуемых 152 пациентов с ХГН представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Клиническая характеристика общей группы пациентов с ХГН

Показатели	Количество пациентов n=152
Пол: м/ж, n (%)	67 (44,08)/85 (55,92)
Возраст, годы, Med (25; 75)	42 [30,0; 55,0]
Давность ХГН, годы, Med (25; 75)	2,0 [1,0; 4,0]
Артериальная гипертензия, n (%)	98 (64,5)
Сахарный диабет, n (%)	10 (6,58)
ХСН, n (%)	27 (17,86)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Med (25; 75)	27,0 [23,2; 31,7]
Избыточная масса тела, n (%)	29 (19,08)
Ожирение, n (%)	35 (23,0)
Ожирение 1 ст (ИМТ 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	20 (13,16)
Ожирение 2 ст (ИМТ 35-39,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	11 (7,24)
Ожирение 3 ст (ИМТ > 40 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	4 (2,63)
Анемия, n (%)	39 (25,66)
Анемия легкой степени, n (%)	25 (16,44)
Анемия средней степени, n (%)	10 (6,6)
Анемия тяжелая, n (%)	4 (2,6)
Нефротический синдром, n (%)	96 (63,2)
<b>Стадии ХБП</b>	
C1, n (%)	55 (36,2)
C2, n (%)	37 (24,3)
C3, n (%)	39 (25,66)
C4, n (%)	17 (11,18)
C5 (додиализная), n (%)	4 (2,63)
Гиперхолестеринемия, n (%)	80 (52,66)
ЧСС, уд/мин, Med (25; 75)	75,0 [70,0; 80,0]
АД сист, мм рт.ст., Med (25; 75)	130,0 [120,0; 140,0]
АД диаст, мм рт.ст., Med (25; 75)	80,0 [75,0; 90,0]
Морфологическая верификация диагноза, n (%)	104 (68,42)
Примечание: ХГН – хронический гломерулонефрит, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС- частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление. В таблице представлена медиана показателей, в скобках – 1-й и 3-й квартили	

В исследование вошли 67 (44,08%) мужчин и 85 (55,92%) – женщин, медиана возраста [интерквартильный размах] составила 42 [30,0; 55,0] года. Артериальная гипертензия (АГ) выявлялась у 98 (64,5%) больных, СД - 10 (6,58%), ожирение – 35 (23,0%), анемия - 39 (25,66%), гиперхолестеринемия – 80 (52,66%), НС имели более половины обследуемых - 83 (54,61%). Медиана длительности ХГН в общей группе составила 2,0 [1,0; 4,0] года. Нефробиопсия проведена 104 (68,42%) больным. У 25 (16,78%) верифицирована мембранозная нефропатия (МН), 11 (7,38%) – болезнь минимальных изменений (БМИ), 31 (20,81%) – фокальный сегментарный гломерулярный склероз (ФСГС), 19 (12,75%) пациентов – идиопатический иммунокомплексный мембранопролиферативный ГН. У 18 (12,08%) больных выявлена IgA нефропатия. Биопсия почки не выполнялась 48 (31,58%) пациентам в связи с наличием противопоказаний, диагноз ХГН был установлен на основании клинической картины заболевания без морфологической верификации (Таблица 4). В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц – (10 женщин и 10 мужчин) от 20 до 41 года (в среднем 31 [28-37] лет) без протеинурии, с нормальным уровнем артериального давления (АД) и сохранной функцией почек.

Таблица 4 – Морфологический вариант поражения почек у пациентов с ХГН

Морфологический вариант	Количество пациентов n =152
Болезнь минимальных изменений, n (%)	11 (7,38)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз, n (%)	31 (20,81)
Мембранозная нефропатия, n (%)	25 (16,78)
IgA нефропатия, n (%)	18 (12,08)
Мембранопролиферативный гломерулонефрит, n (%)	19 (12,75)
Не верифицированный, n (%)	48 (31,58)

### 2.1.3 Особенности медикаментозной терапии пациентов с хроническим гломерулонефритом

В Таблице 5 представлены основные группы лекарственных препаратов, которые использовались для лечения пациентов с ХГН. Более, чем у половины

пациентов были назначены глюкокортикостероиды (ГКС), блокаторы РААС принимали 63,2% пациентов, антикоагулянты - 38,8%. Цитостатики (ингибиторы кальциневрина, микофенолата мофетил, циклофосфамид, азатиоприн) получали 17,1% пациентов. Более трети пациентов принимали статины (38,8%).

Таблица 5 - Особенности лекарственной терапии пациентов с ХГН

Лекарственные группы	Количество пациентов n=152
ГКС, n (%)	92 (60,53)
Цитостатики, n (%)	26 (17,10)
Ингибиторы АПФ, n (%)	40 (26,32)
АРА II, n (%)	56 (36,84)
Блокаторы Са каналов, n (%)	50 (32,89)
Бета-блокаторы, n (%)	48 (31,58)
Статины, n (%)	59 (38,82)
Диуретики, n (%)	67 (44,08)
Антикоагулянты, n (%)	59 (38,82)
Примечание: ГКС - глюкокортикостероиды, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину	

Профилактическую антикоагулянтную терапию на момент исследования получали 59 больных с ХГН: преимущественно (n=46) больные с НС, 13 больных – без НС. У 56 (58,3%) из 96 больных с НС и у 25 (45%) из 56 больных без НС регистрировалась гиперкоагуляция по ТТД.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинические исследования

Клинический этап исследования предусматривал: сбор жалоб и анамнеза, демографических данных - возраст, пол, объективные данные: измерение уровня АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценка выраженности отечного синдрома, измерение веса, расчет индекса массы тела [(ИМТ) = масса тела (кг)/ рост в метрах<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>)], оценка длительности НС, уточнение морфологического варианта

ХГН, терапия диуретиками, тромбозы в анамнезе, нарушение функции почек, проводимая лекарственная терапия.

### 2.2.2 Лабораторные методы исследования

Из рутинных лабораторных параметров оценивали показатели общего анализа крови (ОАК), общего анализа мочи (ОАМ), уровни альбумина, креатинина сыворотки, рСКФ по формуле СКД-ЕРІ, уровни холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, липидный спектр, суточной протеинурии количественным методом, показатели коагулограммы (фибриноген, АЧТВ и ПТВ, протромбиновый индекс [ПТИ], Д-димер, МНО).

Уровень креатинина определяли методом колориметрии, основанного на реакции Яффе. Референсные значения креатинина сыворотки/плазмы для здоровых людей были в пределах следующих границ: женский пол (53–97 мкмоль/л); мужской пол (61–115 мкмоль/л).

Расчет СКФ (рСКФ) проводился для оценки функционального состояния почек при использовании формулы СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (2009 г., модификация 2011 г.). Нормальным считается уровень СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: СКФ =  $144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9) - 0,412$  (для мужчин с уровнем SCr  $\leq 0,9$  мг/100 мл), СКФ =  $144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9) - 1,210$  (для мужчин с уровнем SCr  $> 0,9$  мг/100 мл), СКФ =  $144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7) - 0,328$  (для женщин с уровнем SCr  $\leq 0,7$  мг/100 мл), СКФ =  $144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7) - 1,210$  (для женщин с уровнем SCr  $> 0,7$  мг/100 мл).

Д-димер определялся иммунотурбидиметрическим методом на планшетном ридере «Униплан» фирмы «ПИКОН» (Россия). Референсные значения составили от 0 до 0,5 мкг/мл (или 500 нг/мл или 500 мкг/л).

**Рутинные тесты оценки гемостаза** (МНО, АЧТВ, ПТВ, фибриноген) выполнялся на автоматическом коагулометре СА-660 Sysmex (Япония).

*Активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ).* Время свертывания плазмы крови оценивали при стандартизированной активации

контактного пути с использованием эллаговой кислоты и фосфолипидов (кефалин) в присутствии ионов кальция. Использовались реагенты: АПТВ-Эл-реагент, кальция хлорид (Технология стандарт). Референсный интервал для АЧТВ согласно данной методики составляет 22-32 с [1].

Результаты оценки АЧТВ представлены в виде отношения АЧТВ (R-АЧТВ), которое рассчитывали по формуле:  $R = \text{АЧТВ пациента} / \text{АЧТВ нормальной плазмы}$ . Нормой отношения считали 0,75-1,25.

*Определение протромбинового времени (ПТВ)* выполнялось при помощи реагента ThromborelS (человеческий тромбопластин, содержащий кальций) по методу Квика. При использовании данной тест-системы норма ПТВ составляет 9,4 - 12,5 секунд.

*Определение протромбинового индекса (ПТИ)* проводилось при помощи реагента ThromborelS (человеческий тромбопластин, содержащий кальций) по методу Квика. Референсное значение ПТИ для данной тест-системы составляет >60%. Этот же реагент использовался для определения *международного нормализованного отношения (МНО)*, норма которого у здорового человека приближается к единице. Для активации процесса коагуляции плазму инкубируют с оптимальным количеством тромбопластина и кальция, затем измеряют формирование сгустка фибрина [23].

*Фибриноген* – референсные значения составляют 2-4 г/л.

**Дополнительные тесты оценки плазменного гемостаза.** Исследование активности *антитромбина (АТ) III* и *протеина С* в плазме крови были определены хромогенным методом с помощью наборов для клинических исследований ООО фирмы «Технология Стандарт» г.Барнаул Россия «Хромо Тех-Антитромбин» и «Хромо Тех-Протеин С» на автоматическом коагулометре «TechnologySolution 190» Китай. Референтные значения активности АТ III составляют - 70-140%, протеина С - 70-140%.

Концентрация *фактора X (нг/мл)* в сыворотке крови больных определяли с помощью сэндвич-метода иммуноферментного анализа, набор для научных

исследований фирмы «Cloud-CloneCorp.» США на планшетном иммуноферментном анализаторе Humareader HS, Германия.

Для определения референсных значений проведено исследование в группе здоровых лиц.

В основе метода иммуноферментного анализа лежит принцип сорбции специфичных к определяемым сывороточным маркерам моноклональных антител. Находящиеся в стандартах и контроле, а также в образцах, внесенных в ячейки планшета, определяемые сывороточные маркеры, соединяются с антителами, сорбированными в ячейках. На следующем этапе анализа в ячейки добавляется смесь конъюгата антител к антителам кролика, меченых ферментом (пероксидаза хрена).

Образовавшиеся иммунные комплексы (антиген-антитело) связываются с добавленным конъюгатом. В последующем проходит период инкубации и промывки, и тогда связавшийся конъюгат вступает в реакцию с субстратным раствором. После добавления раствора кислоты происходит прекращение ферментной реакции. Спектрофотометрически при 450 нм определяется степень интенсивности желтого окрашивания. Полученное значение оптической плотности находится в обратной пропорциональной зависимости от концентрации исследуемого маркера в образце.

*Определение времени XII-а зависимогo фибринолиза (фибринолитической активности плазмы крови человека).*

Принцип действия. Тест основан на измерении времени полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови при осаждении в кислой среде и содержащей факторы свертывания крови и фибринолиза. Из плазмы крови выделяют эуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген, факторы свертывания и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении к этой фракции кальция хлористого образуется сгусток фибрина, который затем лизируется плазмином. Реакция активируется фактором XIIa. Время от момента образования сгустка до его растворения выражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови [35].

Нормальный диапазон полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученный при определении XIIIa-зависимого фибринолиза у не менее 100 здоровых доноров, составляет 5 - 12 мин и указан в паспорте для каждой серии набора.

***Тест тромбодинамики (интегральный метод определения плазменного гемостаза)***

*Тест тромбодинамики (ТТД)* - метод динамической тромбофотометрии. Это метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания после контакта образца со вставкой-активатором (покрытой липидами и белком - ТФ).

С целью определения показателей ТТД использовалась диагностическая лабораторная система «Регистратор тромбодинамики Т-2»: данная система применяется для диагностики нарушений свертывания крови путем исследования в гетерогенной системе *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови - ТД компании ГемаКор (Россия).

ТТД относится к новым методам исследования, позволяющий оценивать пространственно-временные характеристики свертывания крови различных блоков системы гемостаза начиная с имитации повреждения эндотелия и заканчивая формированием фибринового сгустка [47, 50, 144, 145].

*Описание метода:* инициируется процесс локализованным активатором свертывания в условиях, которые приближены к физиологическим. Для проведения исследования ТТД образцы плазмы крови помещаются в каналы измерительной кюветы. В последующем в каналы кюветы вводится вставка-активатор, на торце вставки-активатора иммобилизован активатор свертывания – ТФ. При соприкосновении плазмы крови с активатором запускается процесс свертывания, от иммобилизованного ТФ начинает расти фибриновый сгусток. Процесс самого возникновения, а в последующем - роста фибринового сгустка регистрируется в режиме последовательной фотосъемки с помощью цифровой фотокамеры методом темного поля.

Полученные фотоизображения фиксируют изменение размера, формы и плотности фибринового сгустка на протяжении времени (Рисунок 3).

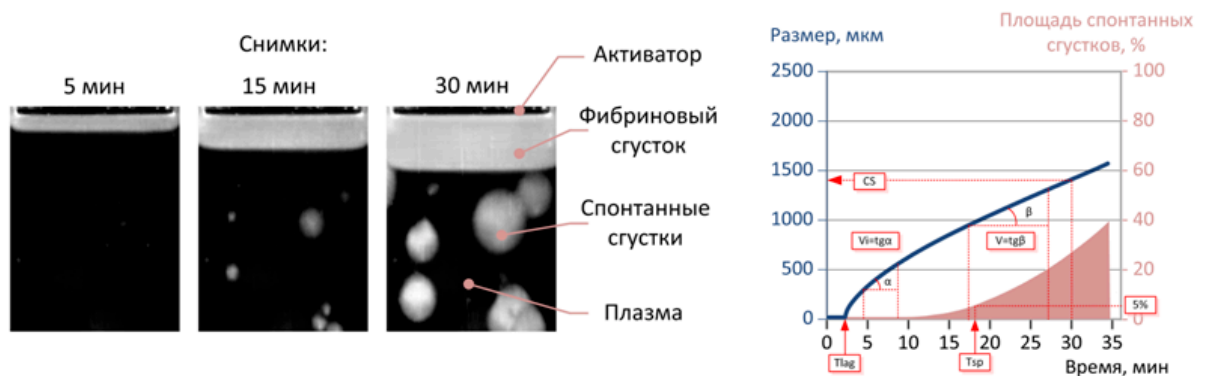


Рисунок 3 - Тромбодинамический тест: изображения растущего фибринового сгустка, спонтанных сгустков и кривая размера сгустка в зависимости от времени (рисунок заимствован из источника [36])

Численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка:

$T_{lag}$  (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания, зависит от состояния факторов внешнего пути свертывания. Укорочение показателя говорит о гиперкоагуляции, удлинение – о гипокоагуляции;

$V_i$  (мкм/мин) - дополнительный параметр, отражающий начальную скорость роста сгустка. Увеличение показателя говорит о гиперкоагуляции, уменьшение – о гипокоагуляции;

$V$  (мкм/мин) – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста. Увеличение показателя говорит о гиперкоагуляции, уменьшение – о гипокоагуляции;

$V_{st}$  (мкм/мин) – стационарная скорость роста сгустка, это дополнительный параметр, отражающий среднюю скорость роста сгустка, рассчитанный на интервале 15-25 минут после начала роста сгустка. В случае полного отсутствия спонтанных сгустков параметры  $V_{st}$  и  $V$  совпадают. Увеличение показателя говорит о гиперкоагуляции, уменьшение – о гипокоагуляции;

CS (мкм) – размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта плазмы со вставкой-активатором. Является общей интегральной характеристикой работы плазменного звена свертывания. Увеличение этого параметра свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции;

D (усл. ед.) – плотность сгустка. Измеряется как оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком. Показатель пропорционален плотности фибриновой сети. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью XIII фактора свертывания. Увеличение показателя говорит о повышенной концентрации фибриногена и свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции;

$T_{sp}$  – время появления спонтанных сгустков [49]. Увеличение этого параметра свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции.

Для дальнейшего анализа больные ХГН были разделены на группы с НС и без НС, и далее - на подгруппы: получающие и не получающие антикоагулянтную терапию на момент исследования (Рисунок 4).

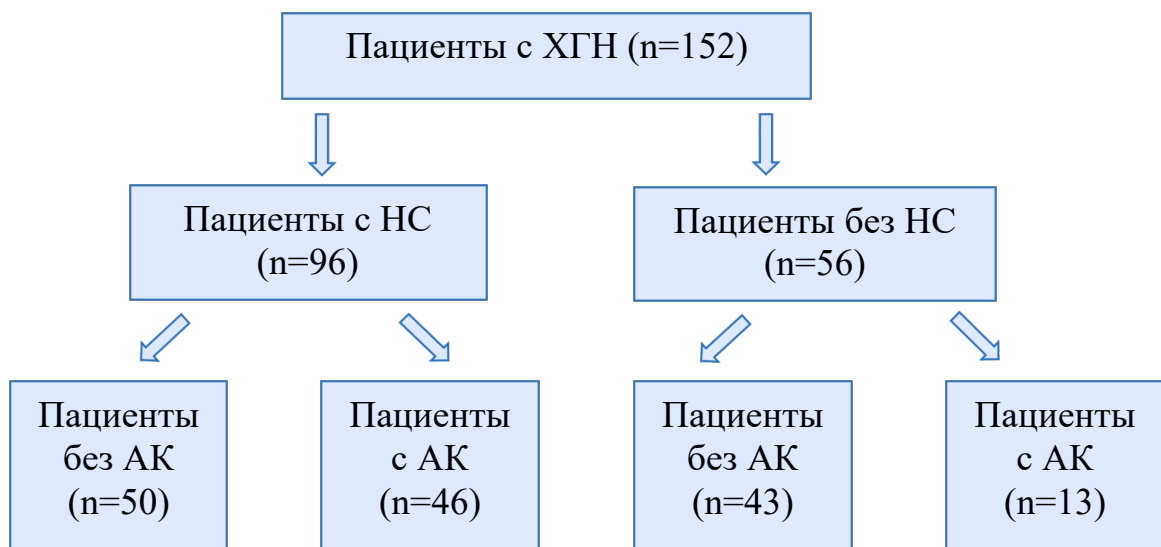


Рисунок 4 - Разделение пациентов с ХГН

Показатели глобальных тестов гемостаза оценивали в зависимости от наличия и тяжести НС, функции почек, сопоставляли с данными рутинных тестов оценки гемостаза (числом тромбоцитов, показателями АЧТВ, ПТВ, ПТИ, МНО, Д-

димера), с уровнями суточной протеинурии, альбумина, креатинина, холестерина, фибриногена сыворотки, pСКФ по формуле СКД-EPI.

### **2.3 Статистические методы обработки материала**

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью IBM SPSS Statistics v. 23. Оценена медиана и интерквартильный размах. Применяли непараметрические методы статистического анализа, метод Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена (rs), учитывая неправильное распределение параметров. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями - непараметрический метод ранговой корреляции.

Для определения наиболее значимых факторов, влияющих на вероятность развития тромботических событий, выполнен логистический регрессионный анализ и применен метод дискриминантного анализа. Клинические факторы, вошедшие в заключительный дискриминантный анализ, определялись исходя из наличия статистически значимых связей с тромбозом, выявленных в ходе сравнения двух групп (с тромбозами и без тромбозов) по методу Манна-Уитни. При оценке зависимости факта тромбоза от значения дискриминантной модели с помощью Receiver Operating Characteristic (ROC)-анализа была получена характеристическая кривая с оценкой площади под кривой. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия, либо отсутствия нефротического синдрома

На первом этапе исследования охарактеризованы две группы больных ХГН в зависимости от наличия/ отсутствия НС (Таблица 6).

Таблица 6 - Клиническая характеристика общей группы пациентов с ХГН с наличием и отсутствием нефротического синдрома

Показатели	Пациенты без НС n = 56	Пациенты с НС n = 96	p
Мужчины, n (%)	25 (44,64)	46 (47,91)	0,38
Женщины, n (%)	31 (55,35)	50 (52,08)	
Возраст, годы, Med (25; 75)	41,5 [30,0; 55,0]	43,0 [29,5; 55,0]	0,65
Длительность ХГН, годы, Med (25;75)	2,0 [1,0; 4,0]	1,0 [1,0; 3,0]	0,22
АГ, n (%)	28 (50,00)	70 (72,91)	0,14
СД, n (%)	3 (5,35)	7 (7,29)	0,89
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Med (25; 75)	26,9 [22,9;31,7]	27,5 [23,2;32,4]	0,35
Избыточная масса тела, n (%)	12 (21,42)	17 (17,70)	0,35
Ожирение, n (%)	10 (17,85)	25 (26,04)	0,15
Ожирение 1 ст (ИМТ = 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	5 (8,92)	15 (15,62)	0,47
Ожирение 2 ст (ИМТ = 35-39,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	3 (5,35)	8 (8,33)	0,73
Ожирение 3 ст (ИМТ > 40 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	2 (3,57)	2 (2,08)	0,43
Анемия, n (%)	7 (12,50)	26 (27,08)	0,02
Тромбозы/тромбоэмболии, n (%)	1 (1,78)	13 (13,54)	0,05
Хроническая болезнь почек			
С1, n (%)	23 (41,07)	32 (33,33)	0,93
С2, n (%)	9 (16,07)	28 (29,16)	
С3, n (%)	18 (32,14)	21 (21,87)	
С4, n (%)	4 (7,14)	13 (13,54)	
С5 (додиализная), n (%)	2 (3,57)	2 (2,08)	
Гиперхолестеринемия, n (%)	23 (41,07)	54 (56,25)	0,53
Гиперкоагуляция по ТТД, n (%)	23 (41,07)	53 (55,20)	0,10
Спонтанные сгустки, n (%)	10 (17,85)	34 (35,41)	0,03
САД, мм рт.ст., Med (25; 75)	125,0 [120,0;140,0]	130,0 [120,0;145,0]	0,19
ДАД, мм рт.ст., Med (25; 75)	80,0 [76,0; 90,0]	80,0 [75,0; 90,0]	0,62

Как свидетельствуют результаты, представленные в Таблице 6, анализируемые группы пациентов значимо не различались по возрасту, ИМТ, частоте АГ, СД, ожирения, гиперхолестеринемии, уровням систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). В то же время у пациентов с наличием НС значимо чаще наблюдались спонтанные сгустки по ТТД (35,4% против 17,9%;  $p = 0,03$ ), тромбоэмболические события (13,5% против 1,8%;  $p = 0,05$ ) и анемия (29,2% против 12,5%;  $p = 0,02$ ) по сравнению с пациентами без НС. Далее проведен сравнительный анализ уровня лабораторных показателей в зависимости от наличия, либо отсутствия НС (Таблица 7).

Таблица 7 - Лабораторные показатели у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием нефротического синдрома

Показатели	Пациенты без НС n = 56	Пациенты с НС n = 96	p
Эритроциты $\times 10^{12}/л$ , Med (25; 75)	4,5 [4,1; 4,9]	4,2 [3,7; 4,6]	0,0035
Гемоглобин, г/л, Med (25; 75)	132,0 [118,7; 147,2]	121,0 [105,0; 132,5]	0,0006
Гематокрит, %, Med (25; 75)	39,7 [35,8; 43,0]	36,0 [31,1; 40,1]	0,0009
Тромбоциты $\times 10^9/л$ , Med (25; 75)	289,0 [240,0; 335,0]	299,5 [251,8; 392,2]	0,116
Креатинин, мкмоль/л, Med (25; 75)	105,0 [77,0; 165,0]	103,0 [81,5; 149,0]	0,709
Глюкоза, ммоль/л, Med (25; 75)	4,8 [4,5; 5,4]	4,9 [4,4; 5,2]	0,905
Общий ХС, ммоль/л, Med (25; 75)	6,3 [5,2; 7,5]	8,7 [6,9; 10,7]	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л, Med (25; 75)	3,8 [2,8; 5,4]	5,3 [3,8; 7,2]	0,034
ХС ЛПВП, ммоль/л, Med (25; 75)	1,4 [1,0; 1,9]	1,5 [1,0; 2,1]	0,652
ХС ЛПОНП, ммоль/л, Med (25; 75)	0,9 [0,7; 1,2]	1,0 [0,7; 1,3]	0,333
Триглицериды, ммоль/л, Med(25;75)	2,0 [1,5; 3,0]	2,2 [1,6; 3,1]	0,462
Общий белок, г/л, Med (25; 75)	62,5 [55,7; 68,2]	46,0 [40,2; 50,0]	<0,0001
Альбумин, г/л, Med (25; 75)	35,4 [32,1; 38,5]	22,7 [17,8; 26,5]	<0,0001
Калий, ммоль/л, Med (25; 75)	4,8 [4,5; 5,1]	4,6 [4,3; 5,0]	0,097
Натрий, ммоль/л, Med (25; 75)	143,0 [141,1; 144,7]	142,0 [140,4; 145,0]	0,499
АЧТВ, сек, Med (25; 75)	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	0,127
МНО, ед, Med (25; 75)	0,9 [0,9; 1,0]	0,9 [0,9; 1,0]	0,728
ПТВ, сек, Med (25; 75)	10,6 [10,1; 11,2]	10,7 [10,2; 11,5]	0,480
ПТИ, %, Med (25; 75)	105,0 [98,0; 114,5]	104,0 [93,0; 117,0]	0,767
Суточная протеинурия, г/л, Med (25; 75)	1,6 [0,7; 4,0]	5,8 [4,0; 8,0]	<0,0001
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин, Med (25; 75)	66,9 [50,8; 89,8]	98,1 [70,4; 126,6]	0,418
рСКФ <sub>СКДЕР1</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Med (25; 75)	66,1 [52,5; 97,2]	64,0 [33,0; 86,3]	0,343
Пациенты с альбумином сыворотки менее 25 г/л, n (%)	0 (0,00)	51 (53,12)	-

Пациенты с наличием НС закономерно характеризовались достоверно более низкими уровнями эритроцитов ( $4,2 \times 10^{12}/л$  против  $4,5 \times 10^{12}/л$ ;  $p = 0,0035$ ), гемоглобина (121,0 против 132,0 г/л;  $p = 0,0006$ ), гематокрита (36,0% против 39,7%;  $p = 0,0009$ ) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без НС. Наряду с этим отмечались значимо более высокие уровни общего холестерина (ХС) - 8,7 ммоль/л;  $p < 0,0001$ , ХС ЛПНП (5,3 ммоль/л;  $p = 0,034$ ) и суточной протеинурии (5,8 г/л;  $p < 0,0001$ ) у пациентов с наличием НС по сравнению с таковыми показателями у пациентов без НС (6,3 ммоль/л, 3,8 ммоль/л и 1,6 г/л соответственно).

Количество пациентов с уровнем альбумина  $< 25$  г/л при наличии НС составляло 53,12%.

Анализ морфологических форм поражения почек продемонстрировал (Таблица 8) большую частоту болезни минимальных изменений (БМИ), ФСГС и МН у пациентов с НС по сравнению с пациентами без НС ( $p = 0,0051$ ).

Таблица 8 - Морфологическая форма поражения почек у пациентов с ХГН

Морфологическая форма	Пациенты без НС n = 56	Пациенты с НС n = 96	p
Болезнь минимальных изменений, n (%)	этап достижения ремиссии 3 (5,35)	8 (8,33)	0,0051
Фокально-сегментарный гломерулосклероз, n (%)	4 (7,14)	27 (28,12)	
Мембранозная нефропатия, n (%)	5 (8,92)	21 (21,87)	
IgA нефропатия, n (%)	12 (21,42)	6 (6,25)	
Мембранопролиферативный гломерулонефрит, n (%)	9 (16,07)	10 (10,41)	
Не верифицированный, n (%)	23 (41,07)	24 (25,00)	

При анализе медикаментозной терапии (Таблица 9) выявлено более частое использование ГКС ( $p = 0,001$ ), диуретиков ( $p = 0,001$ ) и антикоагулянтов ( $p < 0,003$ ) в группе пациентов с НС.

Таблица 9 - Особенности лекарственной терапии пациентов с ХГН с наличием и отсутствием нефротического синдрома

Лекарственные группы	Пациенты без НС n =56	Пациенты с НС n =96	p
ГКС, n (%)	23 (41,07)	68 (70,83)	0,001
Цитостатики, n (%)	10 (17,85)	16 (16,66)	0,997
Ингибиторы АПФ, n (%)	13 (23,21)	27 (28,12)	0,508
Антагонисты АРА II, n (%)	21 (37,50)	33 (34,37)	0,122
Блокаторы Са каналов, n (%)	16 (28,57)	34 (35,41)	0,916
Бета-блокаторы, n (%)	16 (28,57)	32 (33,33)	0,543
Статины, n (%)	19 (33,92)	39 (40,62)	0,793
Диуретики, n (%)	13 (23,21)	53 (55,20)	0,001
Антикоагулянты, n (%)	13 (23,21)	46 (47,91)	0,003

### 3.2 Характеристика показателей плазменного гемостаза у пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия/отсутствия нефротического синдрома

Для показателей гемостаза у больных с наличием и отсутствием НС также были получены достоверные различия: уровни Д-димера (1,46 мкг/мл;  $p = 0,002$ ) и фибриногена (5,3 г/л;  $p < 0,001$ ) были выше, а активность АТ III (123,5%;  $p = 0,007$ ) ниже в группе пациентов с НС по сравнению с аналогичными показателями пациентов без НС (0,61 мкг/мл, 4,0 г/л и 143,0% соответственно). Активность протеина С, концентрация фактора X в плазме крови и время фибринолиза значимо не различались в группах с НС и без НС (Таблица 10, Рисунки 5-7).

Таблица 10 - Показатели гемостаза у пациентов с ХГН в зависимости от наличия нефротического синдрома (Med (25; 75))

Показатели в плазме крови	Пациенты без НС n =56	Пациенты с НС n =96	p
Д-димер, мкг/мл	0,61 [0,4; 1,2]	1,46 [0,8; 2,7]	0,002
Фибриноген, г/л	4,0 [3,0; 5,2]	5,3 [4,2; 6,8]	<0,001
Антитромбин III, %	143,0 [125,0; 160,0]	123,5 [110,2; 140,7]	0,007
Протеин С, %	160,0 [90,0; 207,0]	142,0 [112,50; 194,3]	0,802
Фактор X, нг/мл	10,9 [9,5; 13,3]	9,1 [6,8; 10,8]	0,095
Фибринолиз, минуты	9,8 [5,4; 18,0]	19,4 [9,4; 26,5]	0,218

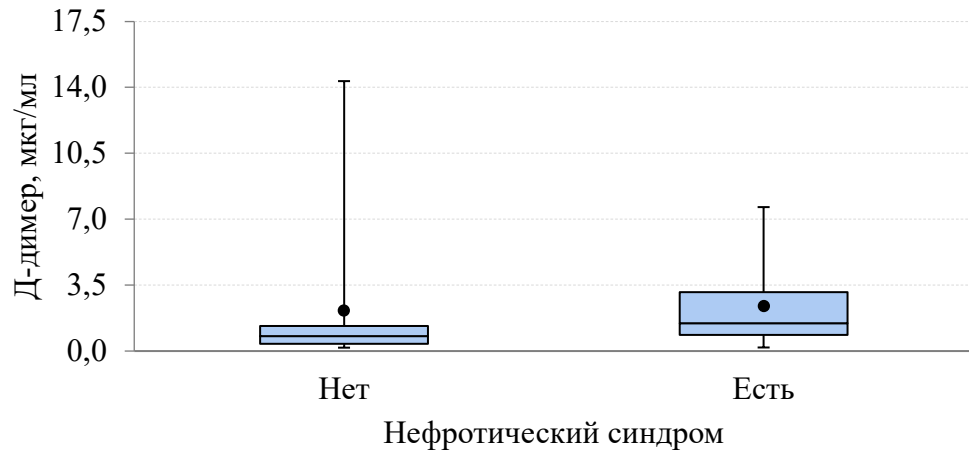


Рисунок 5 - Уровень Д-димера (мкг/мл) у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием НС,  $p = 0,002$

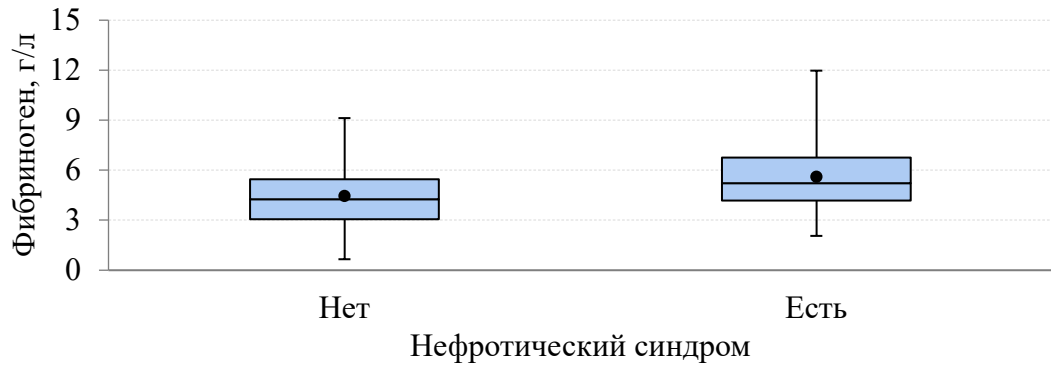


Рисунок 6 - Уровень фибриногена (г/л) у пациентов с ХГНс наличием и отсутствием НС,  $p < 0,001$

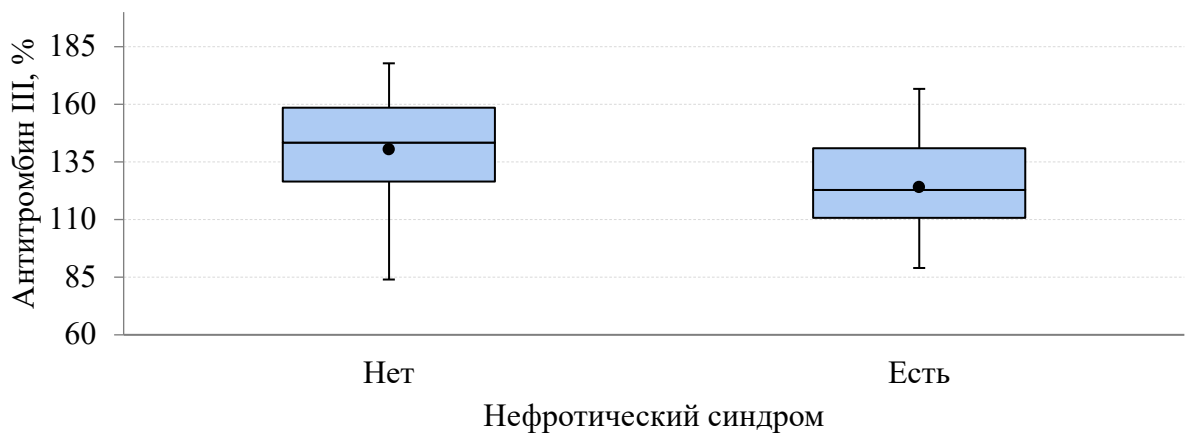


Рисунок 7 - Уровень АТ III (%) у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием НС,  $p = 0,007$

С целью анализа особенностей плазменного гемостаза было проведено сравнение параметров ТТД (Таблица 11, Рисунки 8-9), продемонстрировавшее достоверное уменьшение  $T_{lag}$  ( $p = 0,038$ ), увеличение  $D$  ( $p = 0,018$ ) и большее количество пациентов с наличием спонтанных сгустков по ТТД ( $p = 0,033$ ) в группе больных с НС по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без НС.

Таблица 11 - Показатели ТТД у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием нефротического синдрома (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты без НС n =56	Пациенты с НС n =96	p
$T_{lag}$ , мин	0,90 [0,80; 1,00]	0,80 [0,80; 1,00]	0,038
$V_i$ , мкм/мин	53,65 [47,6; 58,7]	55,25 [50,3; 59,7]	0,141
$V_s$ , мкм/мин	27,4 [25,1; 30,88]	27,50 [24,6; 32,5]	0,637
$V$ , мкм/мин	28,0 [25,4; 31,70]	27,7 [24,45; 32,55]	0,976
$D$ , усл.ед.	25248,0 [23704,3; 29496,2]	28049,0 [23645,7; 31279,7]	0,018
$T_{sp}$ , мин	22,7 [16,65; 25,25]	23,1 [16,37; 26,025]	0,684
$CS$ , мкм	1141,5 [1030,1; 1263,7]	1152,0 [1032,5; 1327,5]	0,261
Количество пациентов с наличием спонтанных сгустков, n (%)	10 (17,85)	34 (35,41)	0,033

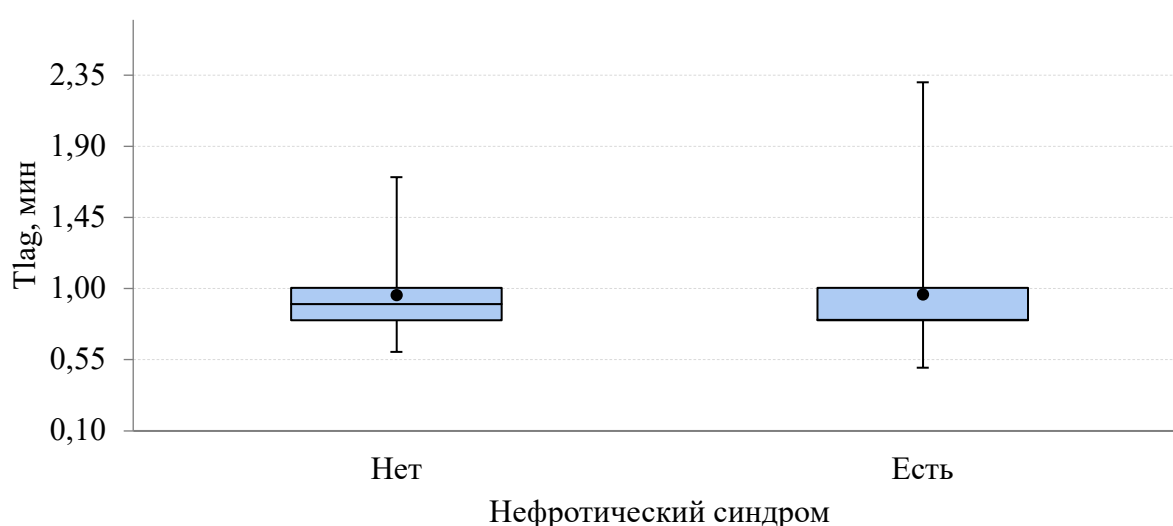


Рисунок 8 - Уровень  $T_{lag}$  (мин) у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием НС,  $p = 0,038$

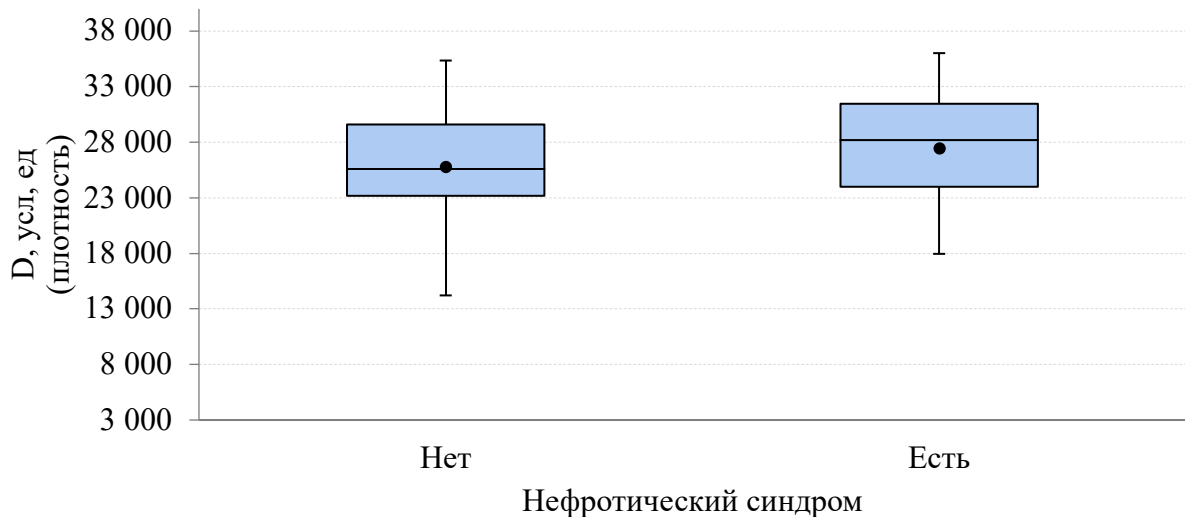


Рисунок 9 - Уровень D ( усл.ед) у пациентов с ХГНс наличием и отсутствием НС,  $p = 0,018$

Выявленные нами корреляционные связи между ИМТ и параметрами ТТД подтверждают известную закономерность риска развития гиперкоагуляции на фоне ожирения: фибриноген с ИМТ ( $r = 0,26, p < 0,01$ ), Ttag с ИМТ ( $r = - 0,20, p < 0,05$ ) и плотность сгустка (D) с ИМТ( $r = 0,22, p < 0,05$ ).

### 3.3 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови

Поскольку гипоальбуминемия является определяющим фактором в развитии гиперкоагуляции у больных с НС, пациенты были разделены по уровню альбумина на две группы: с альбумином сыворотки более 25 г/л и менее 25 г/л.

В Таблице 12 представлена сравнительная клиническая характеристика пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови. Отмечалась четкая тенденция ( $p = 0,052$ ) к большему проценту пациентов с наличием гиперкоагуляции по ТТД в группе с уровнем альбумина сыворотки крови  $< 25$  г/л по сравнению с пациентами с уровнем альбумина сыворотки  $>25$  г/л.

Таблица 12 - Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови

Показатели	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки < 25 г/л n=51	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки >25 г/л n=101	p
Мужчины, n (%)	26 (50,98)	45 (44,55)	0,764
Женщины, n (%)	26 (50,98)	55 (54,45)	
Возраст, годы, Med (25; 75)	43,0 [31,0; 56,0]	43,5 [32,2;55,7]	0,916
Давность ХГН, годы, Med (25; 75)	1,50 [1,0; 3,0]	2,00 [1,00; 4,00]	0,454
АГ, n (%)	29 (59,18)	69 (68,31)	0,153
СД, n (%)	4 (7,84)	6 (5,94)	0,794
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Med (25; 75)	27,5 [23,3; 32,0]	27,3 [22,9; 31,8]	0,881
Анемия, n (%)	13 (25,49)	20 (19,80)	0,659
Анемия легкой степени, n (%)	6 (11,76)	15 (14,85)	0,222
Анемия средней степени, n (%)	5 (9,80)	3 (2,97)	
Анемия тяжелая, n (%)	2 (3,92)	2 (1,98)	
Тромбозы/тромбоэмболии в анамнезе, n (%)	9 (17,65)	5 (4,95)	0,011
Стадии ХБП			
С1, n (%)	19 (37,25)	36 (35,64)	0,2564
С2, n (%)	12 (23,52)	25 (24,75)	
С3, n (%)	12 (23,52)	27 (26,73)	
С4, n (%)	8 (15,70)	9 (8,91)	
С5 (додиализная), n (%)	0 (0,00)	4 (3,96)	
Гиперхолестеринемия, n (%)	27 (54,00)	50 (49,50)	0,859
Гиперкоагуляция, n (%)	33 (64,71)	43 (42,57)	0,050
САД, мм рт.ст., Med (25; 75)	125,0 [120,0; 143,0]	130,0 [120,0;140,0]	0,182
ДАД, мм рт.ст., Med (25; 75)	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	0,063

Далее были прослежены изменения в лабораторных показателях у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови (Таблица 13). Продемонстрировано, что пациенты с уровнем альбумина сыворотки крови < 25 г/л имели значимо больший уровень тромбоцитов ( $322,00 \times 10^9/\text{л}$  против  $283,00 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,0053$ ) общего ХС (10,37 ммоль/л против 6,66 ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ХС ЛПНП (6,65 ммоль/л против 4,05 ммоль/л,  $p = 0,0007$ ), суточную протеинурию (6,00 г/л против 3,02 г/л,  $p < 0,0001$ ) и закономерно достоверно меньший уровень общего белка (42,00 г/л против 57,50 г/л,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с группой пациентов с уровнем альбумина сыворотки > 25 г/л.

Таблица 13 - Лабораторные показатели у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки < 25 г/л n=51	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки >25 г/л n=101	p
Эритроциты×10 <sup>12</sup> /л	4,25 [3,75; 4,60]	4,35 [3,94; 4,79]	0,2848
Гемоглобин, г/л	121,00 [110,50;132,50]	128,50 [112,00;142,00]	0,0985
Гематокрит, %	37,00 [33,45; 40,08]	38,80 [33,00; 42,00]	0,2395
Тромбоциты×10 <sup>9</sup> /л	322,00 [267,50;403,50]	283,00 [240,00;338,00]	0,0053
Креатинин, мкмоль/л	103,00 [73,00; 147,00]	108,00 [83,10; 166,00]	0,4776
Глюкоза, ммоль/л	4,90 [4,45; 5,18]	4,82 [4,48; 5,30]	0,9902
Общий ХС, ммоль/л	10,37 [7,60; 12,44]	6,66 [5,33; 7,92]	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,65 [4,50; 7,91]	4,05 [3,30; 5,40]	0,0007
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,71 [0,96; 2,27]	1,33 [1,02; 1,84]	0,1823
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,97 [0,84; 1,30]	0,98 [0,66; 1,32]	0,3689
Триглицериды, ммоль/л	2,26 [1,79; 3,08]	2,10 [1,51; 3,13]	0,2104
Общий белок, г/л	42,00 [39,00; 45,40]	57,50 [51,00; 64,78]	<0,0001
Альбумин, г/л	18,40 [16,55; 21,05]	32,15 [28,58; 37,70]	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,60 [4,30; 4,90]	4,80 [4,40; 5,20]	0,0385
Натрий, ммоль/л	141,30 [139,02;144,75]	143,00 [141,40;145,00]	0,0341
Суточная протеинурия, г/л	6,00 [4,57; 10,36]	3,02 [1,27; 5,50]	<0,0001
Количество пациентов со снижением рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	19 (37,25)	36 (35,64)	0,5895
Количество пациентов со снижением рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	13 (25,49)	21 (20,79)	0,8853
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин	71,68 [35,48; 82,08]	97,46 [60,44; 136,85]	0,1779
рСКФ <sub>СКДЕР1</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,50 [43,50; 92,50]	61,78 [41,37; 87,90]	0,4116

Отдельно проведен анализ параметров гемостаза в изучаемых подгруппах пациентов (Таблица 14, Рисунки 10-13). Установлено, что в подгруппе пациентов с ХГН с уровнем альбумина сыворотки крови < 25 г/л, несмотря на отсутствие значимых различий в уровнях ПТИ, ПТВ, МНО, АЧТВ, активности протеина С и концентрации фактора X, отмечались достоверно меньшие значения активности АТ II (113,0% против 142,0%, p = 0,0005), большие – времени фибринолиза (23,30 минут против 10,10 минут, p = 0,0086), уровня Д-димера (1,47 мкг/мл против 0,98 мкг/мл, p = 0,0211) и фибриногена (6,34 г/л против 4,28 г/л, p<0,0001), свидетельствующие в пользу более выраженной гиперкоагуляции, по сравнению с группой пациентов с уровнем альбумина сыворотки >25 г/л.

Таблица 14 - Показатели гемостаза у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки <25 г/л n=51	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки >25 г/л n=101	p
Антитромбин III, %	113,0 [104,0; 126,0]	142,0 [122,0; 153,0]	0,0005
Протеин С, %	154,0 [114,0; 183,0]	145,0 [113,2; 191,7]	0,9247
Фактор X, нг/мл	8,95 [6,47; 9,81]	10,55 [7,29; 12,08]	0,1525
Фибринолиз, минуты	23,30 [14,78; 29,40]	10,10 [7,10; 18,90]	0,0086
Д-димер, мкг/мл	1,47 [0,94; 3,91]	0,98 [0,49; 1,42]	0,0211
Фибриноген, г/л	6,34 [5,20; 7,46]	4,28 [3,42; 5,26]	<0,0001
АЧТВ, сек	1,04 [0,95; 1,15]	1,02 [0,91; 1,13]	0,6031
МНО, ед.	0,96 [0,91; 1,02]	0,97 [0,93; 1,04]	0,2808
ПТВ, сек	10,50 [9,90; 11,40]	10,75 [10,12; 11,50]	0,3742
ПТИ, %	107,00 [94,00; 118,00]	105,00 [93,00; 114,50]	0,5992

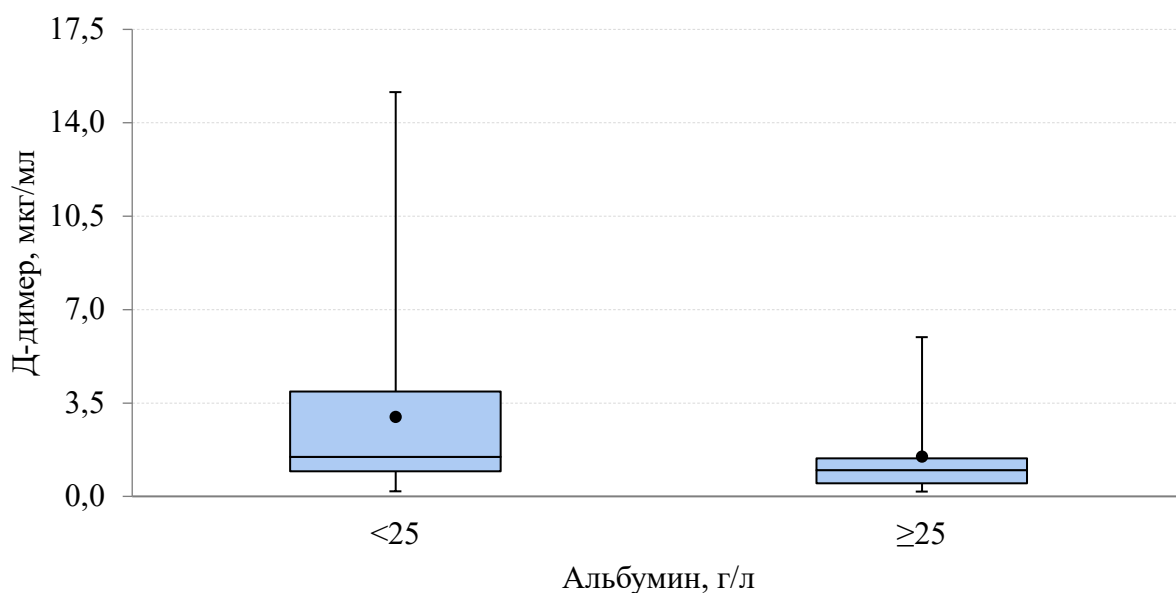


Рисунок 10 – Уровень Д-димера (мкг/мл) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p=0,0211$

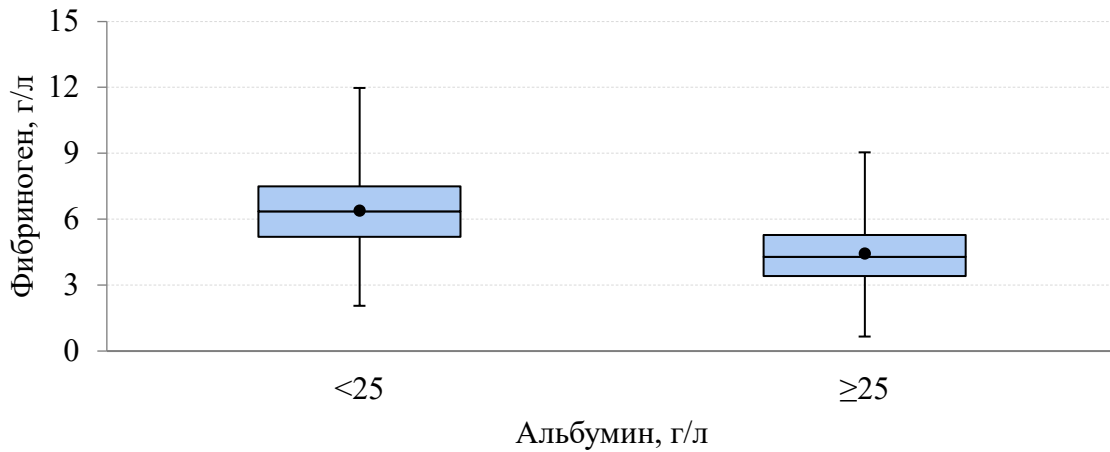


Рисунок 11 – Уровень фибриногена (г/л) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p < 0,0001$

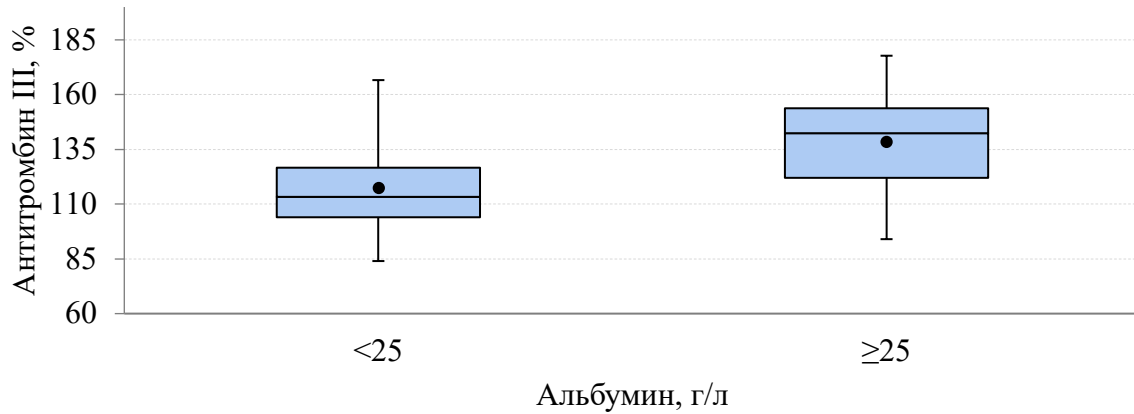


Рисунок 12 – Уровень антитромбина III (%) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p < 0,0005$

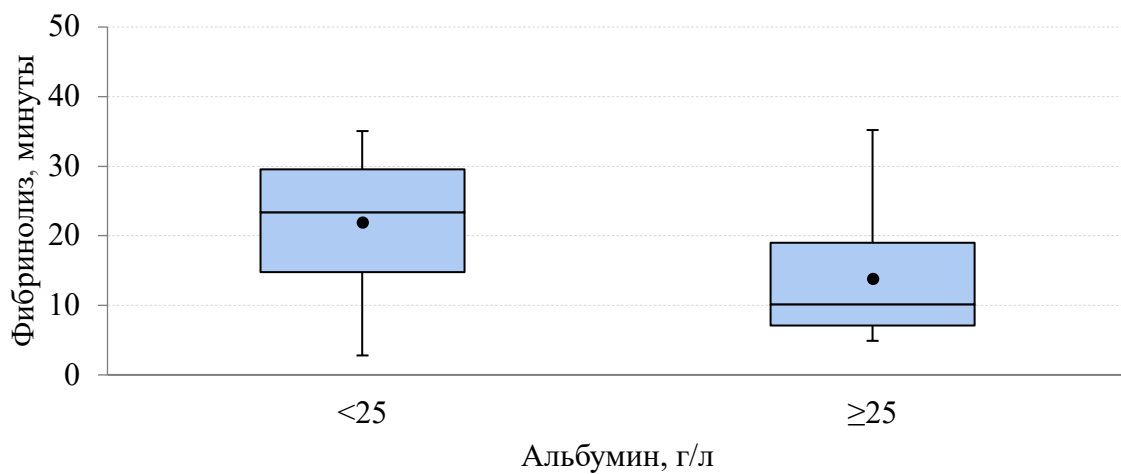


Рисунок 13 – Время фибринолиза (минуты) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p = 0,0086$

Параметры ТТД (Таблица 15, Рисунки 14-16) подтверждают наличие гиперкоагуляции у больных с уровнем альбумина < 25 г/л. Так, в подгруппе пациентов с ХГН с уровнем альбумина сыворотки крови < 25 г/л зафиксированы значимо большая величина  $V_i$  (56,30 мкм/мин,  $p = 0,0349$ ), более высокая плотность сгустка  $D$  (29 861,96 усл.ед.,  $p = 0,0316$ ) и укорочение  $T_{lag}$  (0,80 мин,  $p = 0,0302$ ) по сравнению с аналогичными параметрами с группой пациентов с уровнем альбумина сыворотки > 25 г/л (53,75 мкм/мин, 25 707,50. усл.ед. и 0,90 мин соответственно). Кроме того, при снижении уровня альбумина плазмы < 25 г/л отмечалось значимо большее количество пациентов, имеющих спонтанные сгустки по ТТД (41,2% против 25,6%,  $p = 0,050$ ) по сравнению с пациентами, у которых уровень альбумина составлял > 25 г/л.

Таблица 15 - Показатели ТТД у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки <25 г/л n=51	Пациенты с уровнем альбумина сыворотки >25 г/л n=101	p
$T_{lag}$ , мин	0,80 [0,75; 0,92]	0,90 [0,80; 1,00]	0,0302
$V_i$ , мкм/мин	56,30 [50,90; 60,25]	53,75 [47,70; 57,22]	0,0349
$V_s$ , мкм/мин	28,40 [24,00; 34,12]	27,40 [24,75; 30,14]	0,5427
$V$ , мкм/мин	28,40 [23,60; 34,03]	27,50 [25,02; 30,94]	0,9857
$D$ , усл.ед.	29 861,96 [24 005,0;31 639,5]	25 707,5 [23 756,2;29 513,2]	0,0316
$T_{sp}$ , мин	17,70 [16,55; 23,10]	23,55 [18,80; 25,28]	0,3795
$CS$ , мкм (размер сгустка через 30 мин)	1 194,00 [1 036,50; 1 343,50]	1 140,94 [1 029,00; 1 259,50]	0,1687
Количество пациентов со спонтанными сгустками, n (%)	21 (41,17)	23 (22,77)	0,019

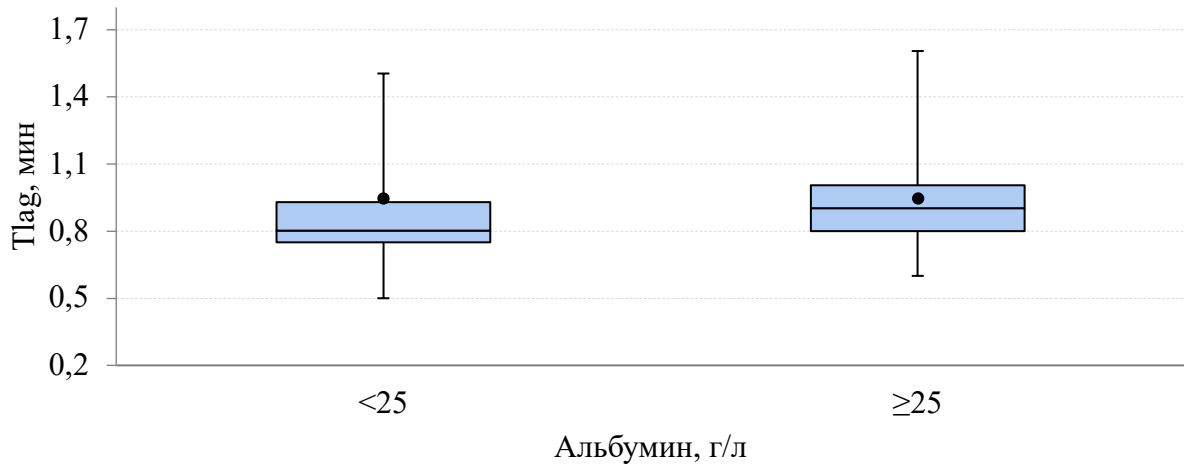


Рисунок 14 - Уровень Tlag (мин) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p = 0,0302$

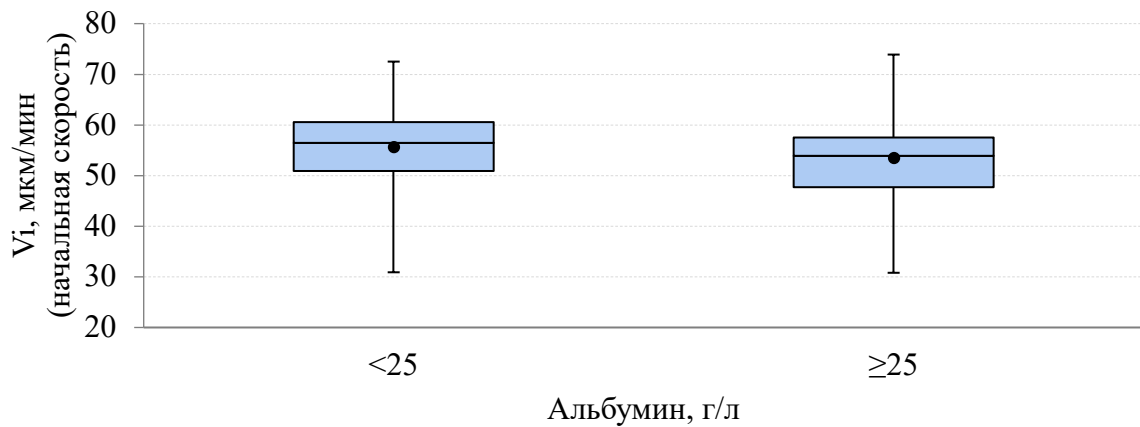


Рисунок 15 - Уровень Vi (мкм/мин) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p = 0,0349$

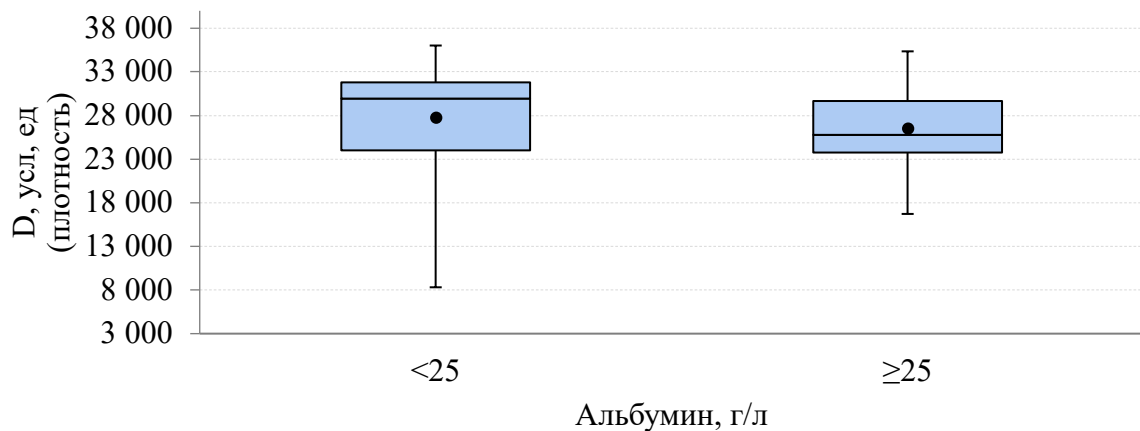


Рисунок 16 - Уровень D (усл. ед.) у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина сыворотки крови,  $p = 0,0316$

Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнями альбумина и тромбоцитов ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ), фибриногена ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,01$ ), Д-димера, ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,01$ ), Vi ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ), D ( $r = -0,18$ ,  $p < 0,05$ ), временем фибринолиза ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,01$ ) и прямая – между уровнями альбумина и АТ III ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ), Plag ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,01$ ).

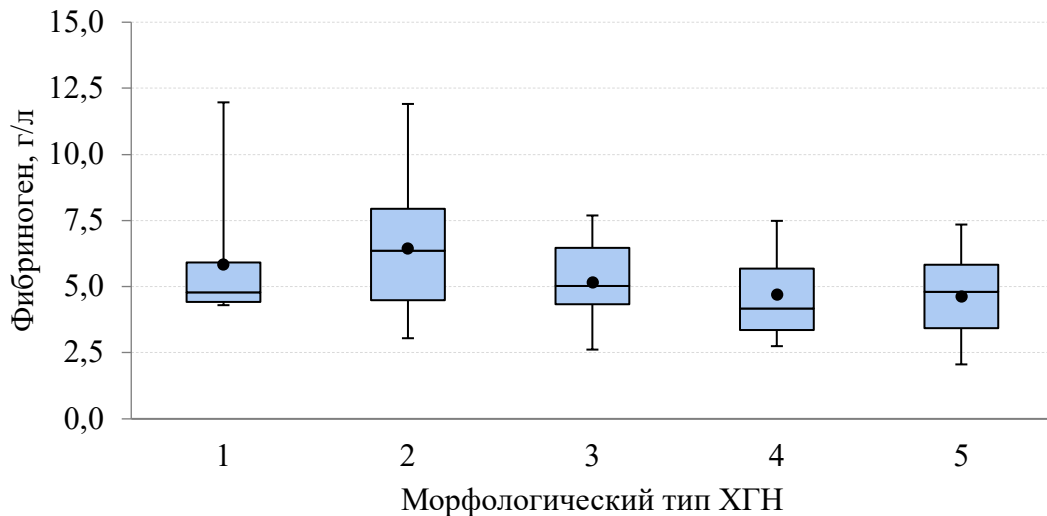
### **3.4 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от морфологического типа по результатам нефробиопсии**

На следующем этапе исследования проведен анализ клинических и лабораторных параметров, включая ТТД, у пациентов в зависимости от морфологического типа ХГН (Таблица 16, Рисунки 17-19).

Продемонстрировано, что величина рСКФ была наименьшая ( $p = 0,029$ ) у пациентов при IgA нефропатии (38,0 мл/мин) и максимальная – при БМИ (81,0 мл/мин). НС наиболее часто выявлялся при ФСГС (80,6%) по сравнению с IgA нефропатией (27,7%,  $p = 0,0003$ ) и с мембранопролиферативным ГН (42,1%,  $p = 0,005$ ). Максимальный уровень тромбоцитов в крови также отмечался при ФСГС ( $368,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,0025$ ). Значимо ( $p = 0,0002$ ) максимальный уровень сывороточного креатинина отмечалось при IgA нефропатии (166,0 мкмоль/л) и мембранопролиферативном гломерулонефрите (115,2 мкмоль/л). Гиперхолестеринемия достоверно ( $p = 0,0271$ ) чаще отмечалась при мембранопролиферативном гломерулонефрите (68,4%). Максимальная величина уровня общего ХС (10,32 ммоль/л,  $p = 0,032$ ), ХС ЛПНП (7,0 ммоль/л,  $p = 0,036$ ), суточной протеинурии (6,1 г/л,  $p = 0,006$ ), АЧТВ (1,2 сек,  $p = 0,047$ ) и минимальная - уровня общего белка 43,0 г/л,  $p = 0,0002$ ) и альбумина (18,3 г/л,  $p < 0,0001$ ) наблюдалась при БМИ. Достоверно больший уровень фибриногена был у пациентов с ФСГС (6,3 г/л,  $p = 0,001$ ).

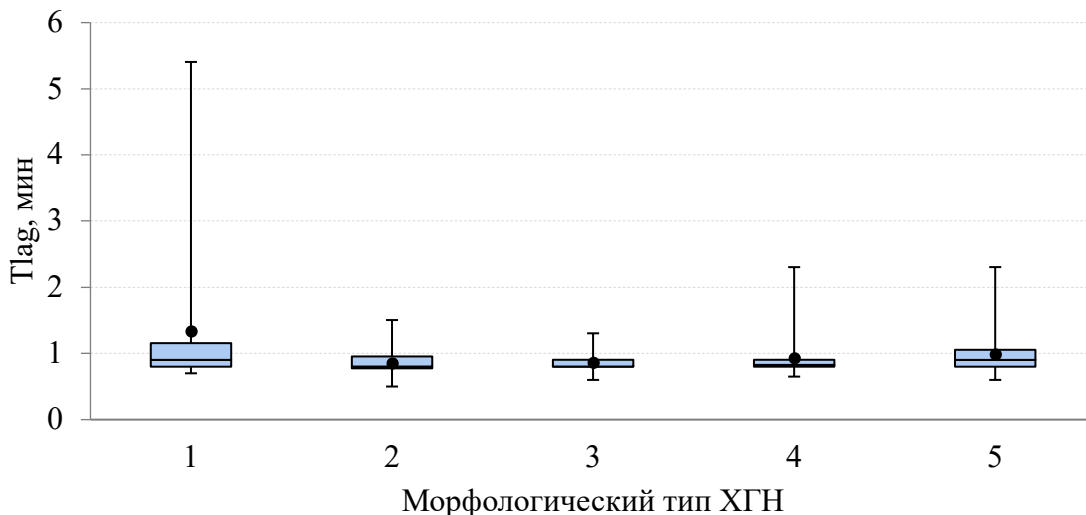
В уровнях Д-димера, ПТИ, ПТВ, МНО достоверных различий между исследуемыми подгруппами пациентов получено не было.

По результатам ТТД максимальный уровень Tlag (0,9 мин,  $p = 0,021$ ) регистрировался у пациентов с БМИ, а наибольшая плотность фибринового сгустка (D) –при ФСГС (30196,0 усл. ед.,  $p = 0,006$ ).



Примечание: 1 - болезнь минимальных изменений, 2 - фокально-сегментарный гломерулосклероз, 3 - мембранозная нефропатия, 4 - IgA нефропатия, 5 - мембранопролиферативный гломерулонефрит

Рисунок 17 – Различия в уровне фибриногена у пациентов с разными морфологическими типами ХГН,  $p < 0,001$



Примечание: 1 - болезнь минимальных изменений, 2 - фокально-сегментарный гломерулосклероз, 3 - мембранозная нефропатия, 4 - IgA нефропатия, 5 - мембранопролиферативный гломерулонефрит

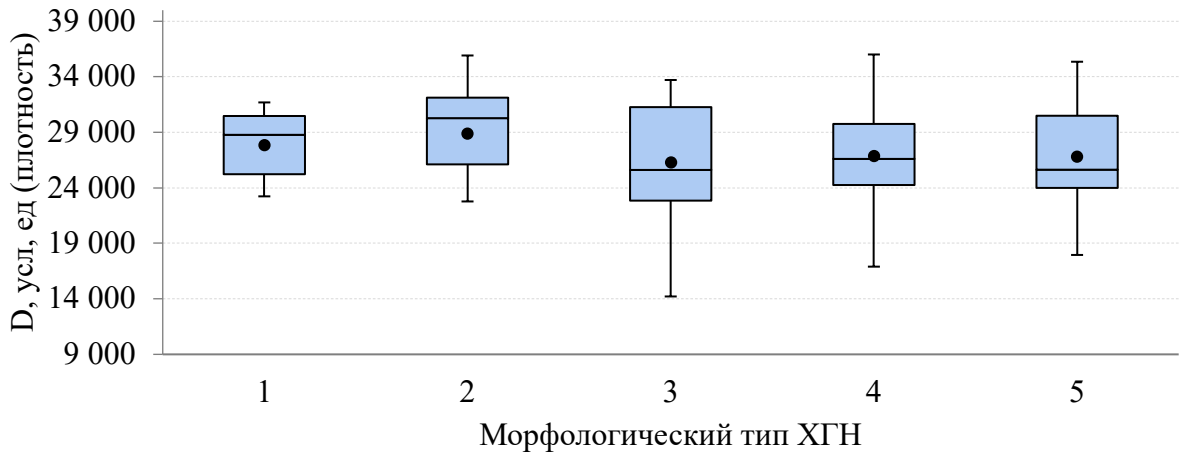
Рисунок 18 – Различия в уровне Tlag у пациентов с разными морфологическими типами ХГН,  $p = 0,021$

Таблица 16 – Клинические и лабораторные параметры пациентов в зависимости от морфологического типа ХГН (Med (25; 75))

Показатели	(n=11) БМИ (1)	(n=31) ФСГС (2)	(n=25) МН (3)	(n=18) IgA нефропатия (4)	(n=19) МПГН (5)	p
рСКФ, мл/мин	81,0 [66,0; 111,0]	58,10 [45,5; 94,0]	74,9 [60,3; 89,0]	38,0 [26,0;58,0]	61,0 [53,0; 77,0]	0,029
Давность ХГН, лет	3,0 [1,0; 12,0]	2,0 [1,0;3,5]	2,5 [1,2;4,7]	2,0 [1,0; 5,2]	3,0 [1,0; 6,5]	0,012
НС, n (%)	7 (63,6)	25 (80,6)	15 (57,6)	5 (27,7)	8 (42,1)	0,007 0,0003 <sub>2-4</sub> 0,005 <sub>2-5</sub>
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	330,0 [294,5; 378,5]	368,0 [271,0; 422,5]	276,00 [227,5; 335,0]	301,0 [255,0;327,0]	306,0 [236,0; 359,5]	0,0025
Креатинин, мкмоль/л	73,5 [61,7; 97,7]	101,0 [72,0; 147,0]	90,5 [79,2; 107,5]	166,0 [121,0;240,0]	115,2 [102,0; 194,0]	0,0002
ГХС, n (%)	6 (54,5)	19 (63,3)	16 (61,5)	4 (22,2)	13 (68,4)	0,0271 0,006 <sub>2-4</sub> 0,005 <sub>4-5</sub>
Общий холестерин, ммоль/л	10,3 [9,3; 13,3]	8,8 [6,2; 10,5]	7,1 [6,0; 10,3]	7,1 [5,8; 8,1]	7,1 [5,4; 7,9]	0,032
ХС ЛПНП, ммоль/л	7,0 [6,3; 7,4]	5,9 [3,7; 7,3]	4,5 [3,8; 7,7]	5,4 [5,3; 6,5]	2,9 [2,5; 5,0]	0,036
Общий белок, г/л	43,0 [40,0; 58,0]	45,0 [40,5; 53,5]	50,0 [44,0; 55,0]	62,0 [51,4; 67,0]	56,3 [49,5; 65,5]	0,0002
Альбумин, г/л	18,3 [17,4; 29,2]	21,1 [17,4; 25,8]	26,3 [22,4; 29,6]	34,5 [29,6; 37,7]	31,4 [28,3; 36,2]	<0,0001 0,002 <sub>2-4</sub>
АЧТВ, сек	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,047
МНО, ед.	1,02 [0,99; 1,10]	0,97 [0,92; 1,03]	0,96 [0,96; 0,99]	1,00 [0,91; 1,02]	0,99 [0,94; 1,04]	0,1048
ПТВ, сек	11,2 [10,82; 11,88]	10,50 [9,90; 11,40]	10,60 [10,50; 11,02]	10,90 [9,90; 11,50]	11,00 [10,30; 11,45]	0,2880
ПТИ, %	88,50 [87,00; 98,75]	107,00 [94,00; 117,00]	105,00 [101,50; 107,00]	105,00 [93,00; 117,00]	99,00 [93,00; 111,00]	0,1062
Д-димер, мкг/мл	0,94 [0,81; 1,29]	1,47 [1,08; 1,84]	2,09 [0,73; 7,63]	1,10 [0,69; 1,30]	1,00 [0,59; 2,08]	0,243

## Продолжение Таблицы 16

Фибриноген, г/л	4,8 [4,4; 5,9]	6,3 [4,5; 7,9]	5,0 [4,3; 6,4]	4,2 [3,4; 5,7]	4,8 [3,4; 5,8]	0,001
Протеинурия, г/л/сут	6,1 [3,8; 7,6]	5,4 [3,4; 10,3]	4,6 [3,2; 7,2]	3,3 [1,5; 5,7]	2,6 [1,2; 5,9]	0,006
Т <sub>лаг</sub> , мин	0,9 [0,8; 1,2]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 1,1]	0,021
V <sub>i</sub> , мкм/мин	56,3 [46,8; 59,5]	56,9 [53,6; 60,8]	55,7 [51,8; 60,3]	53,5 [47,4; 56,3]	54,9 [51,3; 56,8]	0,0591
D, усл. ед.	28698,0 [25226,0; 30318,5]	30196,0 [26112,0; 31962,0]	25533,5 [22846,6; 31113,2]	26531,0 [24252,2; 29607,5]	25558,0 [23992,2; 30340,0]	0,006
Примечание: ГХС – гиперхолестеринемия, 1 - болезнь минимальных изменений, 2 - фокально-сегментарный гломерулосклероз, 3 - мембранозная нефропатия, 4 – IgA нефропатия, 5 - мембранопролиферативный гломерулонефрит, НС – нефротический синдром						



Примечание: 1 - болезнь минимальных изменений, 2 - фокально-сегментарный гломерулосклероз, 3 - мембранозная нефропатия, 4 – IgA нефропатия, 5 - мембранопролиферативный гломерулонефрит

Рисунок 19 – Различия в уровне D у пациентов с разными морфологическими типами ХГН,  $p = 0,006$

У больных ХГН, не получающих антикоагулянтную терапию, отмечены значимо более высокие показатели начальной скорости роста сгустка ( $V_i$ ) и размера сгустка ( $C_s$ ) при МН и ФСГС. Другие показатели – Т<sub>лаг</sub> и плотность сгустка (D) достоверно не различались, и у большинства больных с ХГН находились в пределах референсных значений (Рисунок 20).

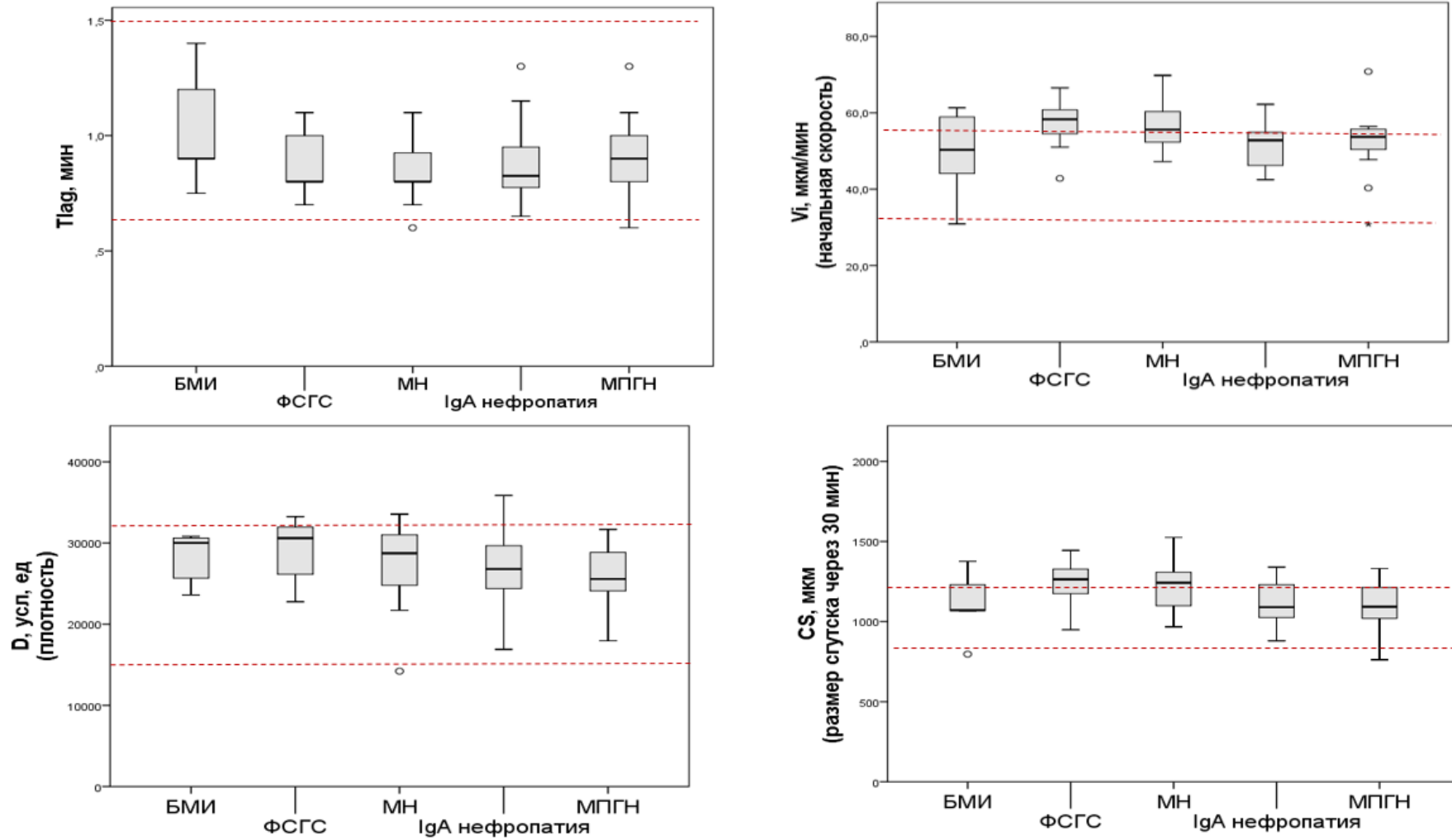


Рисунок 20 – Показатели тромбодинамики у больных с различными морфологическими вариантами ХГН до начала антикоагулянтной терапии

У больных с МН была выявлена более низкая активность протеина С (105,5 [82,5-145,7]%) (у большинства - в пределах референсных значений) по сравнению с другими морфологическими вариантами ХГН (179 [139,5;213%]),  $p = 0,034$ , что может быть связано с отсутствием компенсаторной активации протеина С в этой морфологической подгруппе больных (Рисунок 21).

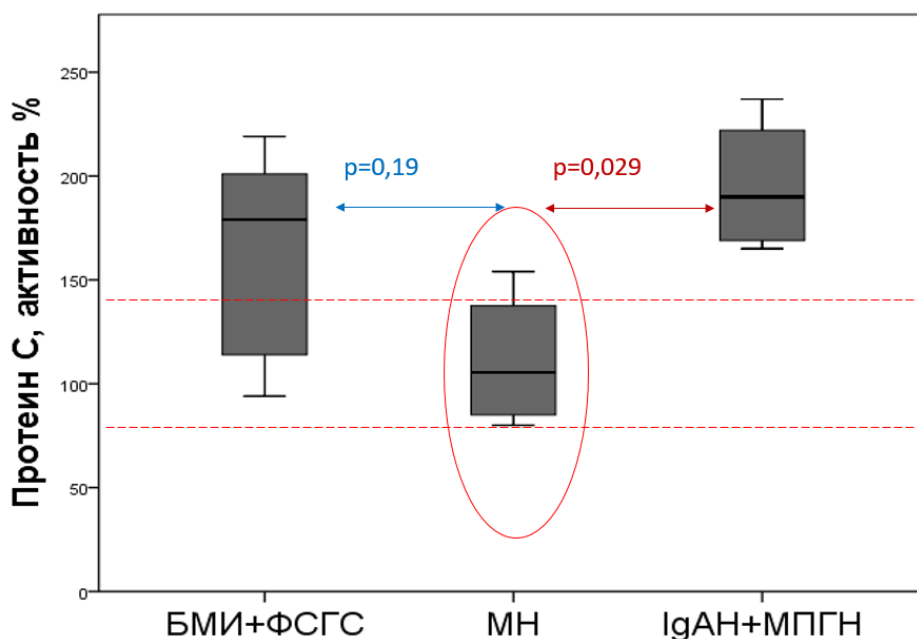


Рисунок 21 – Различия в активности протеина С у больных с разными морфологическими формами ХГН (пунктирной линией обозначен референсный интервал активности протеина С)

### 3.5 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по тесту тромбодинамики

Принимая во внимание, что у больных ХГН нарушения гемостаза различной степени выраженности по результатам рутинных тестов гиперкоагуляции обнаруживаются лишь у 5 (5,2%) из 96 больных с НС, на втором этапе исследования проведен анализ характеристик пациентов в зависимости от состояния плазменного гемостаза, определенного интегральным методом (ТТД): наличие гиперкоагуляции или нормокоагуляции. Изменение хотя бы одного из

параметров ТТД: укорочение Tlag, увеличение Vi, V, Vst, CS, D, а также появление спонтанных сгустков говорит о гиперкоагуляции. Согласно результатам проведенного теста, 81 (53,28%) пациент характеризовался гиперкоагуляцией, 71 (46,72%) - нормокоагуляцией.

Достоверные различия в клинико-anamнестических характеристиках получены для возраста, частоты тромбозов и количеству пациентов, принимающих антикоагулянты, у пациентов с ХГН в зависимости от уровня коагуляции (Таблица 17, Рисунок 22). Пациенты с гиперкоагуляцией по ТТД характеризовались достоверно большим возрастом (46,0 лет против 37,5 лет,  $p = 0,0232$ ), частотой тромбозов (14,8% против 2,8%,  $p = 0,0489$ ), количеством пациентов, принимающих антикоагулянты (46,9% против 29,6%,  $p = 0,029$ ), а также четкой тенденцией ( $p = 0,0596$ ) к большей частоте НС (75,3% против 49,3%) по сравнению с пациентами с нормокоагуляцией.

Таблица 17 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД

Показатели	Пациенты с нормокоагуляцией n=71	Пациенты с гиперкоагуляцией n=81	p
Тромбозы, n (%)	2 (2,81)	12 (14,81)	0,0489
Возраст, лет, Med (25; 75)	37,5 [28,50; 51,50]	46,0 [30,00; 57,00]	0,0232
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (64,78)	52 (64,19)	0,6824
Гиперхолестеринемия, n (%)	35 (49,29)	42 (51,85)	0,8256
Давность ХГН, лет, Med (25; 75)	2,00 [1,00; 4,00]	1,00 [1,00; 4,00]	0,8928
Сахарный диабет, n (%)	4 (5,63)	6 (7,41)	0,6599
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Med (25; 75)	26,9 [22,57; 32,46]	27,3 [23,66; 30,85]	0,8825
Нефротический синдром, n (%)	35 (49,29)	61 (75,30)	0,0596
Анемия, n (%)	17 (23,94)	16 (19,75)	0,7707
Количество пациентов, принимающих антикоагулянты на момент исследования, n (%)	21 (29,57)	38 (46,91)	0,029

На Рисунке 22 показано, что пациенты с гиперкоагуляцией были достоверно ( $p = 0,0232$ ) старше пациентов с нормокоагуляцией.

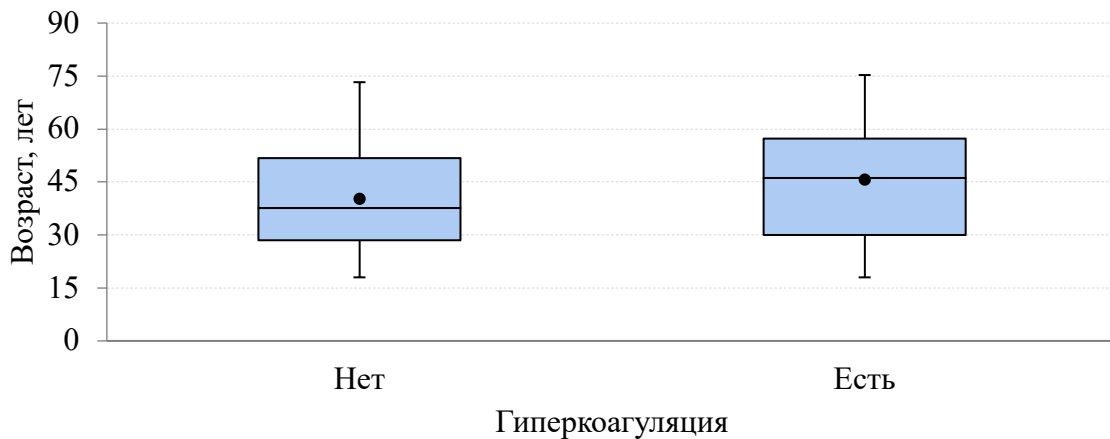


Рисунок 22 – Возраст пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД,  $p = 0,0232$

Далее, нами был проведен анализ лабораторных параметров у пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД (Таблица 18, Рисунки 23 и 24).

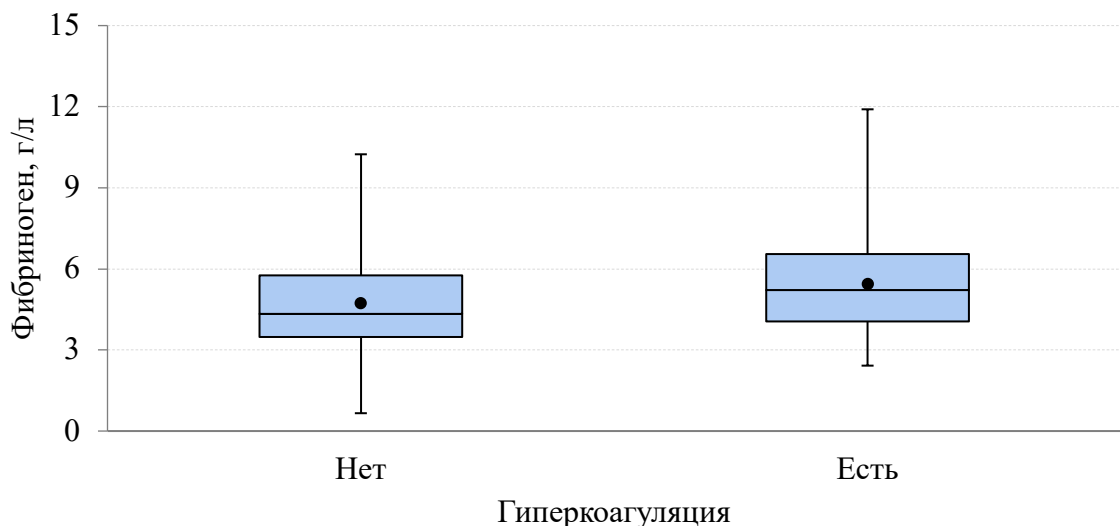


Рисунок 23 – Уровень фибриногена (г/л) у пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД,  $p=0,0283$

Согласно представленным результатам, у пациентов с гиперкоагуляцией отмечаются значимо более высокая концентрация фактора свертывания X (10,8 нг/мл против 8,9 нг/мл;  $p = 0,0488$ ), уровня фибриногена (5,2 г/л против 4,3 г/л;  $p = 0,0283$ ), а также четкая тенденция к более высокому уровню тромбоцитов ( $312,0 \times 10^9/\text{л}$  против  $269,0 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,0528$ ) и низкому – альбумина (25,6 г/л против 29,2 г/л;  $p = 0,0887$ ) по сравнению с группой пациентов с нормокоагуляцией.

Таблица 18 - Лабораторные показатели пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с нормокоагуляцией n=71	Пациенты с гиперкоагуляцией n=81	p
Гемоглобин, г/л	131,0 [111,2; 142,0]	126,0 [113,0; 138,0]	0,2250
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	4,49 [4,01; 4,79]	4,30 [3,88; 4,65]	0,4323
Гематокрит, %	38,15 [33,15; 43,00]	38,05 [33,45; 41,38]	0,6534
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	269,0 [232,00; 338,00]	312,0 [265,7; 364,2]	0,0528
Креатинин, мкмоль/л	96,6 [81,0; 141,0]	108,0 [82,0; 172,0]	0,3253
Глюкоза, ммоль/л	4,96 [4,48; 5,25]	4,80 [4,48; 5,32]	0,7410
Общий ХС, ммоль/л	7,43 [5,48; 9,44]	7,44 [5,74; 10,06]	0,6488
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,73 [3,55; 6,46]	4,92 [3,71; 6,42]	0,7833
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47 [1,07; 1,88]	1,49 [0,97; 1,99]	0,8578
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,96 [0,72; 1,46]	0,99 [0,69; 1,20]	0,8662
Триглицериды, ммоль/л	2,12 [1,60; 3,32]	2,16 [1,58; 2,78]	0,4595
Общий белок, г/л	52,0 [46,0; 61,9]	50,0 [43,0; 61,0]	0,2688
Альбумин, г/л	29,2 [24,3; 34,7]	25,6 [18,92; 33,70]	0,0887
Калий, ммоль/л	4,70 [4,30; 5,22]	4,80 [4,40; 5,00]	0,8939
Натрий, ммоль/л	142,5 [140,4; 145,0]	142,9 [141,0; 145,0]	0,9511
АЧТВ, сек	1,01 [0,90; 1,13]	1,04 [0,94; 1,15]	0,4783
МНО, ед	0,97 [0,89; 1,02]	0,96 [0,9; 1,0]	0,6159
ПТВ, сек	10,7 [9,8; 11,5]	10,6 [10,1; 11,4]	0,7822
ПТИ, %	105,0 [93,0; 110,0]	105,0 [94,0; 116,7]	0,9328
Д-димер, мкг/мл n = 66	1,06 [0,7; 1,4] n = 41	1,4 [0,6; 3,9] n = 25	0,1740
Антитромбин III, %	134,5 [121,7; 147,7]	124,50 [112,7; 144,0]	0,4266
Протеин С, %	145,0 [111,7; 174,5]	142,0 [109,0; 202,2]	0,7074
Фактор свертывания X, нг/мл	8,9 [6,6; 10,4]	10,8 [8,1; 12,4]	0,0488
Фибриноген, г/л	4,3 [3,5; 5,7]	5,2 [4,1; 6,5]	0,0283
Фибринолиз, минуты	10,1 [8,4; 21,9]	19,60 [13,8; 25,7]	0,2554
Суточная протеинурия, г/л	4,3 [1,9; 7,6]	4,5 [1,7; 7,1]	0,8630
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин	109,2 [66,9; 141,9]	57,5 [40,1; 83,1]	0,1255
$p\text{СКФ}_{\text{СКДЕР}}$ , мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	73,0 [41,1; 98,1]	61,6 [45,9; 86,7]	0,2271

Продолжение Таблицы 18

Количество пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	23 (32,39)	32 (39,50)	0,3441
Количество пациентов со снижением СКФ < 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	17 (23,94)	17 (20,98)	0,5749
Количество пациентов с альбумином < 25 г/л, n (%)	18 (25,35)	33 (40,74)	0,0527

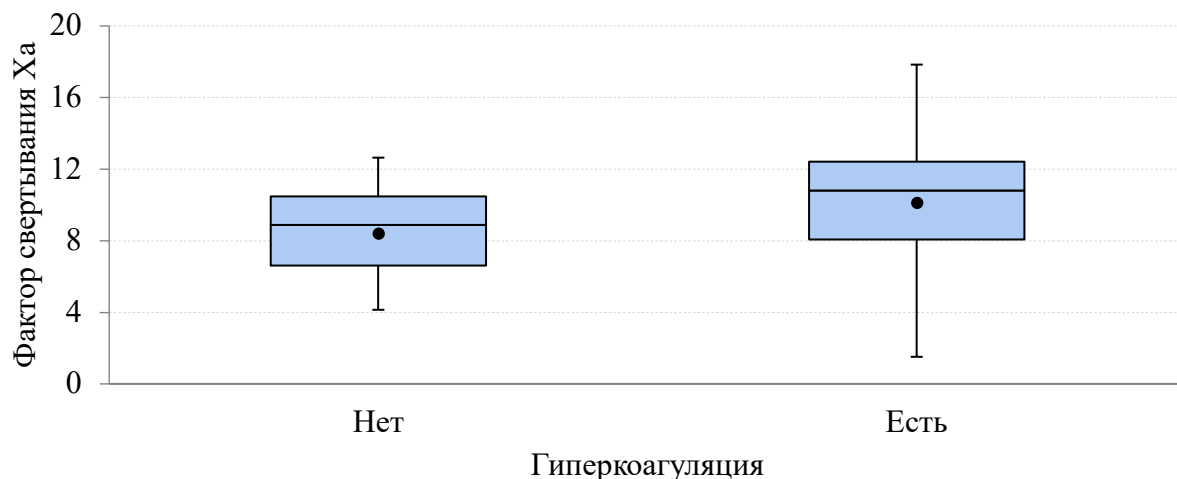


Рисунок 24 – Уровень фактора свертывания X (нг/мл) у пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД,  $p=0,0488$

### 3.5.1 Лабораторные параметры у больных хроническим гломерулонефритом, не получающих антикоагулянтную терапию на момент исследования

Отдельно мы рассмотрели группу пациентов, у которых рутинные тесты и тест тромбодинамики проводился без антикоагулянтной терапии (всего 93 пациента). В подгруппе пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты (Таблица 19, Рисунок 25), при наличии гиперкоагуляции отмечаются значимо более высокая концентрация фактора свертывания X (12,1 нг/мл против 9,1 нг/мл,  $p = 0,0138$ ) по сравнению с группой пациентов с нормокоагуляцией.

Таблица 19 – Лабораторные параметры в зависимости от уровня коагуляции у пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты (n=93) (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с нормокоагуляцией n=44	Пациенты с гиперкоагуляцией n=49	p
Эритроциты×10 <sup>12</sup> /л	4,46 [4,06; 4,81]	4,44 [4,12; 5,06]	0,7595
Гематокрит, %	38,15 [33,43; 42,75]	39,00 [34,25; 42,25]	0,9022
Гемоглобин, г/л	131,0 [111,5; 144,5]	129,0 [113,0; 141,0]	0,6099
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	287,0 [240,7; 350,7]	311,50 [281,2; 357,2]	0,2369
Креатинин, мкмоль/л	104,0 [81,0; 143,7]	109,0 [75,3; 157,5]	0,9297
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,53; 5,26]	4,80 [4,60; 5,10]	0,5762
Общий холестерин, ммоль/л	7,40 [5,52; 8,86]	6,74 [5,39; 8,88]	0,6037
Общий белок, г/л	55,00 [49,85; 63,00]	60,00 [52,00; 67,00]	0,2370
Альбумин, г/л	30,30 [25,52; 35,25]	33,50 [26,42; 38,50]	0,3359
Калий, ммоль/л	4,85 [4,40; 5,30]	4,80 [4,50; 5,00]	0,7364
Натрий, ммоль/л	142,0 [140,8; 144,2]	143,0 [141,0; 144,0]	0,8437
АЧТВ, сек	1,01 [0,90; 1,12]	1,04 [0,94; 1,12]	0,5216
МНО, ед	0,98 [0,94; 1,02]	0,97 [0,92; 1,00]	0,7552
ПТВ, сек	10,80 [10,40; 11,20]	10,60 [10,05; 11,10]	0,4933
ПТИ, %	103,50 [93,75; 110,00]	105,00 [98,00; 116,50]	0,8020
Д-димер, мкг/мл	1,26 [0,38; 1,37]	0,95 [0,45; 1,44]	0,8780
Фибриноген, г/л	4,30 [3,52; 5,43]	4,70 [3,95; 5,82]	0,3069
Антитромбин III, %	139,5 [131,0; 149,2]	126,0 [122,0; 153,0]	0,4819
Протеин С, %	117,0 [111,0; 165,0]	161,0 [113,2; 202,2]	0,5371
Фактор свертывания X, нг/мл	9,1 [6,6; 10,6]	12,1 [10,24; 13,7]	0,0138
Суточная протеинурия, г/л	2,52 [1,15; 5,08]	4,32 [1,88; 6,40]	0,0668
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин	141,9 [66,9; 146,3]	79,3 [64,6; 92,2]	0,3272
Фибринолиз, минуты	14,05 [9,1; 21,9]	17,7 [6,2; 22,4]	0,6830

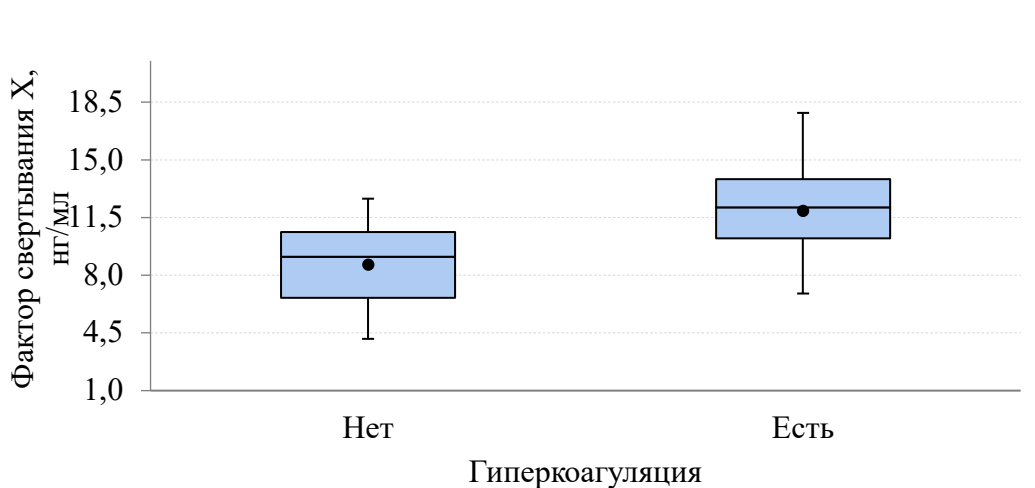


Рисунок 25 – Концентрация фактора свертывания X (нг/мл) у пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты, в зависимости от выраженности коагуляции, p = 0,0138

Также были проанализированы и параметры ТТД у пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты (Таблица 20).

Таблица 20 – Параметры ТТД в зависимости от уровня коагуляции у пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты (n=93) (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с нормокоагуляцией n=44	Пациенты с гиперкоагуляцией n=49	p
Тлаг, мин	0,90 [0,80; 1,10]	0,90 [0,80; 1,00]	0,9533
Vi, мкм/мин (начальная скорость)	50,35 [45,12; 53,22]	58,11 [54,90; 61,33]	<0,0001
Vs, мкм/мин (стационарная скорость)	25,60 [22,75; 27,36]	30,88 [29,28; 34,40]	<0,0001
V, мкм/мин (скорость)	25,65 [22,72; 27,38]	30,99 [29,29; 34,70]	<0,0001
D, усл. ед. (плотность)	25 451,0 [22 550,2; 28 907,7]	29 039,0 [24 960,0; 31 312,0]	0,0007
Tsp, мин	0	22,80 [22,70; 26,50]	-
CS, мкм (размер сгустка через 30 мин)	1 067,0 [986,0; 1 119,5]	1 269,0 [1 214,1; 1 333,0]	<0,0001
Спонтанные сгустки, n (%)	0	24 (48,97)	-

Пациенты, не принимающие антикоагулянты, при наличии гиперкоагуляции характеризовались значимо более высокими показателями по ТТД по сравнению с пациентами с нормокоагуляцией: Vi - 58,11 мкм/мин против 50,35 мкм/мин,  $p < 0,0001$ ; Vs - 30,88 мкм/мин против 25,60 мкм/мин,  $p < 0,0001$ ; V - 30,99 мкм/мин против 25,65 мкм/мин,  $p < 0,0001$ ; D - 29 039,00 усл. ед. против 25 451,00 усл. ед.,  $p = 0,0007$ ; CS - 1 269,00 мкм против 1 067,00 мкм,  $p < 0,0001$ . Обращает внимание, что только у пациентов с гиперкоагуляцией регистрировались спонтанные сгустки (в 48,9%).

### 3.5.2 Параметры плазменного гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с наличием или отсутствием нефротического синдрома, не получающих антикоагулянтную терапию на момент исследования

В таблице 21 представлены интегральные показатели плазменного гемостаза, определенные посредством ТТД, у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию и разделенных на подгруппы в зависимости от наличия, либо отсутствия НС.

Таблица 21 – Параметры ТТД в зависимости от наличия/отсутствия НС у пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты (n=93) (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты без НС n=43	Пациенты с НС n=50	p
Тлаг, мин	0,90 [0,80; 1,00]	0,80 [0,80; 1,00]	0,0417
Vi, мкм/мин	53,30 [47,20; 57,00]	55,90 [50,55; 60,05]	0,0302
Vs, мкм/мин	27,24 [23,72; 29,98]	27,70 [25,02; 33,17]	0,2325
V, мкм/мин (скорость)	27,40 [24,16; 30,40]	27,70 [25,02; 33,41]	0,3922
D, усл. ед. (плотность)	25 518,00 [23 178,00; 29 450,94]	28 118,00 [23 992,23; 31 306,00]	0,0183
Tsp, мин	22,70 [20,10; 24,20]	22,80 [16,55; 25,55]	0,9639
CS, мкм (размер сгустка через 30 мин)	1063 [983-1168]	1176 [1067; 1308]	0,052
Гиперкоагуляция по ТТД, n (%)	21 (48,83)	28 (56,00)	0,472
Спонтанные сгустки, n (%)	7 (16,27)	17 (34,00)	0,050
Тромбозы/тромбоэмболии, n (%)	1 (2,32)	13 (26,00)	0,002

Установлено, что в подгруппе пациентов с наличием НС регистрируется достоверно меньшая величина Тлаг (0,80 мин против 0,90 мин,  $p = 0,0417$ ), большая – Vi (55,90 мкм/мин против 53,30 мкм/мин,  $p = 0,0302$ ), Cs (1176 мкм против 1063 мкм,  $p=0,052$ ) и D (28 118,00 усл. ед. против 25 518,00 усл. ед.,  $p = 0,0183$ ). Кроме того, спонтанные сгустки (34,0% против 16,3%,  $p = 0,050$ ) по ТТД наряду с ВТЭ (26,0% против 2,3%,  $p = 0,002$ ) также значимо чаще выявлялись у пациентов с НС по сравнению с пациентами без НС.

### 3.6 Характеристика больных хроническим гломерулонефритом с наличием спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики и тромбоэмболических событий

С нашей точки зрения, представляет определенный интерес анализ различных характеристик пациентов (Таблица 22 - 26) и частоты тромбозов (Рисунок 26) в зависимости от наличия спонтанных сгустков по ТТД. Всего зарегистрировано 44 (28,9%) пациентов с наличием спонтанных сгустков по ТТД. Установлено, что среди пациентов с наличием спонтанных сгустков по результатам ТТД достоверно чаще встречались лица с тромбоэмболическими событиями (27,3% против 1,9%;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с пациентами без спонтанных сгустков (Таблица 22). НС также значимо ( $p = 0,022$ ) чаще выявлялся у пациентов с наличием спонтанных сгустков (77,2%) по сравнению с пациентами, не имеющих спонтанных сгустков по ТТД (57,4%).

Таблица 22 - Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ХГН с наличием и отсутствием спонтанных сгустков по ТТД

Показатели	Пациенты с отсутствием сгустков по ТТД n=108	Пациенты с наличием сгустков по ТТД n=44	p
Пол мужской, n (%)	47 (43,51)	24 (54,54)	0,5399
Пол женский, n (%)	60 (55,55)	21 (47,72)	
Возраст, годы, Med (25; 75)	40,50 [28,25; 53,75]	49,00 [36,00; 60,00]	0,057
Давность ХГН, годы, Med (25; 75)	1,00 [1,00; 4,00]	2,00 [1,00; 4,75]	0,501
АГ, n (%)	64 (59,25)	34 (77,27)	0,543
СД, n (%)	6 (5,55)	4 (9,09)	0,483
Избыточная масса тела, n (%)	19 (17,59)	10 (22,72)	0,5824
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,64 [22,54; 31,67]	28,34 [24,90; 34,06]	0,0688
Анемия, n (%)	22 (20,37)	11 (25,00)	0,9364
Тромбозы/тромбоэмболии (ближайшие к исследованию), n (%)	2 (1,85)	12 (27,27)	<0,0001
Нефротический синдром, n (%)	62 (57,40)	34 (77,27)	0,022
Стадии ХБП:			
С1, n (%)	39 (36,11)	16 (36,36)	0,730
С2, n (%)	27 (25,00)	10 (22,72)	

## Продолжение Таблицы 22

С3, n (%)	29 (26,85)	10 (22,72)	
С4, n (%)	11 (10,18)	6 (13,63)	
С5 (додиализная), n (%)	2 (1,85)	2 (4,54)	
Гиперхолестеринемия, n (%)	53 (49,07)	24 (54,54)	0,952
САД, мм рт.ст.	125,00 [120,00; 140,00]	135,00 [120,00; 144,50]	0,2013
ДАД, мм рт.ст.	80,00 [75,00; 90,00]	80,00 [75,00; 90,00]	0,5224

Из лабораторных параметров (Таблица 23) следует обратить внимание на достоверно более низкие значения альбумина (25,1 г/л против 29,0 г/л,  $p = 0,036$ ) и четкую тенденцию к повышению уровня Д-димера (1,5 мкг/мл против 1,1 мкг/мл;  $p=0,085$ ) в подгруппе пациентов с наличием спонтанных сгустков по результатам ТТД по сравнению с пациентами без наличия спонтанных сгустков.

Таблица 23 - Лабораторные показатели пациентов с ХГН с наличием и отсутствием спонтанных сгустков по ТТД (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с отсутствием сгустков по ТТД n=108	Пациенты с наличием сгустков по ТТД n=44	p
Гемоглобин, г/л	129,00 [111,75; 141,25]	119,00 [111,50; 137,00]	0,179
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,49 [4,00; 4,78]	4,20 [3,76; 4,57]	0,104
Гематокрит, %	39,00 [34,22; 42,00]	35,80 [32,92; 40,17]	0,106
Тромбоциты $\times 10^9/л$	297,00 [250,00; 365,50]	283,50 [227,25; 330,75]	0,279
Креатинин, мкмоль/л	104,15 [78,10; 140,50]	107,00 [86,00; 192,75]	0,538
Глюкоза, ммоль/л	4,80 [4,32; 5,22]	5,00 [4,68; 5,36]	0,279
Общий ХС, ммоль/л	7,61 [5,66; 10,20]	7,03 [5,69; 9,51]	0,780
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,73 [3,55; 6,48]	4,92 [3,84; 6,27]	0,299
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,60 [1,06; 2,00]	1,36 [0,94; 1,71]	0,195
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,97 [0,72; 1,34]	0,96 [0,59; 1,17]	0,392
Триглицериды, ммоль/л	2,12 [1,62; 3,22]	2,37 [1,52; 2,88]	0,663
Общий белок, г/л	52,00 [44,00; 62,75]	47,40 [44,00; 59,00]	0,109
Альбумин, г/л	29,0 [21,1; 34,6]	25,1 [18,85; 29,6]	0,036
Калий, ммоль/л	4,80 [4,40; 5,00]	4,75 [4,38; 5,10]	0,9888
Натрий, ммоль/л	143,00 [140,00; 145,00]	142,00 [141,00; 145,00]	0,9366
АЧТВ, сек	1,04 [0,93; 1,16]	1,03 [0,93; 1,11]	0,962
МНО, ед	0,97 [0,91; 1,02]	0,98 [0,93; 1,04]	0,429
ПТВ, сек	10,7 [9,93; 11,2]	10,65 [10,08; 11,55]	0,504
ПТИ, %	105 [94,5; 116,5]	105,50 [93,00; 117,00]	0,875
Д-димер, мкг/мл	1,1 [0,52; 1,53]	1,5 [0,71; 5,77]	0,085
Антитромбин III, %	134,00 [121,50; 151,50]	124,00 [110,00; 143,00]	0,227

## Продолжение Таблицы 23

Протеин С, %	162,50 [115,50; 200,00]	117,50 [109,50; 160,25]	0,575
Фактор свертывания X, нг/мл	9,26 [6,70; 10,78]	10,89 [7,70; 12,08]	0,171
Фибриноген, г/л	4,74 [3,61; 6,33]	5,22 [4,10; 6,73]	0,220
Фибринолиз, минуты	16,10 [9,00; 22,30]	14,20 [8,90; 25,30]	0,690
Суточная протеинурия, г/л	4,44 [1,60; 7,35]	4,62 [2,44; 6,27]	0,396
Клубочковая фильтрация (проба Реберга), мл/мин	66,94 [41,18; 124,98]	98,09 [85,72; 112,31]	0,2963
рСКФ <sub>СКДЕР</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	64,40 [43,00; 90,30]	63,00 [45,88; 89,75]	0,518
Количество пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	41 (38)	15 (34)	0,654
Количество пациентов со снижением СКФ < 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	26 (24)	8 (18)	0,430

При анализе параметров ТТД у пациентов с ХГН при наличии спонтанных сгустков по ТТД достоверно ( $p < 0,001$ ) больше была величина  $V_i$ ,  $V_s$ ,  $V$  и  $CS$  (размер сгустка) по сравнению с пациентами с отсутствием спонтанных сгустков по ТТД (Таблица 24).

Таблица 24 - Показатели теста тромбодинамики с ХГН с наличием и отсутствием спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты с отсутствием сгустков по ТТД n=108	Пациенты с наличием сгустков по ТТД n=44	p
Тлаг, мин	0,90 [0,80; 1,00]	0,90 [0,80; 1,10]	0,809
$V_i$ , мкм/мин	54,0 [47,9; 58,5]	54,8 [50,4; 60,6]	<0,001
$V_s$ , мкм/мин	27,4 [24,32; 32,05]	28,4 [24,7; 30,7]	<0,001
$V$ , мкм/мин	27,4 [24,18; 32,15]	29,1 [25,5; 32,9]	<0,001
D, усл.ед.	26655,0 [23778,2; 30409,7]	25468,5 [23237,2; 30934,2]	0,408
Tsp, мин	22,7 [17,5; 24,6]	23,4 [16,9; 25,0]	0,706
CS, мкм (размер сгустка через 30 мин)	1140,9 [1028,5; 1292,3]	1154,0 [1053,5; 1311,0]	<0,001

Не было получено значимой разницы по частоте формирования спонтанных сгустков в зависимости от морфологической формы нефрита (Таблица 25).

Таблица 25 - Морфологическая форма поражения почек у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики

Морфологическая форма	Пациенты с отсутствием сгустков по ТТД n=108	Пациенты с наличием сгустков по ТТД n=44	p
Болезнь минимальных изменений, n (%)	9 (8,33)	2 (4,55)	0,2816
Фокально-сегментарный гломерулосклероз, n (%)	19 (17,59)	12 (27,27)	
Мембранозная нефропатия, n (%)	15 (13,89)	11 (25,00)	
IgA нефропатия, n (%)	13 (12,04)	5 (11,36)	
Мембранопролиферативный гломерулонефрит, n (%)	14 (12,96)	5 (11,36)	
Не верифицированный, n (%)	38 (35,19)	9 (35,46)	

Проводимая терапия также не влияла на частоту выявления спонтанных сгустков по тесту ТТД (Таблица 26).

Таблица 26 - Особенности лекарственной терапии пациентов с ХГН с наличием и отсутствием спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики

Лекарственные группы	Пациенты с отсутствием сгустков по ТТД n=108	Пациенты с наличием сгустков по ТТД n=44	p
ГКС, n (%)	59 (54,63)	32 (72,73)	0,2540
Цитостатик, n (%)	22 (20,37)	4 (9,09)	0,3651
Ингибиторы АПФ, n (%)	28 (25,93)	12 (27,27)	0,7198
Антагонисты АРА II, n (%)	38 (35,19)	16 (36,36)	0,7288
Блокаторы Са каналов, n (%)	30 (27,78)	20 (45,45)	0,7442
Бета-блокаторы, n (%)	32 (29,63)	16 (36,36)	0,3474
Статины, n (%)	41 (37,96)	17 (38,64)	0,3009
Диуретики, n (%)	43 (39,81)	23 (52,27)	0,7969

На Рисунке 26 продемонстрировано явное и достоверное ( $p < 0,0001$ ) превалирование количества пациентов с развившимися тромбозами при наличии спонтанных сгустков по ТТД (26,1%) по сравнению с числом пациентов, имевших тромбозы, но без спонтанных сгустков по ТТД (1,9%).

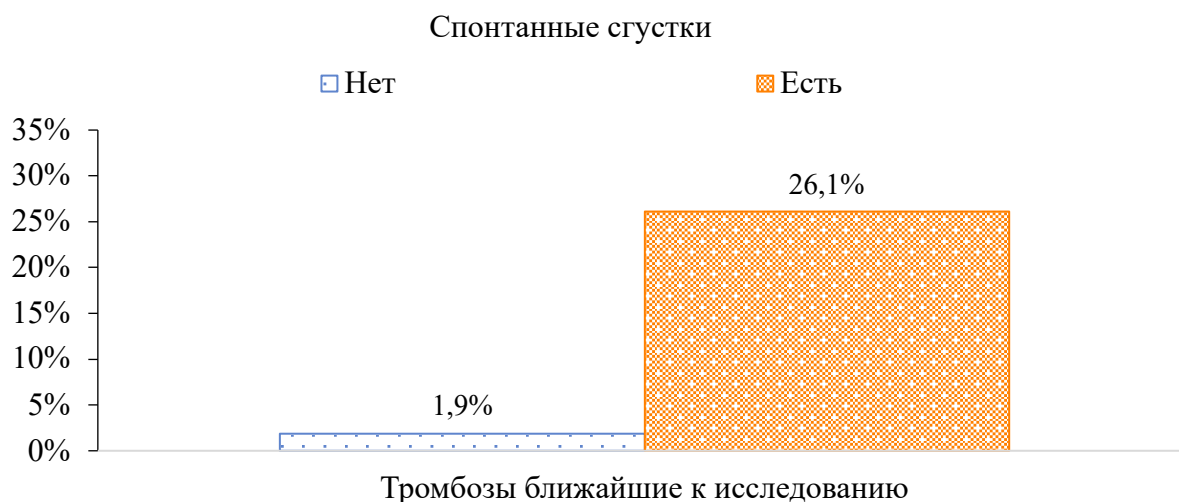


Рисунок 26 – Частота тромбозов, развившихся в течение месяца до или после выполнения исследования, у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием спонтанных сгустков по ТТД,  $p < 0,0001$

### **3.7 Характеристика пациентов с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия тромбозов в течение месяца до или после исследования**

Для оценки риска тромбозов была проанализирована выборка пациентов, не получавших на момент исследования антикоагулянтные препараты. Особый интерес представляет анализ клинико-anamнестических (Таблица 27) и лабораторных (Таблица 28) характеристик пациентов с ХГН, у которых за месяц до или после включения в исследование отмечалось развитие тромбозов. В таблицах представлена клиническая и лабораторная характеристика пациентов, которые на момент начала исследования антикоагулянтные препараты. Тромбоэмболические осложнения были диагностированы у 14 больных с НС: 3 артериальных тромбоза (нижних конечностей и центральной артерии сетчатки) и 11 венозных (2 - ТЭЛА, 8 – тромбозы глубоких вен нижних конечностей, 1 – тромбоз глубоких вен нижних конечностей+почечных вен+ТЭЛА).

Продemonстрировано, что пациенты с ХГН с наличием тромбозов были достоверно старше (50,0 лет,  $p = 0,005$ ), чаще имели СД 2го типа (21,43%,  $p = 0,033$ ) и НС (92,8%,  $p = 0,004$ ) по сравнению с пациентами без тромбозов (39,0 лет, 5,0% и 50,6% соответственно).

Таблица 27 – Клиническая характеристика пациентов с ХГНс наличием тромбозов, ближайших к исследованию (за месяц до или после исследования)

Параметры	Пациенты без тромбозов n=79	Пациенты с тромбозами n=14	p
Возраст, лет, Med (25; 75)	39,0 [28,0; 50,0]	50,0 [42,0; 67,0]	0,005
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (65,82)	9 (64,28)	0,912
САД, мм рт.ст., Med (25; 75)	127,0 [120,0; 140,0]	140,0 [117,5; 140,8]	0,6673
Сахарный диабет, n (%)	4 (5,06)	3 (21,42)	0,033
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Med (25; 75)	27,04 [23,10; 31,70]	29,46 [24,63; 34,29]	0,4977
Гиперхолестеринемия, n (%)	42 (53,16)	6 (42,85)	0,477
Нефротический синдром, n (%)	40 (50,63)	13 (92,85)	0,004

Лабораторно отмечаются логичные закономерности в виде более высокого уровня Д-димера (4,55 мкг/мл против 0,95 мкг/мл,  $p = 0,037$ ), а также более низкого уровня альбумина (22,0 г/л против 31,0 г/л,  $p = 0,001$ ) у пациентов с наличием тромбозов по сравнению с лицами, у которых тромбозы не регистрировались. Остальные лабораторные показатели, в том числе рутинные показатели коагулограммы, достоверно не различались.

Таблица 28 – Лабораторные показатели у пациентов с ХГНс наличием тромбозов, ближайших к исследованию (за месяц до или после исследования), (Med (25; 75))

Параметры	Пациенты без тромбозов n=79	Пациенты с тромбозами n=14	p
pСКФ, мл/мин	61,8 [44,0; 97,0]	79,8 [63,1; 90,6]	0,483
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	298,0 [255,0; 358,0]	314 [209; 402]	0,825
Гемоглобин, г/л	129,0 [111,5; 142,0]	117,0 [105,0; 136,0]	0,301
Триглицериды, ммоль/л	2,15 [1,58; 3,15]	2,3 [1,42; 3,86]	0,835
Общий холестерин, ммоль/л	7,1 [5,44; 9,17]	7,83 [5,65; 11,45]	0,438
Альбумин, г/л	31,00 [25,9; 37,8]	22,00 [18,9; 25,3]	0,001
Суточная протеинурия, г/л	3,50 [1,47; 5,82]	4,95 [3,17; 6,42]	0,260
Д-димер, мкг/мл	0,95 [0,39; 1,47]	4,55 [1,31; 12,65]	0,037
Фибриноген, г/л	4,61 [3,66; 5,67]	4,99 [3,79; 6,67]	0,483

## Продолжение Таблицы 28

ПТВ, сек	10,60 [9,9;11,98]	11,4 [10,1; 11,65]	0,167
Фактор свертывания X, нг/мл	8,97 [6,52; 11,08]	10,29 [3,58; 12,16]	0,656
ПТИ, %	93,5 [68;103,7]	96,5 [92,3; 104,3]	0,073
Антитромбин III, %	128,0 [119,0; 141,0]	142 [121,0;149,5]	0,922
Фибринолиз, минуты	14,1 [8,6; 22,1]	19,4 [10,25; 26,85]	0,914
Протеин С, %	110,0 [89,7; 131,0]	114,0 [80,0;114]	0,364

Далее был проведен анализ плазменного гемостаза посредством оценки параметров ТТД (Таблица 29). Из показателей ТТД значимые различия были получены в отношении начальной скорости ( $V_i$ ) образования сгустка ( $p=0,006$ ) и размера сгустка через 30 минут ( $C_s$ ) после контакта с активатором ( $p=0,035$ ), а также спонтанных сгустков, которые значимо чаще регистрировались у пациентов с тромбозами по сравнению с теми, у кого тромбозы отсутствовали (85,7% против 21,5%,  $p<0,0001$  соответственно).

Таблица 29 - Показатели ТТД у пациентов с ХГН с наличием и отсутствием тромбозов ближайших к исследованию (за месяц до или после исследования), (Med (25; 75))

Показатели	Пациенты без тромбозов n=79	Пациенты с тромбозами n=14	
Плаг, мин	0,90 [0,80; 1,00]	0,90 [0,80; 1,00]	0,636
$V_i$ , мкм/мин	53,35 [48,00; 56,7]	60,3 [53,4; 65,00]	0,006
$V_s$ , мкм/мин	27,40 [25,1; 29,9]	31,8 [24,6; 36,8]	0,146
$V$ , мкм/мин	27,50 [25,1; 29,9]	31,8 [23,6; 36,8]	0,196
D, усл.ед.	26 678,0 [23 448,0;29 760,2]	27 981,0 [21 719; 31 003]	0,826
Tsp, мин	25 [17,50; 28,4]	22,7 [15,80; 23,40]	0,202
$C_s$ , мкм (размер сгустка через 30 мин)	1 129 [1 041; 1248]	1334 [1060; 1394]	0,035
Спонтанные сгустки, n (%)	17 (21,5)	12 (85,7)	<0,0001

### 3.8 Факторы, ассоциированные с развитием тромбозов у пациентов с хроническим гломерулонефритом

Изучение параметров, которые могли потенциально быть связаны с развитием тромбозов у пациентов с ХГН, проходило последовательно в два этапа.

Первоначально, с целью выявления факторов, взаимосвязанных с развитием тромбозов у пациентов с ХГН, был проведен подробный анализ клинико-анамнестических и лабораторных параметров у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию на момент исследования. Все факторы исходно были оценены с позиций однофакторного сравнения, а на следующем этапе – был проведен многофакторный анализ параметров, полученных в однофакторном регрессионном анализе.

### **3.8.1 Однофакторная регрессионная модель, связанная с тромбозами у пациентов с хроническим гломерулонефритом**

С целью идентификации факторов риска развития тромбоза за месяц до или после включения в исследование, в регрессионный логистический анализ вошли клинические и лабораторные факторы: возраст, пол, уровень гемоглобина, АД, количество тромбоцитов, суточная протеинурия, показатели альбумина, наличие НС, СД, ожирения, показатели креатинина, рСКФ, ХС, триглицеридов, показатели коагулограммы (АЧТВ, МНО, ПТВ, ПТИ, фибриноген), уровень Д-димера, показатели ТТД (Tlag, начальная скорость, стационарная скорость, плотность сгустка, размер сгустка, наличие спонтанных сгустков), активность АТ III, протеина С, концентрация фактора X в плазме, время фибринолиза, а также терапия ИАПФ/АРА II, ГКС и диуретиками. Факторы, проявившие значимость в однофакторном логистическом регрессионном анализе ( $p < 0,05$ ) представлены в Таблице 30 и Рисунке 27.

Исходя из данных Таблицы 30 и Рисунка 27, риск развития тромбозов у больных ХГН был ассоциирован с более старшим возрастом ( $> 45$  лет), наличием НС, снижением уровня альбумина менее 25 г/л, повышением Д-димера  $> 1,44$  мкг/мл и признаками гиперкоагуляции при проведении ТТД: увеличении инициальной скорости роста сгустка ( $V_i$ ) более 58,7 мкм/мин, размера сгустка ( $C_s$ ) более 1306 мкм через 30 мин и формирование спонтанных сгустков.

Таблица 30 – Факторы, проявившие значимость в однофакторной регрессионной модели ( $p < 0,05$ ) в отношении риска развития тромбозов у больных ХГН (не получающих профилактическую антикоагулянтную терапию на момент исследования)

Фактор	Отношение шансов (ДИ95%)	AucROC	p
Возраст старше 45 лет	5,970 [1,461;24,42]	0,709	0,013
Нефротический синдром	9,250 [1,129; 75,82]	0,805	0,038
Альбумин сыворотки крови <25 г/л	1,154 [1,04; 1,277]	0,695	0,005
Д-димер выше 1,44 мкг/мл	1,233 [0,996;1,526]	0,819	0,055
Наличие признаков гиперкоагуляции по ТТД	11,026 [1,349; 90,111]	0,717	0,025
Ускорение Vi > 58,7 мкм/мин	1,138 [1,032; 1,254]	0,754	0,009
Увеличение Cs > 1306 мкм	1,005 [1,001; 1,009]	0,697	0,027
Спонтанные сгустки	17,21 [3,396; 87,16]	0,805	0,001
Мембранозная нефропатия	7,83 [1,60;38,25]	0,632	0,001

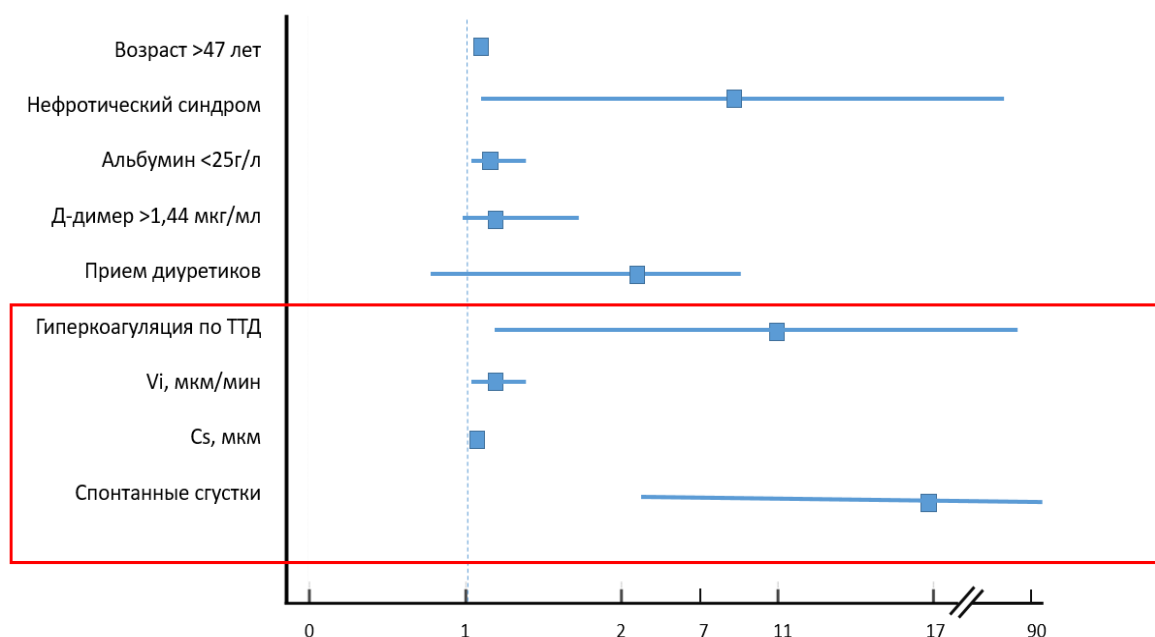


Рисунок 27 – Факторы, имевшие значимость/тенденцию к значимости в однофакторной регрессионной модели ( $p < 0,05$ ) в отношении риска развития тромбоза у пациентов с ХГН

### 3.8.2 Многофакторная регрессионная модель, связанная с тромбозами у пациентов с хроническим гломерулонефритом

На следующем этапе исследования проведен многофакторный анализ факторов, которые продемонстрировали ранее свою значимость в однофакторной регрессионной модели. Установлены три наиболее важных фактора, влияющие на риск ВТЭ: возраст старше 45 лет, альбумин сыворотки крови <25 г/л и наличие спонтанных сгустков по ТТД (Таблица 32). В Таблице 31 и Рисунке 28 представлены факторы, проявившие значимость в многофакторной регрессионной модели ( $p < 0,05$ ) в отношении риска развития тромбозов у больных ХГН (не получающих профилактическую антикоагулянтную терапию на момент исследования).

Таблица 31 - Факторы, проявившие значимость в многофакторной регрессионной модели ( $p < 0,05$ ) в отношении риска развития тромбозов у больных ХГН (не получающих профилактическую антикоагулянтную терапию на момент исследования)

Фактор	Отношение шансов (ДИ95%)	p
Возраст старше 45 лет	1,100 [1,016;1,190]	0,018
Альбумин сыворотки крови <25 г/л	1,163 [1,027; 1,316]	0,017
Спонтанные сгустки по ТТД	15,88[2,346; 57,603]	0,005

Таким образом, получена модель, которую можно описать уравнением: риск тромбоза =  $0,095 \times \text{возраст} + 2,766 \times (0 - \text{отсутствие сгустков}/1 - \text{наличие сгустков}) - 0,15 \times \text{уровень альбумина} - 3,843$ .

Функция прогноза включает показатели возраста, альбумина и наличие спонтанных сгустков по ТТД.

При значениях функций меньше нуля, наблюдение классифицируется как тромбоз (-), в случае функции большей нуля, случай классифицируется как тромбоз (+).

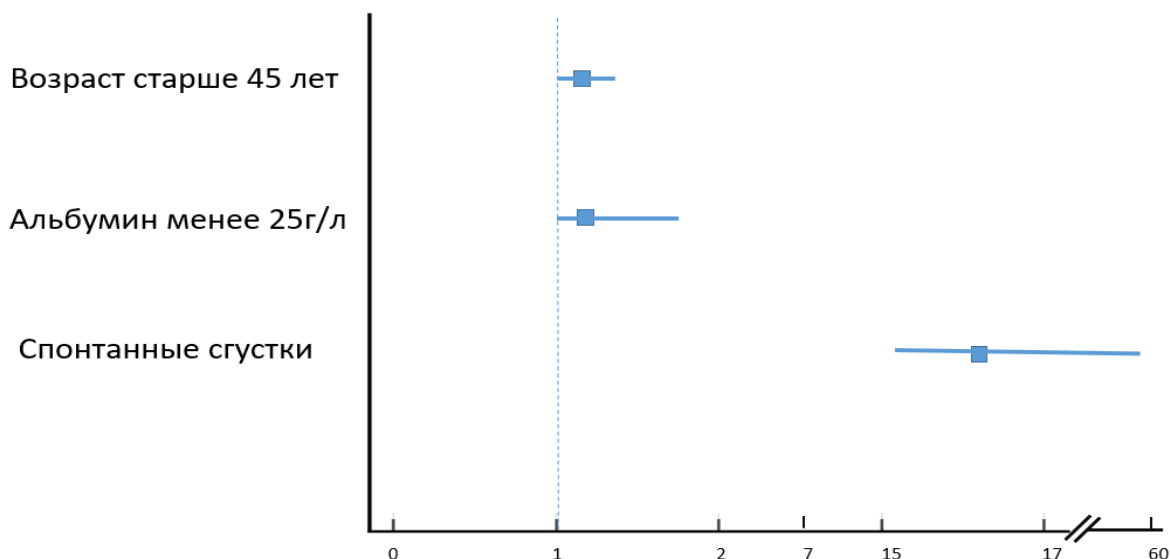


Рисунок 28 – Факторы, проявившие значимость в многофакторной регрессионной модели ( $p < 0,05$ ) в отношении риска развития тромбоза у пациентов с ХГН

При оценке зависимости факта тромбоза от значения логистической модели с помощью ROC-анализа была получена следующая характеристическая кривая (Рисунок 29). Площадь под ROC-кривой составила 0,941 с 95%-м ДИ 0,889 – 0,992. Таким образом, полученная модель, включающая возраст пациента, уровень альбумина сыворотки крови и наличие/отсутствие спонтанных сгустков по результатам ТТД обладала высокими прогностическими характеристиками. Чувствительность и специфичность модели составила 90,91 % и 90,67% соответственно (Таблица 32).

Таблица 32 – Прогностические характеристики многофакторной регрессионной модели в отношении риска развития тромбоза у пациентов с ХГН

Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Положительная прогностическая ценность (%)	Отрицательная прогностическая ценность (%)	Индекс Юдена	AUC
90,91	90,76	58,82	98,55	0,816	0,941

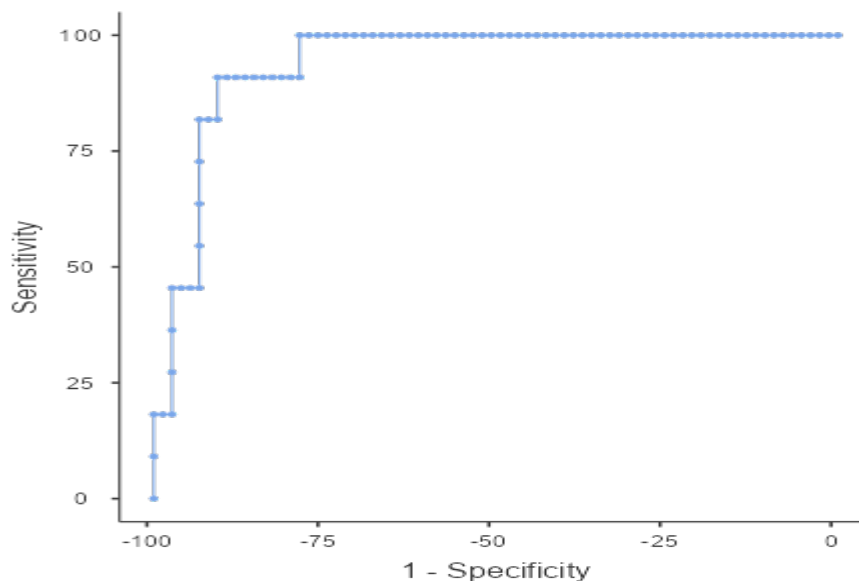


Рисунок 29 – ROC-кривая, характеризующая зависимость классификации тромбоза от значения модели

### 3.9 Описание клинических случаев

#### *Клинический случай № 1*

#### **Пациент Ф.В.А., 70 лет**

Пациент, длительно страдающий АГ, плохо контролируемым СД 2го типа с макро- (хроническое облитерирующее заболевание периферических артерий с гемодинамически значимыми стенозами слева поверхностной бедренной артерии, передней большеберцовой артерии, тibiоперонеального ствола) и микрососудистыми (диабетическая пролиферативная ретинопатия) осложнениями, диабетической нейропатией, синдромом диабетической стопы, госпитализирован в мае 2023 года в университетскую клиническую больницу №3 «Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с выраженным отечным синдромом.

У пациента с 2022 г. выявлена нарастающая протеинурия с формированием НС и прогрессирование почечной дисфункции, что может укладываться в

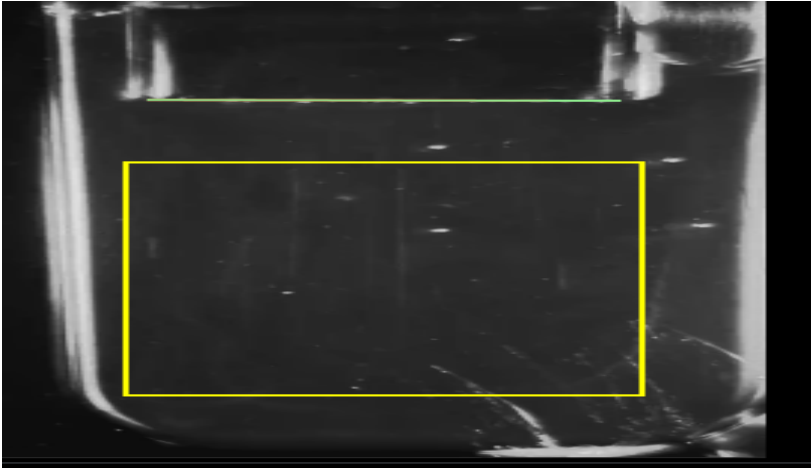
картину диабетической нефропатии. Однако развитие остроснефритического синдрома в сочетании с усугублением выраженности НС через несколько месяцев после инфекции (в июле 2022 года - гнойно-некротический очаг левой стопы с синдромом интоксикации), не позволял исключить присоединение ХГН. В связи с чем временно были отменены антикоагулянты.

По данным проведенного обследования функция почек соответствует ХБП С3б (рСКФ - 41 мл/мин), признаки НС (протеинурия - 6,7 г/сутки, альбумин 24 г/л), активный мочевой осадок (микрогематурия). Иммунологические маркеры (АНСА, АНА, иммуноблот, APLA2R, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, С3-С4-компоненты комплемента в пределах нормы, повышен IgA до 5,8 г/л).

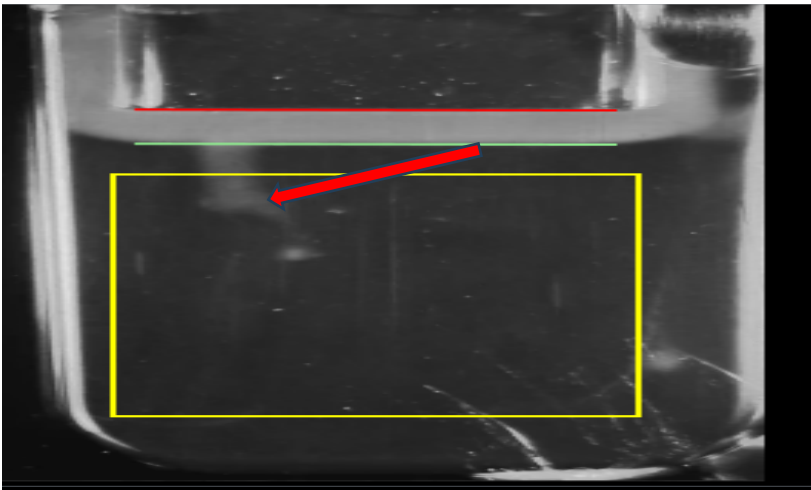
Учитывая выраженный гидроторакс, 18.05.2023г. проведен торакоцентез с удалением 3 литров жидкости из правой плевральной полости, 18.05.2023г. инициирована ультрафильтрация/гемодиализ (всего проведено 7 процедур).

**Коагулограмма от 15.05.2023г.:** dRVVT (время свертывания под действием разбавленного яда гадюки Рассела): 1,02 сек (N=0,8-1,2 сек); АЧТВ: 1,36 сек (N=0,75-1,25 сек); время АЧТВ-ВА: 1,3 сек (N=0,8-1,2 сек); МНО: 1,1 (N=0,9-1,16); протромбиновое время: 12,1 сек (N=9,4-12,5 сек); ПТИ: 87 % (N=70-130%); фибриноген: 4,28 г/л (N=1,8-4 г/л), Д-димер: 2,2 мкг/мл (N=0-0,5 мкг/мл); время фибринолиза – 20,7 мин (N=5-12 мин).

**При проведении ТТД от 17.05.2023г.** отмечается явная гиперкоагуляция, проявляющаяся в увеличении показателей, отражающих скорость роста фибринового сгустка ( $V_i = 60,3$  мкм/мин, увеличение размера сгустка до 1334 мкм, формирование спонтанного сгустка на 15 минуте (на Рисунке 30 продемонстрировано образование и рост спонтанного сгустка через 15 (Б) и 30 (В) минут инкубации).



А - Начало инкубации



Б - Через 15 мин инкубации



В - Через 30 минут инкубации

Рисунок 30 – Тест тромбодинамики у пациента Ф.В.А.

18.05.2023г. пациент переведен в реанимационное отделение в связи с нарастающей одышкой, была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием, в результате проведения которой диагностирована ТЭЛА справа, двусторонняя пневмония (нижнедолевая справа, очаговая слева). Начата антибактериальная, возобновлена антикоагулянтная терапия, кислородная поддержка. В результате проводимой терапии достигнута положительная динамика, значительное улучшение самочувствия, купирование дыхательной недостаточности, снижение воспалительной активности (уровень С-реактивного белка снизился с 75 мг/л до 2 мг/л), снижение веса до -17 кг, купирование проявлений острой левожелудочковой недостаточности, острого почечного повреждения (уровень креатинина = 180-141 мкмоль/л).

Запланированная с целью уточнения морфологического варианта повреждения почек нефробиопсия не проведена из-за развившейся ТЭЛА, требующей постоянной антикоагулянтной терапии. Пациент переведен на пероральные антикоагулянты (апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут).

***Клинический диагноз.***

***Основной*** - Хронический гломерулонефрит нефротического типа (анасарка, двусторонний гидроторакс, торакоцентез справа от 18.05.2023г., сеансы ультрафильтрации), морфологически неverified. Хроническая болезнь почек С3б (рСКФ 33 мл/мин).

***Осложнение*** - ТЭЛА с поражением нижнедолевой артерии справа с распространением на артерии S8,9,10 справа от 18.05.2023. Инфаркт нижней доли правого легкого. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Острая левожелудочковая недостаточность от 18.05.2023. Отек легких. Дыхательная недостаточность 2 ст.

***Сопутствующие заболевания*** - Сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия. Дистальная диабетическая сенсомоторная полинейропатия. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Реваскуляризация в объеме баллонной ангиопластики левой поверхностной бедренной артерии, передней большеберцовой артерии, тibiоперонеального ствола от 12.07.2022г. Состояние после ампутации 4,5 пальцев с резекцией плюсневых костей левой стопы от 25.05.2022г., экзартикуляции 3 пальца, 3 плюсневой кости, культи 4,5 плюсневых костей, краевой резекции кубовидной кости. Гипертоническая болезнь III, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Таким образом, данного пациента уже при поступлении можно отнести к группе высокого риска тромботических осложнений (возраст старше 45 лет, наличие НС с гипоальбуминемией менее 25 г/л, гиперкоагуляция с формированием спонтанных сгустков по ТТД). На следующие сутки после получения результата ТТД у пациента диагностировано развитие ТЭЛА с поражением нижнедолевой артерии справа с распространением на артерии S8,9,10 справа.

#### *Клинический случай № 2*

**Пациент З.И.В.**, 49 лет, находился в отделении нефрологии - с 29.09.2022 по 05.10.2022гг университетской клинической больницы №3 «Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с **клиническим диагнозом:**

**Основное заболевание:** Хронический гломерулонефрит нефротического типа (морфологически - мембранозная нефропатия 1 ст, нефробиопсия от 30.09.2022г.). Хроническая болезнь почек С 2 (рСКФ 64 мл/мин).

**Сопутствующие заболевания:** Болезнь Вильсона - Коновалова с поражением печени (цирроз печени класс В по Чайлд-Пью с синдромом портальной гипертензии (варикозно расширенные вены пищевода 1ст, спленомегалия, расширение воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вен, спленогастральные и спленоренальные анастомозы), печеночно-клеточной недостаточности), центральной нервной системы, дрожательно-ригидная форма. Хронический гастрит. Нормохромная анемия легкой степени.

При поступлении предъявлял **жалобы на**: общую слабость, одышку, отеки нижних конечностей, увеличение живота.

Из **анамнеза заболевания**: появление тремора головы и верхних конечностей, усиления болей в животе отмечает с 2020г. При осмотре щелевой лампой выявлено кольцо Кайзера-Флейшера. По данным ультразвукового исследования - цирроз печени, спленомегалия. Выявлены тромбоцитопения ( $70 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение церулоплазмينا до 60 мг/л, экскреция меди с мочой 145 мкг/сут (N=3-35 мкг). При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга от 12.12.2020г. - картина нейродегенерации с поражением ядер среднего мозга, ядер мозжечка и базальных ядер. Умеренная церебральная атрофия. Диагностирована болезнь Вильсона-Коновалова с поражением печени (цирроз печени класс В по Чайлд-Пью с синдромом портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности), центральной нервной системы (энцефалопатия с бульбарным синдромом, постуральным тремором рук, синдромом цервикальной дистонии с левосторонним тортиколлисом).

Назначена терапия Д-пенициламином 1000 мг в сутки, с последующим увеличением до 1500 мг в сутки, был отмечен положительный эффект (снижение уровня меди в моче). С августа 2021г. после вакцинации Гам-КОВИД-Вак впервые развился НС. Учитывая применение высоких доз купренила, возникло предложение о лекарственной нефропатии. 05.04.2022г. купренил был отменен и с 01.05.2022г. пациент начал получать триентин для связывания меди. Через 5 месяцев после отмены купренила сохраняется тяжелый НС. Госпитализирован для выполнения пункционной биопсии почки.

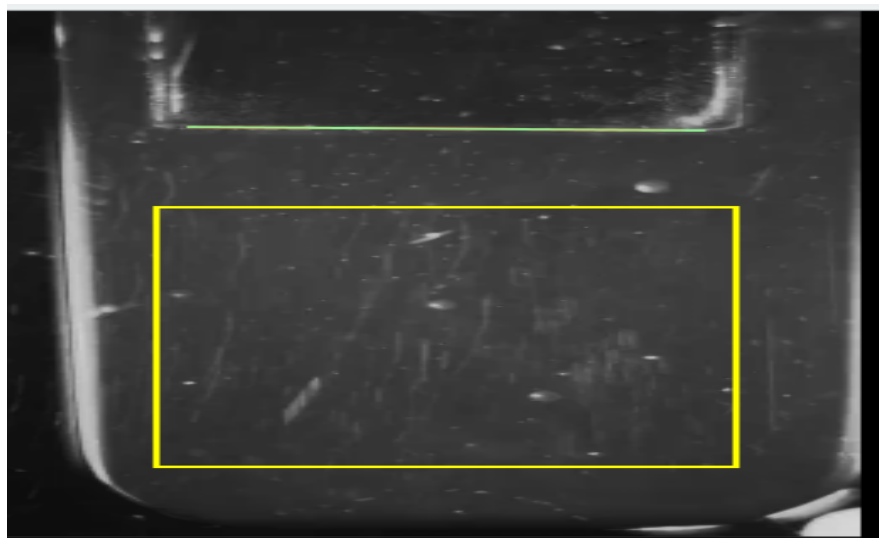
При обследовании выявлен тяжелый НС (анасарка, асцит, двусторонний гидроторакс, уровень альбумина в сыворотке крови - 20 г/л, общего белка - 46 г/л, суточная протеинурия - 10 г), функция почек сохранна. Признаков печеночно-клеточной недостаточности не выявлено. 15.09.2022г. проведен торакацентез с удалением 6 литров жидкости, проводилась диуретическая, гастропротективная, антикоагулянтная терапия. Для проведения биопсии почки и уточнения

морфологического варианта нефропатии антикоагулянтная терапия была отменена.

28.09.2022г. проведена биопсия почки, выявившая картину мембранозной нефропатии, вероятно вторичного генеза, так как титр антител к рецептору фосфолипазы А2 < 1:10. Среди причин развития вторичной МН обсуждается терапия купренилом. Проведен онкопоиск, не выявивший признаков злокачественной опухоли.

**Коагулограмма:** МНО: 1,04 (N=0,9-1,16); протромбиновое время: 11,4 сек (N=9,4-12,5 сек); ПТИ: 94% (N=70-130%); фибриноген: 6,53 г/л (N=1,8-4 г/л); Д-димер: 7,63 мкг/мл (N=0-0,5 мкг/мл); АЧТВ: 1,04 сек (N=0,75-1,25 сек); ПТИ: 88% (N=70-130%), антитромбин III – 106%, (N=70-140%).

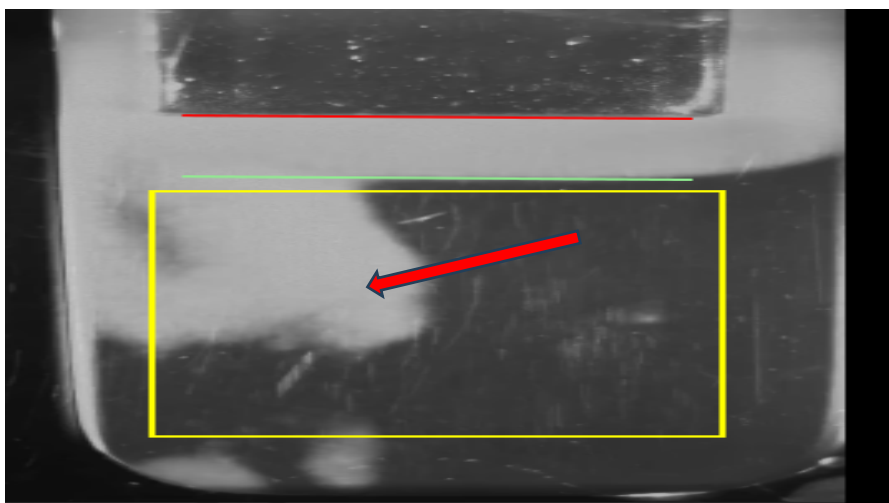
**Проведен ТТД,** в ходе которого отмечается явная гиперкоагуляция, проявляющаяся в увеличении показателей, отражающих скорость роста фибринового сгустка  $V_i$  – 69,8мкм/мин, размер сгустка – 1525 мкм, формирование спонтанного сгустка на 15 минуте (на Рисунке 31 продемонстрировано через 15 минут (Б) и особенно через 30 минут (В) инкубации образования сгустка).



А - Старт (начало инкубации)



Б - Через 15 минут инкубации



В - Через 30 мин инкубации

Рисунок 31 – Тест тромбодинамики у пациента З.И.В.

Пациенту было **рекомендовано** продолжить прием препаратов:

1. Триэтилентетрамин (Триентин) 250 мг по 2 капсуле утром, 2 капсуле вечером;
2. Эноксапарин натрия (Клексан) 0,4 мл подкожно в околопупочную область 1 раз в сутки после повторного УЗИ почек (при наличии признаков организации гематомы);
3. Торасемид 10 мг по 1/2 таблетке 1 раз в сутки утром;
4. Спиринолактон 50 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки;

Несмотря на рекомендованную терапию антикоагулянтами пациент не следовал рекомендациям, и через 2 недели после выписки из стационара развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, по месту жительства возобновлена терапия апиксабаном 5 мг 2 раза в сутки.

Пациента в представленном клиническом наблюдении также можно отнести к группе высокого риска ВТЭ (возраст, тяжелый НС, образование спонтанных сгустков по ТТД, повышение Д-димера), однако антикоагулянтная терапия была возобновлена несвоевременно, в связи с чем риск ВТЭ реализовался в развитии венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

### *Клинический случай № 3*

**Пациент З.С.В.**, 42 лет, находился в нефрологическом отделении университетской клинической больницы №3 «Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 12.12.2022г. по 30.12.2022г. с **клиническим диагнозом:**

**Основное заболевание:** Хронический гломерулонефрит нефротического типа, морфологически мембранозная нефропатия 2 ст., (биопсия почки от 20.12.2022 г), леченный ГКС в т.ч. в сверхвысоких дозах, циклофосфамидом (800 мг). ХБП С1 (СКФ - 84,7мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Постпункционная гематома левой почки, стадия организации.

**Сопутствующие заболевания:** Гиперлиппротеинемия 2в. Артериальная гипертензия 2ст., высокого сердечно-сосудистого риска. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Окклюзии поверхностной бедренной артерии, глубокой бедренной артерии левой нижней конечности, состояние после бедренно-подколенного шунтирования от 05.04.2022г. Тромбоз шунта, тромбэктомии из бедренно-подколенного шунта слева, левой подколенной артерии и артерий левой голени. Аутовенозная пластика проксимального анастомоза бедренно-подколенного протеза и подколенной артерии от 03.10.2022г. Ретромбоз. Ишемическая гангрена левой стопы и голени. Ампутация

левой нижней конечности на уровне средней трети бедра от 5.10.2022г. Анемия легкой степени.

При поступлении предъявлял **жалобы** на: отек правой нижней конечности, тошноту после еды.

Из **анамнеза заболевания**: у пациента 42 лет впервые выявлена АГ с повышением САД до 180/100 мм рт.ст. С 2019г. - ощущение онемения и болей в нижних конечностях при ходьбе по типу перемежающей хромоты. В апреле 2022г. выявлена окклюзия левой поверхностной бедренной артерии до уровня нижней трети бедра (критическая ишемия слева) и субтотальная субокклюзия поверхностной бедренной артерии справа. Выполнено бедренно-подколенное шунтирование слева и баллонная ангиопластика правой поверхностной бедренной артерии.

При обследовании впервые выявлена протеинурия 1,6 г/л и гипопроteinемия 46 г/л, функция почек сохранна. После выписки получал терапию клопидогрелем 75 мг в сутки. В октябре 2022г. развилась ишемическая гангрена левой стопы и голени.

Установлен диагноз облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с окклюзией поверхностной бедренной артерии, глубокой бедренной артерии левой нижней конечности и тромбозом шунта. Проведена тромбэктомия бедренно-подколенного протеза с ретромбозом. Выполнена ампутация левой нижней конечности на уровне средней и нижней трети бедра. Во время госпитализации выявлен тяжелый НС (протеинурия 10 г/л, уровень альбумина сыворотки крови – 23 г/л). После ампутации конечности антикоагулянтные препараты назначены не были.

По данным обследования криоглобулины, антифосфолипидные антитела, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, ANCA отрицательные. Выполнена биопсия почки, выявившая картину мембранозной нефропатии, титр антител aPLA2R - 1:40. Биопсия осложнилась развитием гематомы. С 26.12.2022г. назначена терапия преднизолоном в начальной дозе 30 мг в сутки. После организации гематомы - проведен 1-й сочетанной "пульс"- преднизолон 500 мг

№2 + циклофосфамид 800 мг №1 29.12.2022г.-30.12.2022г., который пациент перенес удовлетворительно.

В связи с выраженным НС назначена антикоагулянтная терапия - зноксапарином 0,4 мл п/к. Несомненный вклад в прогрессирование нефропатии вносит гиперлипидемия, в связи с чем была увеличена доза аторвастатина до 20 мг в сутки.

**Коагулограмма от 13.12.2022г.:** АЧТВ: 1,02 сек (N=0,75-1,25 сек); МНО: 1,04 (N=0,9-1,16); протромбиновое время: 11,4 сек (N=9,4-12,5 сек); ПТИ: 94% (N=70-130%); фибриноген: 7,09 г/л (N=1,8-4 г/л); антитромбин III - 166% (N=70-140%); протеин С – 154% (N=70-140%), фактор X – 9,8 нг/мл (в пределах референса), время ХПа-зависимого фибринолиза 33 мин (N=5-12 мин).

**При поступлении (до назначения антикоагулянтной терапии) проведен ТТД,** в ходе которого отмечается явная гиперкоагуляция, проявляющаяся в увеличении показателей, отражающих скорость роста фибринового сгустка ( $V_i$  - 60,4 мкм/мин), размера сгустка 1348 мкм и появление спонтанного сгустка, занимающего площадь более 25% (на Рисунке 32 продемонстрировано уже на старте исследования появление спонтанных сгустков (А), через 15 минут (Б) и особенно через 30 минут (В) инкубации - образование сгустка).



А - Старт (начало инкубации)



Б - Через 15 минут инкубации



В - Через 30 минут инкубации

Рисунок 32 – Тест тромбодинамики у пациента З.С.В.

Согласно обследованию причиной тромбоза бедренной и подколенной артерии справа у данного пациента стал тяжелый НС с гипоальбуминемией <25 г/л, а не атеросклеротическое поражение периферических артерий, как было заподозрено по месту жительства ранее. Кроме того, дополнительным фактором риска ВТЭ является наличие у пациента aPLA2R позитивной мембранозной нефропатии, для которой по данным литературы характерны тромботические осложнения, в том числе артериальные тромбозы. Фактором, указывающим на риск повторных тромбозов, являются показатели ТТД, свидетельствующие о сохранении гиперкоагуляции с формированием спонтанных сгустков. В связи с высоким риском повторных тромбозов пациенту рекомендована антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами до купирования НС.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

НС при ХГН является признаком клинической активности, что требует уточнения морфологического диагноза и активной терапии, так как персистирование НС чревато развитием множества осложнений, в том числе угрожающих жизни [62, 67].

Нами установлено, что пациенты с ХГН с наличием, либо отсутствием НС существенно не различались по таким характеристикам, как: возраст, ИМТ, частота АГ, СД, ожирения, гиперхолестеринемии, уровням САД и ДАД. Однако наличие НС у пациентов с ХГН достоверно ассоциировалось с большей частотой выявления анемии, а также спонтанных сгустков по ТТД и тромбоэмболических событий.

Известно, что дислипидемия является фактором прогрессирования клубочкового повреждения, что ускоряет развитие гломерулосклероза [11, 73].

В еще одном исследовании было показано, что основной причиной смерти среди взрослых больных с НС являются сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда или ишемический инсульт) [113].

В нашей работе продемонстрировано, что пациенты с наличием НС характеризовались достоверно более низкими уровнями эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и более высокими - общего ХС, ХС ЛПНП и суточной протеинурии по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без НС.

Каждый случай НС требует проведения тщательного поиска возможных его причин, верификации морфологического варианта поражения почек и установления морфологического/клинического диагноза с последующим обоснованием лечения.

В нашей работе показано, что у пациентов с ХГН при наличии НС значимо чаще встречаются такие морфологические формы ГН, как: БМИ, ФСГС и МН по сравнению с пациентами без НС. Рядом авторов также показано, что НС является

основным проявлением первичных подоцитопатий – БМИ, ФСГС и МН [13, 27, 108, 110, 131].

При наличии НС в группе пациентов с ХГН выявлено более частое использование ГКС, диуретиков и антикоагулянтов по сравнению с пациентами без НС.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что нарушение системы гемостаза является одним из основных патологических механизмов, способствующих повышенному риску тромбоэмболических осложнений при НС. Вследствие чего нами более подробно был проведен анализ параметров плазменного гемостаза у пациентов с ХГН в зависимости от наличия/отсутствия НС. Среди рутинных тестов оценки гемостаза у больных с НС по сравнению с пациентами без НС отмечен более высокий уровень Д-димера и фибриногена в плазме крови, а среди дополнительных тестов – снижение активности АТIII.

Tan X. с соавт. (2017) в качестве предиктора тромботических событий после биопсии почки использовали уровень сывороточного Д-димера. По сравнению с пациентами с низким уровнем Д-димера в сыворотке ( $<2,00$  мкг/мл), субъекты в группе с высоким уровнем Д-димера в сыворотке ( $\geq 2,00$  мкг/мл) были более склонны к развитию тромботических осложнений (9,1% против 0,3%; ОР 30,33;  $p < 0,001$ ). Д-димер положительно коррелировал с возрастом ( $r_s = 0,258$ ,  $p < 0,001$ ), обратно - с альбумином ( $r_s = -0,339$ ,  $p < 0,001$ ). В совокупности пациенты с высоким уровнем Д-димера в сыворотке имеют повышенный риск тромботических осложнений после биопсии почки. Авторы исследования делают вывод, что сывороточный Д-димер может служить потенциальным предиктором тромботических событий у пациентов с заболеванием почек [135].

Для НС характерно снижение уровня АТ III, наиболее мощного эндогенного антикоагулянта, ответственного в том числе за активность гепарина, который ингибирует факторы свертывания II, VII, IX, X и XII. Считается, что главной причиной снижения уровня АТ III при НС является потеря его с мочой, вторичная по отношению к проницаемости клубочковой мембраны. Опубликованы исследования, подтверждающие роль снижения активности АТ III

у больных с НС как причины венозных и артериальных тромбозов [16, 54, 55, 126]. Однако в нашем исследовании, активность АТ III не отличалась значимо от референсных значений у здоровых людей.

Другой важной причиной формирования гиперкоагуляции у больных НС служит высокий уровень фибриногена, который, как считается, опосредован гипоальбуминемией, стимулирующей компенсаторный синтез фибриногена в печени. Последний, как упоминалось выше, усиливает реактивность тромбоцитов и агрегацию эритроцитов. Кроме того, пациенты с НС имеют более высокие уровни факторов свертывания V и VII,  $\alpha_2$ -макроглобулина [104].

Shlipak M.G с соавт. (2010) также указывают, что пациенты с НС имеют повышенную концентрацию фибриногена, что связано с увеличением уровней провоспалительных маркеров, СРБ и интерлейкина-6 [65].

Стоит отметить, в нашем исследовании у больных с НС отмечено удлинение времени фибринолиза и повышение активности протеина С по сравнению с референсными значениями. Однако у больных с МН активность протеина С была в пределах референсных показателей, что, по-видимому, отражает отсутствие компенсаторного повышения этого показателя.

Pawlak K. с соавт. (2009) и Cetin O. с соавт. (2006) продемонстрировали в качестве причины гиперкоагуляции наряду с возрастанием в плазме крови уровня ТФ, концентрации факторов свертывания XIIa, VIIa, также и активированного протеина С [85, 147].

По данным нашего исследования рутинные (локальные) тесты гемостаза позволяют выявить гиперкоагуляцию только у 5,2% больных с НС. Показатели рутинных тестов (АЧТВ, МНО, ПТВ или ПТИ) также не позволяют прогнозировать риск тромбоэмболических осложнений в этой категории больных. Рутинные методы оценки гемостаза, применяемые в клинической практике, не позволяют всесторонне оценить процесс коагуляции у больных с НС, и, следовательно, не могут использоваться для обоснования антикоагулянтной терапии [32]. В отличие от рутинных локальных тестов оценки коагуляции, глобальные тесты оценки гемостаза могут быть полезны в оценке

состояний гипо- или гиперкоагуляции при сложных многофакторных условиях, например, у больных с НС.

Вследствие этого, с целью более тщательного изучения плазменного гемостаза нами был применен интегральный метод его оценки – ТТД, в ходе проведения которого было выявлено достоверное изменение некоторых параметров - увеличение начальной скорости образования сгустка, размера сгустка, увеличение плотности фибринового сгустка и большую частоту выявления спонтанных сгустков в группе пациентов с наличием НС по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без НС, что свидетельствовало о большей готовности к тромбообразованию при наличии НС [2, 48]. По данным ТТД нами выявлена гиперкоагуляция у 58,3% больных с НС.

Нами также отдельно проведен анализ интегральных показателей плазменного гемостаза по ТТД у пациентов с НС, не получающих антикоагулянтную терапию. Установлено, что в этой подгруппе пациентов регистрируется также достоверно большая величина  $V_i$  и  $C_s$ . Кроме того, спонтанные сгустки по ТТД наряду с ВТЭ также значимо чаще выявлялись у пациентов с НС по сравнению с пациентами без НС. Полученные нами результаты в очередной раз подтверждают факт гиперкоагуляции у пациентов с НС.

Также в нашей работе выявлены корреляционные связи между ИМТ и параметрами ТТД, что подтверждает известную закономерность риска развития гиперкоагуляции на фоне ожирения.

Избыточная масса тела является доказанным фактором риска развития ВТЭ, особенно если ИМТ превышает  $30 \text{ кг/м}^2$  [114], при этом ИМТ имеет сильную линейную зависимость от частоты ВТЭ [99].

Единственными признаваемыми всеми авторами факторами риска тромбозов, прежде всего венозных, являются гипоальбуминемия и протеинурия [15]. Так, по данным анализа указанных 22 случаев с ишемическим нарушением мозгового кровообращения у больных с НС средний уровень сывороточного альбумина составил  $18,4 \text{ г/л}$ , а средняя протеинурия –  $8,1 \text{ г/сут}$  [92]. Другие

авторы также признают важную роль сниженного уровня альбумина сыворотки крови как маркера повышенного риска ВТЭ [86, 133].

Поскольку гипоальбуминемия является определяющим фактором в развитии гиперкоагуляции у больных с НС, в нашей работе пациенты были разделены по уровню альбумина на две группы: с альбумином сыворотки более 25 г/л и менее 25 г/л. В логистическом регрессионном анализе этот фактор был в наибольшей степени связан с развитием тромбоэмболических осложнений.

Далее нами отмечены определенные изменения со стороны ряда лабораторных показателей, связанных с уровнем альбумина [26, 149]. Так, показано, что пациенты с уровнем альбумина сыворотки крови  $< 25$  г/л имели значимо большее число тромбоцитов, уровень общего ХС, ХС ЛПНП по сравнению с группой пациентов с уровнем альбумина сыворотки  $> 25$  г/л.

Нами не получено значимых различий в уровнях ПТИ, ПТВ, МНО, АЧТВ, активности протеина С и концентрации фактора X у пациентов с ХГН в зависимости от уровня альбумина.

Yang Y. с соавт. (2014) считают, что для оценки риска тромбозов в меньшей степени ориентируются на уровень АЧТВ и ПТВ [128]. Panteleev M.A. с соавт. (2015) также полагают, что стандартные рутинные лабораторные анализы, такие как АЧТВ и ПТВ имеют недостаточно высокую чувствительность и специфичность для диагностики ряда нарушений гемостаза. Данные параметры могут оставаться в пределах нормы, однако при этом у пациента может существовать риск возникновения тромбоза [117].

В то же время в группе пациентов с ХГН с уровнем альбумина сыворотки  $< 25$  г/л нами выявлены важные особенности в лабораторных показателях, отражающих активацию плазменного гемостаза: достоверно меньшие значения активности АТ III, большие – времени фибринолиза, уровня Д-димера и фибриногена, свидетельствующие в пользу более выраженной гиперкоагуляции у больных с более тяжелым НС.

Полагают, что у больных с НС высокий уровень фибриногена опосредован гипоальбуминемией, стимулирующей компенсаторный синтез фибриногена в

печени. Последний, как упоминалось выше, усиливает реактивность тромбоцитов и агрегацию эритроцитов. Кроме того, пациенты с НС имеют более высокие уровни факторов свертывания V и VII,  $\alpha_2$ -макроглобулина [104].

Hoseiny Nejad N с соавт. (2021) при определении уровней альбумина, АТ III, фибриногена и Д-димера в плазме у 30 детей с нефротическими заболеваниями продемонстрировали, что медианные уровни альбумина и АТ III в плазме были ниже, а уровни фибриногена и Д-димера – выше у пациентов с бессимптомной ГЭЛА, чем у пациентов без нее, при этом не было статистически значимых различий между полом, возрастом, гемоглобином, гематокритом пациентов и результатами перфузионного сканирования легких [72].

Вопрос о наиболее информативных методах исследования гемостаза остается спорным до сих пор. В настоящее время в лабораторной практике для оценки гемостаза доступны локальные тесты, дающие информацию о состоянии отдельных звеньев гемостаза, и глобальные, позволяющие оценить систему гемостаза в целом. Показателями, отражающими внешний путь свертывания являются ПТВ и МНО, которые служат маркерами эффективности антикоагулянтной терапии. ПТВ оценивает, прежде всего, уровень VII фактора свертывания. МНО – стандартизированный вариант ПТВ. Удлинение ПТВ возможно и при дефиците витамин К-зависимых факторов - X, V, II факторов свертывания [40]. Но ни один из этих показателей не отражал риск развития тромботических осложнений у больных с НС в нашем исследовании.

Важно отметить, что параметры интегрального ТТД с большей частотой подтверждают наличие гиперкоагуляции у больных ХГН с уровнем альбумина < 25 г/л. Об этом свидетельствуют полученные нами результаты: большая величина  $V_i$ , более высокая плотность сгустка фибринового сгустка и большая встречаемость спонтанных сгустков по сравнению с аналогичными параметрами с группой пациентов с ХГН с уровнем альбумина сыворотки > 25 г/л [149]. Анализ корреляционной зависимости дополнительно подтвердил связь между уровнями альбумина и склонностью к гиперкоагуляции. Указанную закономерность демонстрируют выявленные взаимосвязи между уровнями

альбумина и тромбоцитов, Д-димера, временем фибринолиза, активностью АТ III.

Для оценки риска тромбозов традиционно ориентируются на уровень фибриногена, тромбоцитов и показатель Д-димера [128].

В работе Zhang L. с соавт. (2014) было показано, что факторами риска тромбообразования, установленными с помощью многофакторного анализа, при НС оказались гипоальбуминемия ниже 25 г/л, длительность НС, протеинурия более 10 г/сут, гиповолемия и низкий уровень АТ III (менее 75%) [125]. Однако до настоящего времени неизвестно, применимы ли пороговые уровни сывороточного альбумина, установленные в этих исследованиях, для всех заболеваний, протекающих с НС. В нашем исследовании также определен порог сывороточного альбумина менее 25 г/л для оценки риска ВТЭ, независимо от морфологического варианта ХГН.

Биопсия почек широко рекомендуется в клинике для определения морфологического варианта заболевания почек [135]. Выше уже было отмечено, что НС более часто встречается при таких морфологических формах ГН, как: БМИ, ФСГС и МН [13, 27, 110, 131].

Shi-Jun Li с соавт. (2012) продемонстрировали, что ВТЭ была выявлена у 36% больных МН с НС, при этом тромбоз почечных вен и ТЭЛА встречались наиболее часто и обычно протекали бессимптомно [146]. Li S.J. с соавт. (2016) показали распространенность ВТЭ у больных ФСГС с НС, которая составила около 10%. У большинства пациентов была ТЭЛА [129].

На следующем этапе исследования в настоящей работе нами проведен анализ клинических и лабораторных параметров, включая ТТД, у пациентов в зависимости от морфологического типа ХГН.

Продемонстрировано, что достоверно больший уровень фибриногена плазмы и максимальный уровень тромбоцитов отмечается у пациентов с ФСГС. Однако по нашим данным, частота гиперкоагуляции, спонтанных сгустков, уровням Д-димера, ПТИ, ПТВ, МНО, и в целом частота тромбоэмболических

осложнений не была достоверно выше при какой-либо морфологической форме ХГН.

В то же время, S-J. Li и соавт. (2016) в своей работе показали, что повышение концентрации Д-димера является предиктором венозного тромбоза у больных ФСГС с НС [129].

По результатам ТТД в нашем исследовании максимальный уровень  $V_i$  и  $C_s$  регистрировался у пациентов с МН и ФСГС, а наибольшая плотность фибринового сгустка (D) – при ФСГС, однако это не приводило к развитию клинически значимых тромбоэмболических осложнений.

На сегодняшний день у больных ХГН с НС недостаточно изучен вклад плазменных факторов, активации тромбоцитов и процессов фибринолиза в развитие состояния гиперкоагуляции. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения существующих у этих больных коагуляционных нарушений. Кроме того, необходимо исследование информативности различных тестов оценки гемостаза в этой группе больных.

Возникает необходимость в выборе наиболее информативного метода диагностики нарушений гемостаза среди глобальных (интегральных) тестов. Как указывалось ранее, к таковым методам исследования системы гемостаза относятся ТГТ, ТЭГ и ТТД [41].

На следующем этапе исследования проведен анализ характеристик пациентов в зависимости от состояния плазменного гемостаза, определенного интегральным методом (ТТД). Изменение хотя бы одного из параметров ТТД: укорочение  $T_{lag}$ , увеличение  $V_i$ ,  $V$ ,  $V_{st}$ ,  $CS$ ,  $D$ , а также появление спонтанных сгустков говорит о гиперкоагуляции. Согласно результатам проведенного теста, 81 (53,28%) пациент характеризовался гиперкоагуляцией, 71 (46,72%) - нормокоагуляцией.

Пациенты с гиперкоагуляцией по ТТД характеризовались достоверно старшим возрастом, более высокой частотой тромбозов и приема антикоагулянтов, а также четкой тенденцией к большей частоте НС по сравнению с пациентами с нормокоагуляцией.

Далее был проведен анализ лабораторных параметров у пациентов с ХГН с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией по ТТД. Согласно полученным результатам, у пациентов с гиперкоагуляцией отмечаются значимо более высокая концентрация фактора свертывания X, уровня фибриногена, а также четкая тенденция к более высокому уровню тромбоцитов и низкому – альбумина по сравнению с группой пациентов с нормокоагуляцией.

При проведении ТТД ранее нами были обнаружены отклонения, свидетельствующие об активации плазменного звена гемостаза у больных ХГН с НС: увеличение плотности сгустка (D), скорости образования сгустка ( $V_i$ ) и размера сгустка (CS) через 30 мин после инициации коагуляции, особенно при снижении содержания альбумина.

В подгруппе пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты, при наличии гиперкоагуляции отмечаются значимо более высокая концентрация фактора свертывания X по сравнению с группой пациентов с нормокоагуляцией.

Также были проанализированы и параметры ТТД у пациентов с ХГН, не принимающих антикоагулянты: при наличии гиперкоагуляции выявлены значимо более высокие показатели по ТТД по сравнению с пациентами с нормокоагуляцией ( $V_i$ ,  $V_s$ ,  $V$ , D, CS). Причем, в подгруппе пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, с наличием НС регистрируется достоверно большая величина  $V_i$ , CS и D.

Еще одним фактором, с которым ассоциированы тромбозы при НС, является лекарственная терапия, главным образом ГКС и диуретиками. Следует отметить, что описания тромбозов у больных НС впервые появились с началом применения преднизолона в нефрологической практике. Оказалось, что ГКС повышают концентрацию некоторых плазменных факторов свертывания, укорачивают АЧТВ и ПТВ, усиливая тем самым гиперкоагуляционные сдвиги, свойственные НС. Диуретики увеличивают гемокоагуляционный потенциал крови за счет повышения ее вязкости [91]. В нашей работе гиперкоагуляция по ТТД достоверно чаще наблюдалась у больных с ХГН, получающих диуретики.

С нашей точки зрения представляет определенный интерес анализ различных характеристик пациентов с ХГН, включая частоту тромбозов, в зависимости от наличия спонтанных сгустков по ТТД. Всего зарегистрировано 28,9% пациентов с наличием спонтанных сгустков по ТТД. Установлено, что среди этих пациентов достоверно чаще встречались лица с ожирением, НС, наличием тромбоэмболических событий по сравнению с пациентами без спонтанных сгустков. При анализе лабораторных показателей нами выявлен достоверно более низкий уровень альбумина и четкая тенденция к повышению уровня Д-димера в подгруппе пациентов с наличием спонтанных сгустков по результатам ТТД по сравнению с пациентами без наличия спонтанных сгустков. При анализе параметров ТТД у пациентов с ХГН при наличии спонтанных сгустков по ТТД достоверно больше была величина  $V_i$ ,  $V_s$ ,  $V$  и  $CS$  (размер сгустка) по сравнению с пациентами с отсутствием спонтанных сгустков по ТТД.

Не было получено значимой разницы по частоте формирования спонтанных сгустков в зависимости от морфологической формы нефрита. Проводимая терапия также не влияла на частоту выявления спонтанных сгустков по тесту ТТД. Однако их связь с тромбоэмболическими осложнениями делает этот показатель ТТД важным дополнительным критерием для оценки риска ВТЭ и, по нашему мнению, дополнительным аргументом в пользу назначения антикоагулянтной терапии.

Принимая во внимание высокий риск развития тромботических осложнений у пациентов с ХГН с наличием НС, особый интерес представляет анализ клиничко-anamnestических и лабораторных характеристик группы пациентов, у которых за месяц до или после включения в исследование отмечалось развитие тромбозов. Стоит отметить, что на момент выполнения исследования пациенты в группе с развившимися тромбозами не получали антикоагулянтные препараты.

Тромбоэмболические осложнения были диагностированы у 14 больных с НС: 3 артериальных тромбоза (нижних конечностей и центральной артерии сетчатки) и 11 венозных (2 - ТЭЛА, 8 – тромбозы глубоких вен нижних

конечностей, 1 – тромбоз глубоких вен нижних конечностей+почечных вен+ТЭЛА).

Продемонстрировано, что пациенты с ХГН с наличием тромбозов были достоверно старше и чаще имели СД 2го типа и НС по сравнению с пациентами без тромбозов.

Лабораторно отмечаются логичные закономерности в виде более высокого уровня Д-димера и фибриногена, а также более низкий уровень альбумина у пациентов с наличием тромбозов по сравнению с лицами, у которых тромбозы не регистрировались. Кроме того, отмечалась четкая тенденция к большей длительности фибринолиза у пациентов с тромбозами по сравнению с теми, у кого тромбозы отсутствовали.

Но следует учитывать и то, что не всегда повышение уровня Д-димера у больных с НС ассоциирован с ВТЭ. Например, Sexton D.J. с соавт. (2012) показали, что уровни Д-димера обычно повышаются при НС даже в отсутствие клинически выраженного тромбоза и независимо связаны с возрастом, степенью протеинурии и уровнем сывороточного альбумина, но не с рСКФ. Исходные уровни Д-димера не предсказывали последующие эпизоды клинически очевидного тромбоза после 2 лет наблюдения [134]. В нашем исследовании факт повышения Д-димера имел пограничную значимость в оценке риска ВТЭ и не имел значимости в многофакторной регрессионной модели.

Далее нами был проведен анализ плазменного гемостаза посредством оценки параметров ТТД. Из всех показателей ТТД значимые различия были получены только в отношении спонтанных сгустков, которые значимо чаще регистрировались у пациентов с тромбозами по сравнению с теми, у кого тромбозы отсутствовали.

Таким образом, тромботические осложнения НС можно рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную сочетанием дисбаланса между про- и антикоагулянтными звеньями свертывающей системы крови, свойственного НС, и индивидуальных факторов риска (возраст, длительность НС, выраженность протеинурии и гипоальбуминемии, особенности терапии, сопутствующая

патология, наследственная тромбофилия). Дополнительный вклад в формирование тромбозов, по-видимому, может вносить нарастание прокоагулянтной активности в системной циркуляции вследствие генерализации локально-почечного внутрисосудистого свертывания крови, сопровождающего иммунное воспаление в клубочках при ГН [18, 19]. Массивная протеинурия сопровождается потерей естественных антикоагулянтов через поврежденную гломерулярную базальную мембрану, усилением синтеза прокоагулянтных факторов в печени, подавлением фибринолиза, эндотелиальные микрочастицы способствуют активации каскада свертывания крови, что ведет к развитию протромботического состояния, которое под влиянием других факторов риска приводит к развитию тромбозов [93].

Наличие НС является существенным фактором риска развития тромботических осложнений [100, 106, 116, 123, 146], в частности ВТЭ и АТЭ, которые обуславливают повышенную заболеваемость и смертность при НС [58, 146]. Венозные тромбозы наблюдаются приблизительно у трети пациентов, при этом часть из них остаются нераспознанными, так как протекают без клинических симптомов. Наиболее частой локализацией тромбозов являются глубокие вены нижних конечностей (у 34%), легочные артерии (у 38%), почечные вены (25-30%) [137]. Более редкие случаи связаны с тромбозом портальных вен, венозных синусов головного мозга, внутренней яремной вены, нижней полой вены [80].

Об особенностях изменения гемокоагуляционного потенциала при НС известно достаточно много, однако точные причины развития тромбоэмболических осложнений до настоящего времени не установлены. Не вызывает сомнений связь гиперкоагуляционного состояния с особенностями самого НС. Повышенная проницаемость почечного фильтра для различных эндогенных веществ, не фильтрующихся через клубочковую мембрану в нормальных физиологических условиях, обуславливает потерю естественных антикоагулянтов, вызывая дисбаланс между про- и антикоагулянтным потенциалом крови при любом генезе НС, включая ХГН [93].

Принимая во внимание важность своевременного прогнозирования такого грозного осложнения, как тромботические события, нам представляется первостепенным выявление факторов, способных выступать в качестве предикторов ВТЭ у пациентов с ХГН и НС. Изучение параметров, которые могли потенциально быть связаны с развитием тромбозов у пациентов с ХГН, проходило последовательно в два этапа. Первоначально, с целью выявления факторов, взаимосвязанных с развитием тромбозов у пациентов с ХГН, был проведен подробный анализ клинико-anamnestических и лабораторных параметров. Все факторы первоначально были оценены с позиций однофакторного сравнения, а на следующем этапе – был проведен проведен многофакторный анализ параметров, полученных в однофакторной регрессионной модели.

Итак, на первом этапе, была создана однофакторная регрессионная модель, связанная с тромбозами у пациентов с ХГН. С целью идентификации независимых предикторов риска развития тромбоза за месяц до и после включения в исследование, в регрессионный логистический анализ вошли как клинические, так и лабораторные факторы, показавшие свою прогностическую значимость в отношении развития тромбоза. Риск развития тромбозов был ассоциирован с более старшим возрастом (>45 лет), наличием НС, снижением уровня альбумина менее 25 г/л, повышением Д-димера >1,44 мг/л и признаками гиперкоагуляции при проведении ТТД: увеличении инициальной скорости роста сгустка ( $V_i$ ) более 58,7 мкм/мин, размера сгустка ( $C_s$ ) более 1306 мкм через 30 мин и формирование спонтанных сгустков.

На заключительном этапе исследования проведен многофакторный анализ параметров, которые продемонстрировали ранее свою значимость в однофакторной регрессионной модели, в ходе которого в качестве наиболее важных факторов выявлены: возраст старше 45 лет, альбумин сыворотки крови < 25 г/л и наличие спонтанных сгустков по ТТД. Полученная нами модель обладала высокими прогностическими характеристиками: чувствительность и специфичность модели составила 90,91% и 90,67% соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным отличием НС считается тот факт, что он является единой маской многих принципиально различающихся заболеваний. Так, развитие НС возможно при поражении почек иммуновоспалительной, аутоиммунной, метаболической, токсической и наследственной природы.

Прогноз при НС определяется с точки зрения краткосрочных, специфичных для заболевания почечных исходов, и долгосрочных перспектив. К последним относятся, наряду с ХБП, тромботические осложнения [81, 100, 123, 127], в частности, ВТЭ и артериальные тромбозы, которые обуславливают повышенную заболеваемость и смертность при НС [58, 146].

Детерминанты, способствующие развитию тромбозов при НС, в настоящее время остаются недостаточно изученными, при этом своевременное выявление факторов риска тромботических осложнений и протромботического потенциала крови крайне важно у пациентов с НС. В настоящее время по-прежнему продолжается поиск как клинико-анамнестических, так и лабораторных факторов, повышающих риск развития тромбоза и способных выступать с точки зрения прогностических маркеров.

Информация, полученная при использовании локальных лабораторных тестов, часто не отражает реальную ситуацию и не позволяет учитывать различные факторы и этапы гемостаза. В то время как глобальные тесты позволяют оценить интегральный потенциал свертывающей системы крови к образованию сгустка. К настоящему времени значение глобальных тестов оценки гемостаза у больных с НС мало изучено. Интегральные тесты оценки гемостаза, в том числе тест тромбодинамики могут стать альтернативой стандартным тестам для определения гиперкоагуляции у больных с НС [40, 51].

На сегодняшний день у больных с НС недостаточно изучен вклад плазменных факторов, активации тромбоцитов и процессов фибринолиза в развитие состояния гиперкоагуляции. Необходимы дальнейшие исследования

для уточнения существующих у этих больных коагуляционных нарушений. Кроме того, необходимо исследование информативности различных тестов оценки гемостаза у больных ХГН с НС.

Целью нашего исследования явилось изучение нарушения в системе плазменного звена гемостаза и выделение факторов риска тромботических осложнений у больных ХГН с НС.

Для решения поставленной цели в Университетской клинической больнице №3 «Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2020 по 2022 годы обследовано 152 больных ХГН, клинически протекающего преимущественно с протеинурией и НС (протеинурические формы ХГН). Данное исследование является когортным проспективным.

К критериям включения относились следующие параметры: пациенты с активным течением ХГН: протеинурией более 1 г/сут, нефротическим или нефритическим синдромами; возраст пациента  $\geq$  18 лет; подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. К критериям невключения: отказ от участия в исследовании; воспалительные заболевания в активной фазе.

Обследование пациентов на этапе включения в исследование проводилось по стандартной диагностической схеме, принятой в учреждении: сбор анамнеза и жалоб, осмотр, запись ЭКГ в 12 отведениях, забор биохимического и клинического анализа крови, коагулограммы. Для оценки нарушений гемостаза применяли рутинные лабораторные тесты – АЧТВ, ПТВ, МНО, уровень фибриногена, Д-димер и интегральный тест оценки гемостаза –ТТД.

В исследовании была оценена частота развития тромботических осложнений за время наблюдения. Кроме того, анализировалось наличие приема антикоагулянтной и иной терапии.

Первой задачей исследования являлась оценка выраженности нарушений плазменного звена гемостаза и частоты гиперкоагуляции у больных ХГН с НС в

сопоставлении с группой больных без НС с помощью рутинных тестов оценки гемостаза и теста тромбодинамики.

У 14 (14,6%) больных ХГН диагностированы тромбоемболические осложнения. Нами выявлены нарушения гемостаза различной степени выраженности, при этом по данным рутинных тестов гиперкоагуляция обнаруживалась у 5 (5,2%) из 96, а с помощью теста тромбодинамики – у 56 (58,3%) из 96 больных с НС.

Второй задачей нашего исследования явилось изучение у больных ХГН с НС, не получающих антикоагулянтную терапию, нарушений плазменного звена гемостаза с помощью ТТД в зависимости от особенностей клинического течения и морфологического варианта ХГН.

В группе больных с НС до назначения антикоагулянтной терапии отмечается значимое увеличение инициальной скорости образования фибринового сгустка  $V_i$ , а также показателей плотности  $D$  и размера  $CS$  фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы с активатором, а также более частое (34 % случаев) образование спонтанных сгустков в ТТД по сравнению с группой больных без НС (16,3% случаев).

Показатели  $V_i$  и  $CS$  ТТД коррелируют с уровнем протеинурии и альбумина сыворотки, а показатель плотности сгустка ( $D$ ) – с уровнем фибриногена крови, отражая вклад выраженности НС в развитие гиперкоагуляционного синдрома. Наиболее высокие показатели  $V_i$  и  $C_s$  установлены у больных ФСГС и МН. Показатели размера и плотности сгустка оказались выше у больных, принимающих диуретики.

Третьей задачей нашего исследования являлось определение вклада изменения активности АТ III, протеина С, концентрации фактора X в плазме крови, а также время XIIIa –зависимого фибринолиза у больных ХГН с наличием или отсутствием НС в развитии гиперкоагуляции и риска тромбоемболических осложнений.

В группе больных ХГН с НС отмечается значимое удлинение времени XIIIa-зависимого фибринолиза и компенсаторное повышение активности протеина С в

плазме крови, в то время как активность АТ III в плазме значимо не меняется по сравнению с референсными значениями. Повышение концентрации фактора X в плазме ассоциировано с гиперкоагуляцией по данным ТТД. Напротив, отсутствие компенсаторного повышения активности протеина С в плазме выявлено у больных МН по сравнению с другими формами ХГН.

Завершающей задачей нашего исследования явилось выделение факторов высокого риска развития тромботических осложнений, исходя из анализа клиничко-anamнестических и лабораторных характеристик. Первоначально был проведен однофакторный регрессионный анализ с целью идентификации независимых предикторов риска развития тромбоза за месяц до или после включения в исследование. Риск развития тромбозов был ассоциирован с более старшим возрастом ( $>45$  лет), наличием НС, снижением уровня альбумина менее 25 г/л, повышением Д-димера  $>1,44$  мкг/мл, признаками гиперкоагуляции при проведении ТТД: увеличении инициальной скорости роста сгустка ( $V_i$ ) более 58,7 мкм/мин, размера сгустка ( $C_s$ ) более 1306 мкм через 30 мин и формирование спонтанных сгустков.

На следующем этапе исследования проведен многофакторный анализ параметров, которые продемонстрировали ранее свою значимость в однофакторной регрессионной модели, в ходе которого в качестве наиболее важных факторов выявлены: возраст старше 45 лет, альбумин сыворотки крови  $< 25$  г/л и наличие спонтанных сгустков по ТТД. Полученная нами модель обладала высокими прогностическими характеристиками: чувствительность и специфичность модели составила 90,91% и 90,67% соответственно.

Таким образом, в ходе проведенной нами работы при изучении различных характеристик пациентов с ХГН с НС, нами были выявлены важные закономерности, проявляющиеся в выделении факторов, способных потенциально прогнозировать риск развития тромботических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) обнаруживаются нарушения гемостаза различной степени выраженности, при этом по результатам рутинных тестов гиперкоагуляция выявлена у 5 (5,2%) из 96 больных с нефротическим синдромом (НС) и у 6 (7,24%) из 56 больных без НС; а с помощью теста тромбодинамики - у 56 (58,3%) из 96 больных с НС и у 25 (45%) из 56 больных без НС; у 14 (9,2%) из 152 больных ХГН диагностированы тромбоземболические осложнения, из них 13 (92,9%) имели НС.

2. В группе больных ХГН с НС до назначения антикоагулянтной терапии отмечается значимое увеличение начальной скорости образования фибринового сгустка  $V_i$  [55,90 [50,55; 60,05] мкм/мин], плотности сгустка  $D$  [28 118 [23 992;31 306] отн.ед] и размера сгустка  $CS$  (мкм) [1176 [1067-1308] мкм] через 30 мин после контакта плазмы с активатором, по сравнению с группой больных без НС ( $V_i$  53,3[47,2;57] мкм/мин;  $D$  25 518 [23 178;29 451] отн. ед и  $Cs$  1063[983-1168] мкм,  $p < 0,05$ ), а также более частое образование спонтанных сгустков в ТТД (34% vs 16,3% случаев с/без НС соответственно),  $p < 0,05$ . Наиболее высокие показатели  $V_i$  и  $Cs$  ТТД установлены у больных ФСГС и мембранозной нефропатией.

3. Больные ХГН с признаками гиперкоагуляции и формированием спонтанных сгустков по ТТД были старше ( $p = 0,02$ ), имели более тяжелый НС с уровнем альбумина менее 25 г/л ( $p = 0,05$ ), более высокий уровень фибриногена сыворотки ( $p = 0,028$ ) и фактора свертывания  $X$  в плазме ( $p = 0,048$ ), чаще получали диуретическую терапию (56% vs 35% пациентов,  $p = 0,002$ ).

4. В группе больных ХГН с НС отмечается удлинение времени XIIIa-зависимого фибринолиза (19,4 [9,4-26,5] мин) и повышение активности протеина С (142 [112,5;194,25]%) в плазме крови, в то время как активность антитромбина III в плазме значимо не меняется 123 [110;140]% по сравнению с референсными значениями. Отсутствие компенсаторного повышения активности протеина С в

плазме (105,5 [82,5-145,7]%) выявлено у больных мембранозной нефропатией по сравнению с другими морфологическими формами ХГН (179 [139,5;213%]),  $p=0,034$ .

5. Риск тромбоэмболических осложнений у больных ХГН был выше в возрасте старше 45 лет (ОШ 1,100 [1,016;1,190],  $p=0,018$ ), с нефротическим синдромом со снижением альбумина менее 25 г/л (ОШ 1,163 [1,027; 1,316],  $p=0,017$ ) и наличием спонтанных сгустков по ТТД (ОШ 15,88[2,346; 57,603],  $p=0,005$ ). Среди морфологических вариантов наличие МН повышало риск тромботических осложнений [ОШ 5,97[1,46;24,42],  $p=0,013$ ]. Прогностическая регрессионная модель риска тромбоэмболических осложнений у больных ХГН обладает высокими показателями чувствительности (90,91%) и специфичности (90,67%), АUC 0,941 [95% ДИ 0,889 – 0,992].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с нефротическим синдромом на фоне хронического гломерулонефрита определение риска тромбозов должно включать не только локальные коагуляционные тесты, но и параметры, оцениваемые с помощью тромбодинамики.
2. Выявленная гиперкоагуляция с помощью метода тромбодинамики может являться дополнительным обоснованием для инициации/продлонгации антикоагулянтной терапии у пациентов с нефротическим синдромом на фоне хронического гломерулонефрита.
3. С целью стратификации риска тромбозов при нефротическом синдроме на фоне хронического гломерулонефрита может быть использована прогностическая модель, включающая такие факторы, как: возраст (>45 лет), уровень альбумина сыворотки менее 25 г/л, наличие спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АРА	– антагонисты к рецептору ангиотензина
АТIII	– антитромбин III
АТЭ	– артериальные тромбоэмболии
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БМИ	– болезнь минимальных изменений
ВТЭ	– венозная тромбоэмболия
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГН	– гломерулонефрит
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ	– индекс массы тела
КТ-ангиография	– компьютерная томографическая ангиография
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МН	– мембранозная нефропатия
МНО	– международное нормализованное отношение
НС	– нефротический синдром
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОШ	– отношение шансов
ПТВ	– протромбиновое время
ПТИ	– протромбиновый индекс
РААС	– ренин-анготензин-альдостероновая система
рСКф	– расчетная скорость клубочковой фильтрации

РНК	– рибонуклеиновая кислота
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
ТГТ	– тест генерации тромбина
ТТД	– тест тромбодинамики
ТФ	– тканевой фактор
ТЭГ	– тромбоэластография
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ТФ	– тканевой фактор
ФСГС	– фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГН	– хронический гломерулонефрит
ХС	– холестерин
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ARIC	– Atherosclerosis Risk in Communities Study (исследование риска атеросклероза в сообществах)
AUC	– площадь под ROC-кривой
CHS	– Cardiovascular Health Study (исследование сердечно-сосудистого здоровья)
CS	– размер сгустка через 30 минут
D	– плотность сгустка
T <sub>lag</sub>	– время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы крови со вставкой-активатором
TF	– tissuefactor (тканевой фактор)
t-PA	

Tsp	– tissueplasminogenactivator (тканевой активатор плазминогена)
microRNAs	– время появления спонтанных сгустков
PAI	– microRibonucleicacid (микрорибонуклеиновая кислота) – plasminogenactivatorinhibitor
ROC	(ингибитора активатора плазминогена)
V	– Receiver Operating Characteristic
Vi	– скорость образования сгустка
Vst	– начальная скорость образования сгустка – стационарная скорость образования сгустка

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. АПТВ/АЧТВ-тест [Электронный ресурс]. – URL : [https://tehnologiastandart.ru/catalog/aptv\\_achtv\\_test/aptv\\_test\\_500\\_opr\\_.html](https://tehnologiastandart.ru/catalog/aptv_achtv_test/aptv_test_500_opr_.html) (дата обращения 15.06.2023)
2. Бернс, А. С. Сравнительная оценка гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с хроническим гломерулонефритом с помощью рутинных тестов гемостаза и метода тромбодинамики / А. С. Бернс, Н. В.Чеботарева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24 (6S): Материалы конференции «Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – С. 54-55.
3. Боброва, Л. А. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома / Л. А. Боброва, Н. Л. Козловская // Терапевтический архив. – 2020. – № 6. – С. 105–116.
4. Буланов, А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ / А. Ю. Буланов. – М. : Ньюдиамед, 2015. – 114 с.
5. Внешний путь свертывания крови. Методы исследования. Методическое руководство / А. Л. Берковский, Е. В. Сергеева, А. В. Суворов, А. А. Козлов. – Москва : Изд-во РЕНАМ, 2017. – 72 с.
6. Гемостаз при хронической болезни почек: миниобзор [Электронный ресурс] / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев // Современные проблемы науки и образования. – 2010. – № 4. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4498> (дата обращения: 13.04.2024).
7. Гиперкоагуляционный синдром при множественной миеломе / Е. С. Урнова, О. С. Покровская, М. А. Грачева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 7. – С. 73–79.

8. «Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике / И. Г. Мустафин, Т. Е. Курманбаев, А. А. Шмидт [и др.] // Казанский медицинский журн. – 2019. – № 6. – С. 958–965.
9. Головач, И. Ю. Особенности поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина // Почки. – 2018. – Т. 7 (4). – С. 275–290.
10. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. : РМАПО, 2005. – 227 с.
11. Драпкина, О. М. Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Vol. 14 (6). – P. 78–82.
12. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань : ФЭН, 2000. – 360 с.
13. Игнатова, М. С. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее / М. С. Игнатова, В. В. Длин // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 6. – С. 29–44.
14. Клиническая значимость проведения тромбоэластографии в практике акушера-гинеколога / С. В. Рыжков, Е. И. Полонская, Е. В. Заболотная [и др.] // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12. – С. 98–101.
15. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. – 2021. – № 5. – С. 10–82.
16. Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / Н. В. Чеботарева, А. С. Бернс, М. В. Лебедева, С. В. Моисеев // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 473–482.
17. Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, Т. Ю. Пенская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № (8): 3093.

18. Козловская, Н. Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога / Н. Л. Козловская // Клиническая нефрология. – 2011. – № 1. – С. 15–22.
19. Козловская, Н. Л. Тромбоз почечных вен / Н. Л. Козловская, Л. А. Боброва // Клиническая нефрология. – 2012. – № 1. – С. 4–9.
20. Курманбаев, Т. Е. Клиническая значимость оценки тромбодинамики у беременных и рожениц с преэклампсией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Курманбаев Тимур Ерланович. – Самара, 2017. – 137 с.
21. Мельник, А. А. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек / А. А. Мельник // Почки. – 2016. – № 3 (17). – С. 57–75.
22. Мусинов, И. М. Система гемостаза / И. М. Мусинов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 3 (55). – С. 167–170.
23. Набор для определения протромбинового времени и его производных "Thromborel S", Siemens (10x4мл) [Электронный ресурс]. – URL : OUNP29[https://omb.ru/products/nabor\\_dlya\\_opredeleniya\\_protrombinovogo\\_vremeni\\_ego\\_proizvodnykh\\_thromborel\\_s\\_siemens\\_10x4ml/](https://omb.ru/products/nabor_dlya_opredeleniya_protrombinovogo_vremeni_ego_proizvodnykh_thromborel_s_siemens_10x4ml/). (дата обращения 15.06.2023)
24. Нарушение системы регуляции агрегатного состояния крови при хронической болезни почек [Электронный ресурс] / Л. Е. Муравлёва, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Клюев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15922> (дата обращения: 14.04.2024)
25. Нарушения гемостаза у хирургических больных : руководство для врачей / под ред. И. Н. Пасечника, С. А. Бернс. – Москва : ГЭОТА-Медиа, 2021. – 296 с.
26. Нарушения гемостаза, оцененные с помощью глобальных тестов, у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / Н. В. Чеботарева, Е. Н. Советников, А. С. Бернс [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 12. – С. 119–126.
27. Нефротический синдром / А. Н. Цыгин, О. В. Комарова, Т. В. Сергеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2006. – № 5. – С. 41–47.

28. Нефротический синдром: лечение и профилактика осложнений (часть 2) / С. В. Моисеев, И. Н. Бобкова, Н. В. Чеботарева, Н. М. Буланов // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – № 1. – С. 4–14.
29. Оранский, С. П. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском / С. П. Оранский // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12-2. – С. 285–288.
30. Оценка нарушений гемостаза методом тромбоэластографии у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / А. С. Бернс, Н. В. Чеботарева, Е. Н. Советников [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – № 1. – С. 84–90.
31. Оценка нарушений гемостаза с использованием теста тромбодинамики у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / А. С. Бернс, Е. Н. Советников, Н. В. Чеботарева [и др.] // Терапевт. архив. – 2022. – № 6. – С. 738–742.
32. Пантелеев, М. А. Свертывание крови: биохимические основы / М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // Клиническая онкогематология. – 2008 – Т. 1, № 1. – С. 50–62.
33. Панютина, В. Обоснование антитромботической терапии с учетом нарушений гемостаза при нефротическом синдроме с минимальными изменениями у детей / В. Панютина, Н. Ю. Наточина, Л. П. Папаян // Педиатр. – 2011. – Т. II, № 1. – С. 36–40.
34. Папаян, Л. П. D-димер в клинической практике : пособие для врачей / Л. П. Папаян. – М., 2002. – С. 4–10.
35. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. Факторы свертывания крови : методическое руководство / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, Н. Д. Качалова [и др.]. – Москва : Принт, 2013. – 28 с.
36. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза : учебно-методические рекомендации / под ред. А. М. Шулутко. – М., 2015. – 72 с.

37. Прогностическая значимость факторов коагуляционного гемостаза и полиморфизма генов в развитии подострого тромбоза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / И. В. Кокшенева, Л. Г. Климович, Я. Э. Арутюнова [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2014. – № 2 (58). – С. 27–32.
38. Ребров, А. П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности / А. П. Ребров, Н. Ю. Зелепукина // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 427–431.
39. Самсонова, Н. Н. Современные представления о системе гемостаза / Н. Н. Самсонова, Л. Г. Климович ; под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой // Клиническая кардиология: диагностика и лечение. – М. : НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2011. – С. 485–496.
40. Сафиуллина, С. И. Состояние тромботической готовности в клинической практике. Часть I : учебное пособие для врачей / С. И. Сафиуллина, Л. И. Фейсханова. – Казань : КГМУ, 2017. – 35 с.
41. Синьков, С. В. Диагностика и коррекция системы гемостаза / С. В. Синьков, И. Б. Заболотских. – М. : Практическая медицина, 2017. – 336 с.
42. Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, А. А. Хасанов [и др.] // Аспирантский вестн. Поволжья. – 2016. – № (5–6). – С. 68–73.
43. Сошитова, Н. П. Использование глобальных методов оценки состояния гемостаза при сепсисе / Н. П. Сошитова, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С. 27–35.
44. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях *in vitro* / М. А. Грачева, А. Н. Баландина, Ф. И. Атауллаханов, Е. В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 4. – С. 64–71.

45. Тест генерации тромбина в динамике у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / О. С. Напалкова, В. Л. Эмануэль, М. А. Карпенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 40–45.
46. Томилина, Н. А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии / Н. А. Томилина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 512 с.
47. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А. Н. Баландина, Е. М. Кольцова, А. М. Шибeko [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – № 4. – С. 114–126.
48. Тромбодинамика - инструмент мониторинга нарушений плазменного гемостаза у пациентов с хроническим гломерулонефритом, осложненным нефротическим синдромом / Н. В. Чеботарева, А. С. Бернс, Е. Н. Советников [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22 (6S): Материалы конференции «Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – С. 113.
49. Тромбопластин, иммобилизованный на поверхности полистирола, обладает кинетическими характеристиками, близкими к характеристикам нативного белка, и активирует коагуляцию крови *in vitro* аналогично тромбопластину на фибробластах / О. А. Фадеева, М. А. Пантелеев, С. С. Карамзин [и др.] // Биохимия (Москва). – 2010. – Т. 75, № 6). – С. 734–743.
50. Шлык, И. Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Ф. Шлык // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 2 – С. 48–54.
51. Ярец, Ю. И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов / Ю. И. Ярец, – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.
52. A National Registry Study of Patient and Renal Survival in Adult Nephrotic Syndrome / A. Kolb, P. J. Gallacher, J. Campbell [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2020. – Vol. 6 (2). – P. 449–459.

53. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome / R. Lin, G. McDonald, T. Jolly [et al.] // *Kidney Int. Reports.* – 2019. – Vol. 5 (4). – P. 435–447.
54. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome / R. H. Kauffmann, J. J. Veltkamp, N. H. Van Tilburg [et al.] // *Am. J. Med.* – 1978. – Vol. 65 (4). – P. 607–613.
55. Acute arterial thrombosis with antithrombin III deficiency in nephrotic syndrome: report of a case / M. Nishimura, J. Shimada, K. Ito [et al.] // *Surg. Today.* – 2000. – Vol. 30 (7). – P. 663–666.
56. Ahmad, S. S. The assembly of the X-activation complex on activated human platelets / S. S. Ahmad, F. S. London, P. N. Walsh // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 48–59.
57. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome / I. H. Fahal, P. McClelland, C. R. Hay [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 1994. – Vol. 70 (830). – P. 905–909.
58. Bick, R. L. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, and obstetric/gynecologic patients / R. L. Bick, S. Haas // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 217–258.
59. Boccardo, P. Platelet dysfunction in renal failure / P. Boccardo, G. Remuzzi, M. Galbusera // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30. – P. 579–589.
60. Changes in Blood Coagulation and Fibrinolysis in the Nephrotic Syndrome / C. Thomson, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice [et al.] // *QJM: An Int. J. Med.* – 1974. – Vol. 43 (3). – P. 399–407.
61. Charles, C. Chronic Kidney Disease / C. Charles, A. H. Ferris // *Prim. Care.* – 2020. – Vol. 47 (4). – P. 585–595.
62. Chronic kidney disease / P. Romagnani, G. Remuzzi, R. Glassock [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2017. – Vol. 3: 17088.
63. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study / A. R. Folsom, P. L. Lutsey, B. C. Astor [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3296–3301.

64. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism / K. Wattanakit, M. Cushman, C. Stehman-Breen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 135–140.
65. Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis / G. Ocak, M. Verduijn, C. Y. Vossen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8 (11). – P. 2428–2435.
66. Circulating microparticles in renal diseases / L. Daniel, L. Dou, Y. Berland [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2129–2132.
67. Cornelia Charles. Chronic Kidney Disease Primary Care: / Cornelia Charles, Allison H. Ferris // *Clinics in Office Practice.* – 2020. – Vol. 47, Issue 4. – P. 585–595.
68. Curry, A. N. G. Conventional and near-patient tests of coagulation. Continuing Education in Anaesthesia / A. N. G. Curry, J. M. T. Pierce // *Critical Care Pain.* – 2007. – Vol. 7 (2). – P. 45–50.
69. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion / A. Parolari, L. Cavallotti, D. Andreini [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 155 (1). – P. 200–207.
70. De la Serna, G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature / G. De la Serna // *J. Fam. Pract.* – 1994. – Vol. 39. – P. 468–477.
71. Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT / D. E. Connor, T. Exner, D. D. Ma [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2009. – Vol. 20. – P. 558–564.
72. Determination of the value of albumin, anti-thrombin III, fibrinogen and D-dimer factors in the diagnosis of asymptomatic pulmonary embolism in patients with nephrotic syndrome / N. Hoseiny Nejad, A. S. Sharif, H. Otukesh [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Vol. 36 (7). – P. 1803–1808.
73. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment / S. Agrawal, J. Zaritsky, A. Fornoni [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 70.

74. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency / M.G. Shlipak, L. F. Fried, C. Crump [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 87–92.
75. Engelmann, B. Intravascular tissue factor pathway--a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel / B. Engelmann, T. Luther, I. Müller // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89 (1). – P. 3–8.
76. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets / P. Landry, I. Plante, D. L. Ouellet [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 961–966.
77. Freyssinet, J. M. Cellular microparticles: what are they bad or good for / J. M. Freyssinet // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 1655–1662.
78. Freyssinet, J. M. Formation of procoagulant microparticles and properties / J. M. Freyssinet, F. Toti // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125. – S46-S48.
79. Heemskerk, J. W. Platelet activation and blood coagulation / J. W. Heemskerk, E. M. Bevers, T. Lindhout // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88 (2). – P. 186–193.
80. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study / B. K. Mahmoodi, M. K. ten Kate, F. Waanders [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (2). – P. 224–230.
81. Hull, R. P. Nephrotic syndrome in adults / R. P. Hull, D. J. A. Goldsmith // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 1185–1189.
82. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis / T. Kawasaki, J. Kambayashi, H. Ariyoshi [et al.] // *Thromb. Res.* – 1997. – Vol. 88 (1). – P. 67–73.
83. Hypercoagulability and nephrotic syndrome / A. Gigante, B. Barbano, L. Sardo [et al.] // *Curr. Vasc Pharmacol.* – 2014. – Vol. 12 (3). – P. 512–517.
84. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin / H. Wada, Y. Mori, T. Kaneko [et al.] // *Clin. Ther.* – 1992. – Vol. 14 (6). – P. 829–834.
85. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation / O. Cetin, S. Bekpınar, Y. Unlucerci [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 65. – P. 97–102.

86. Hypoalbuminemia as a risk factor for thromboembolic events in inflammatory bowel disease inpatients / M. R. Imbrizi, D. O. Magro, T. M. L. Secundo [et al.] // *Intest. Res.* – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 63–69.
87. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression / J. Jankowski, M. van der Giet, V. Jankowski [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 256–264.
88. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia / M. Bonomini, S. Dottori, L. Amoroso [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 1275–1281.
89. Inhibition of cell surface mediated plasminogen activation by a monoclonal antibody against alpha-Enolase / R. López-Aleman, C. Longstaff, S. Hawley [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2003. – Vol. 72 (4). – P. 234–242.
90. Initiating and potentiating role of platelets in tissue factor-induced thrombin generation in the presence of plasma: subject-dependent variation in thrombogram characteristics / K. Vanschoonbeek, M. A. Feijge, Van R. J. Kampen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2 (3). – P. 476–484.
91. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial / Gerald Chi, C. Michael Gibson, Yuyin Liu [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2019. – Vol. 94. – P. 21–28.
92. Ischemic Stroke of Possible Embolic Etiology Associated With Nephrotic Syndrome / C. Roy, Y. Deschaintre, R. Sabbagh [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2017. – Vol. 2 (5). – P. 988–994.
93. Kerlin, B. A. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease / B. A. Kerlin, R. Ayoob, W. E. Smoyer // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7 (3). – P. 513–520.
94. Key, N. S. Analysis of tissue factor positive microparticles / N. S. Key // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125. – S42-S45.
95. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study / C. F. Christiansen, M. Schmidt, A. L. Lamberg [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 12 (9). – P. 1449–1454.

96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2024. – Vol. 105 (4S). – S117-S314.
97. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by molecular and cellular blood composition / V. Tutwiler, R. I. Litvinov, A. P. Lozhkin [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 127 (1). – P. 149–159.
98. Kitchens, C. Consultative Hemostasis and Thrombosis / C. Kitchens, C. Kessler, B. Konkle. – Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013.
99. Lee, Y. R. Efficacy of standard dose unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese and non-morbidly obese critically ill patients / Y. R. Lee, D. D. Blanco // *J. Thromb. Thrombol.* – 2017. – Vol. 44 (3). – P. 386–391.
100. Lempp, S. Isolated right ventricular thrombus in an adult patient with nephrotic syndrome: a case report / S. Lempp, V. Schwenger // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11 (1). – P. 311.
101. Lionaki, S. Venous Thromboembolism in Patients with Membranous Nephropathy / S. Lionaki // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 43–51.
102. Lipid levels and risk of venous thrombosis: results from the MEGA-study / V. M. Morelli, W. M. Lijfering, M. H. A. Bos [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (8). – P. 669–681.
103. Llach, F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome / F. Llach // *Kidney Int.* – 1985. – Vol. 28. – P. 429–424.
104. Loscalzo, J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome / J. Loscalzo // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (10). – P. 956–958.
105. Lupus nephritis / H. J. Anders, R. Saxena, M. H. Zhao [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 7.
106. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group / O. Boyer, F. Schaefer, D. Haffner [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2021. – Vol. 17. – P. 277–289.

107. Mechanisms of hypercoagulability in ne-phrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography / M. Huang, R. Wei, Z. Wang [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 136 (3). – P. 663–668.
108. Membranous nephropathy / P. Ronco, L. Beck, H. Debiec [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2021. – Vol. 7 (1). – P. 69.
109. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation / C. Camaioni, M. Gustapane, P. Cialdella [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 8 (4). – P. 291–296.
110. Minimal change disease and idio-pathic FSGS: manifestations of the same disease / R. Maas, J. Deegens, B. Smeets [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 768–776.
111. Moderate plasma dilution using artificial plasma expanders shifts the haemostatic balance to hypercoagulation / E. I. Sinauridze, A. S. Gorbatenko, E. A. Seregina [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 843.
112. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin / A. P. Owens, F. H. Passam, S. Antoniak [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122 (2). – P. 558–568.
113. National Registry Study of Patient and Renal Survival in Adult Nephrotic Syndrome / Anna Kolb, Peter J. Gallacher, Jacqueline Campbell [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2021. – Vol. 6, Issue 2. – P. 449–459.
114. Nejat, E. J. Predictors of chronic disease at midlife and beyond – the health risks of obesity / E. J. Nejat, A. J. Polotsky, L. Pal // *Maturitas.* – 2010. – Vol. 65 (2). – P. 106–111.
115. Nephrotic Syndrome is Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke / J. Huang, C. Lin, Y. Chang [et al.] // *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 28 (11): 104322.
116. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults / H. F. Al-Azzawi, O. C. Obi, J. Safi [et al.] // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 85–88.

117. Panteleev, M. A. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: Promises, successes, problems and prospects / M. A. Panteleev, H. C. Hemker // *Thrombosis J.* – 2015. – Vol. 13 (1). – P. 1–4.
118. Pavord, S. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease / S. Pavord, B. Myers // *Blood Rev.* – 2011. – Vol. 25. – P. 271–278.
119. Platelet nitricoxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? / T. M. Brunini, A. C. Mendes-Ribeiro, J. C. Ellory [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 359–367.
120. Platelet/leukocyte activation, inflammation, and uremia / G. Glorieux, G. Cohen, J. Jankowski [et al.] // *Semin. Dial.* – 2009. – Vol. 22. – P. 423–427.
121. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. / N. P. Soshitova, S. S. Karamzin, A. N. Balandina [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinol.* – 2012. – Vol. 23 (6). – P. 498–507.
122. Primary Nephrotic Syndrome and Risks of ESKD, Cardiovascular Events, and Death: The Kaiser Permanente Nephrotic Syndrome Study / A. S. Go, T. C. Tan, G. M. Chertow [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2021. – Vol. 32 (9). – P. 2303–2314.
123. Prophylactic anticoagulants to prevent venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome-A retrospective observational study / Frida Welander, Henrik Holmberg, Emöke Dimény[et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16 (7): e0255009.
124. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: An observational study / S. Kumar, A. Chapagain, D. Nitsch, M. M. Yaqoob // *BMC. Nephrol.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 107.
125. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT / L. J. Zhang, Z. Zhang, S. J. Li [et al.] // *Radiology.* – 2014 – Vol. 273 (3). – P. 897–906.
126. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism / S. Kato, S. Chernyavsky, J. E. Tokita [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2010. – Vol. 30. – P. 281–285.

127. Risk and prognosis of cancer in patients with nephrotic syndrome / C. F. Christiansen, T. Onega, C. Sværke [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127. – P. 871–877.
128. Risk factors of pulmonary thrombosis/embolism in nephrotic syndrome / Y. Yang, J. Lv, F. Zhou [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 348 (5). – P. 394–348.
129. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome / S. J. Li, Y. M. Tu, C. S. Zhou [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2016. – Vol. 20 (2). – P. 212–217.
130. Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study / K. Shinkawa, S. Yoshida, T. Seki [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Jul. 13: gfaa134.
131. Ruggenti, P. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift / P. Ruggenti, F. Fervenza, G. Remuzzi // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2017. – Vol. 13. – P. 563–579.
132. Scottish Renal Biopsy Registry. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome - Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? / A. J. Rankin, E. P. McQuarrie, J. G. Fox [et al.] // *Nephron.* – 2017. – Vol. 135 (1). – P. 39–45.
133. Serum albumin and risk of venous thromboembolism / A. R. Folsom, P. L. Lutsey, S. R. Heckbert [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104 (1). – P. 100–104.
134. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate / D. J. Sexton, M. R. Clarkson, M. J. Mazur [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 36 (6). – P. 554–560.
135. Serum D-dimer is a potential predictor for thromboembolism complications in patients with renal biopsy / X. Tan, G. Chen, Y. Liu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1): 4836.
136. Serum Lipid Levels and the Risk of Venous Thrombosis / C. J. M. Doggen, N. L. Smith, R. N. Lemaitre [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24 (10). – P. 1970–1975.

137. Singhal, R. Thromboembolic complications in the nephritic syndrome: Pathophysiology and clinical management / R. Singhal, K. S. Brimble // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol. 118. – P. 397–407.
138. Spronk, H. The blood coagulation system as a molecular machine / H. Spronk, J. W. P. Govers-Riemslog, H. ten Cate // *BioEssays.* – 2003. – Vol. 25. – P. 1220-1228.
139. Sun, L. Portal vein thrombosis as the first sign of nephrotic syndrome / L. Sun, C. Xu // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4 (6). – P. 342–345.
140. Tanaka, K. A. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation / K. A. Tanaka, N. S. Key, J. H. Levy // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108 (5). – P. 1433–1446.
141. Tay, K. H. What «drives» the link between the renin-angiotensin- aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? / K. H. Tay, G. Y. Lip // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 1278–1279.
142. Thrombin generation and endothelial dysfunctional markers in different stages of nephrotic syndrome / A. Alsharidah, N. Bayoumy, M. Alzogaibi [et al.] // *J. Appl. Hematol.* – 2016. – Vol. 7 (4). – P. 117.
143. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system / H. C. Hemker, R. Al Dieri, De E. Smedt [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 96 (5). – P. 553–561.
144. Thrombodynamics – a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anti-coagulant treatment / A. N. Balandina, I. I. Serebriyskiy, A. V. Poletaev [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (6): e0199900.
145. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency/ E. I. Sinauridze, T. A Vuimo, I. D. Tarandovskiy [et al.] // *Talanta.* – 2018. – Vol. 180. – P. 282–291.
146. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study / Shi-Jun Li, Jing-Zhou Guo, Ke Zuo [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 130, Issue 3. – P. 501–505.
147. Tissue factor/its pathway in-hibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment / K. Pawlak, Tankiewicz J., Mysliwiec M. [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2009. – Vol. 20. – P. 590–594.

148. Tripodi, A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory / A. Tripodi // *Clin. Chem.* – 2016. – Vol. 62 (5). – P. 699–707.
149. Trombodynamics as a tool for monitoring hemostatic disorders in patients with chronic glomerulonephritis complicated by nephrotic syndrome / N. Chebotareva, A. Berns, V. McDonnell [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2022. – Vol. 82 (2). – P. 141–148.
150. Tynngård, N. Assays of different aspects of haemostasis – what do they measure? / N. Tynngård, L.T. Lindahl, S. Ramström // *Thrombosis J.* – 2015. – Vol. 13 (8). – P. 1–10.
151. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy / Lionaki S. K., V. Derebail, S. L. Hogan [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 43–51.
152. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a populationbased perspective / A. M. Parikh, F. A. Spencer, D. Lessard [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58. – P. 746–755.
153. Walsh, P. N. Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin / P. N. Walsh // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 75–82.
154. Wang, C. S. Nephrotic Syndrome / C. S. Wang, L. A. // *Greenbaum Pediatr. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 66 (1). – P. 73–85.
155. Wolberg, A. S. Tissue factor and factor VIIa-hemostasis and beyond / A. S. Wolberg, A. E. Mast // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. Suppl 2: S1-4.