

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ В РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**І.С. Михалойко**

Вищий державний навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»,
м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова:

гломерулонефрит,
гемостаз, дисфункція
ендотелію,
прокоагулянти,
антикоагулянти.

Мета роботи — викласти останні дані літератури щодо порушень гемостазу у хворих на гломерулонефрит.

Висновок. Проведений аналіз даних дозволив узагальнити існуючі дані та визначити перспективи подальших досліджень порушень системи гемостазу при гломерулонефритах на основі визначення коагуляційного гемостазу сечі.

Буковинський медичний
вісник. Т.23, № 1 (89).
С. 120-124.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIII.1.89.2019.18

E-mail: iralish@gmail.
com

Ключевые слова:

гломерулонефрит,
гемостаз, дисфункція
эндотелия,
прокоагулянты,
антикоагулянты.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**И.С. Михалойко**

Цель работы — изложить последние данные литературы о нарушениях гемостаза у больных гломерулонефритом.

Вывод. Проведенный анализ данных позволил обобщить имеющиеся данные и определить перспективы дальнейших исследований нарушения системы гемостаза при гломерулонефритах на основе определения коагуляционного гемостаза мочи.

Буковинский медицинский
вестник. Т.23, № 1
(89). С.120-124.

Keywords:

glomerulonephritis,
hemostasis, endothelial
dysfunction,
procoagulants,
anticoagulants.

THE ROLE OF HAEMOSTASIS DISORDERS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF GLOMERULONEPHRITIS (REVIEW OF LITERATURE)**I.S. Mykhaloiko**

Abstract. The purpose of the work is to present the latest literature data on hemostatic disorders in patients with glomerulonephritis.

Conclusion. The data analysis made it possible to summarize the existing data and to determine the prospects for further investigations of hemostatic disorders in glomerulonephritis based on the determination of coagulation urinary hemostasis.

Bukovinian Medical
Herald. V.23, № 1 (89).
P. 120-124.

Вступ. Незважаючи на досягнення в нефрології протягом останніх років, проблема стабілізації або уповільнення прогресування захворювань нирок залишається до кінця не вирішеною [1]. У зв'язку з

цим актуальним є поглиблене вивчення механізмів прогресування хронічних хвороб нирок (ХХН), пошук ключових патологічних зрушень у регуляторних системах організму, до яких відноситься і система

регуляції агрегатного стану крові. На сьогодні вже відомо, що порушення системи гемостазу є одним із патологічних явищ, супутніх ХХН [2].

На даний час отримано ряд експериментальних і клінічних даних, які показують, що одним із важливих механізмів патогенезу гломерулонефритів (ГН) є порушення в системі згортання крові (гемостазу) як місцево в нирках, так і з захопленням мікроциркуляторного русла інших органів, тому важливим завданням для фахівців у галузі нефрології, а також лікарів інших спеціальностей є розуміння функціонування системи гемостазу в нормі, при різних захворюваннях нирок і корекція даної патології лікарськими препаратами [3].

Основні принципи функціонування системи гемостазу в нормі.

Система гемостазу — біологічна система, яка забезпечує, з одного боку, збереження крові в кровоносному руслі в рідкому агрегатному стані, а з іншого — зупинку кровотечі і запобігання крововтраті при пошкодженні кровоносних судин [4].

Складові компоненти системи гемостазу умовно поділяють на морфологічні та функціональні. До морфологічних елементів відносяться судинна стінка, тромбоцити і клітинні елементи крові, плазмові компоненти (білки, пептиди, цитокіни, гормони), кістковий мозок, печінка і селезінка (у них синтезуються тромбоцити та плазмові компоненти системи гемостазу). Функціональні компоненти системи гемостазу складають прокоагулянти, антикоагулянти, профібринолітики, інгібітори фібринолізу. Збереження спільної активності гемостазу в фізіологічних межах визначається як підтримання гемостатичного балансу [5].

Система гемостазу включає три етапи.

1. Судинно-тромбоцитарний (мікроциркуляторний). У нормі гемостаз ініціюється будь-яким пошкодженням судинної стінки, у першу чергу судинного ендотелію, внаслідок чого стає можливим взаємодія тромбоцитів поточної крові з субендотеліальними структурами, які вміщують колаген, що призводить до активації тромбоцитів з утворенням первинної тромбоцитарної пробки [4].

2. Коагуляційний (плазмовий, макроциркуляторний). З іншого боку, активується також плазмовий механізм коагуляції в результаті попадання в кровотік тканинного тромбопластину (зовнішній механізм коагуляції) з пошкоджених тканин, так і контакту зі зміненою судинною стінкою XII фактора згортання — фактора Хагемана (внутрішній механізм коагуляції) [2].

Наслідком активації плазмового каскаду коагуляції є утворення ключового фермента гемостазу — тромбіну. На заключному етапі згортання крові останній перетворює фібриноген у фібрин і активує XIII фактор -фібриностабілізуючий, чим завершує процес утворення тромбу [5].

3. Фібриноліз. Фібринолітична система генерує плазмін (фібринолізин) шляхом впливу тканинного активатора плазміногена на неактивний фермент. Під

час I фази ферменти (лізокінази), які надходять у кров, призводять проактиватор плазміногена в активний стан. Ця реакція здійснюється в результаті відщеплення від проактиватора ряду амінокислот. II фаза — це перетворення плазміногена в плазмін. У ході III фази під впливом плазміну (розчиняє згусток фібрину, що посилює дію брадикініну, гістаміну, ангіотензину на судинну стінку, що сприяє викиду з ендотелію судин активаторів фібринолізу (допускаючи поширення тромбоутворення), проходить розщеплення фібрину до поліпептидів [1].

Таким чином, здійснення нормального гемостазу вимагає участі тромбоцитарної і плазмової ланок системи згортання, а також фібринолітичної системи [5].

Роль нирок у підтриманні фізіологічного стану гемостазу вкрай велика. Вони виробляють і виділяють у кров і сечу фактори VII, VIII, IX, X і тромбопластин. Синтезують протизсідальні фактори: гепарин, урокіназу, тканинний активатор плазміногена, сполуки, інгібуючі фібриноліз. Нирки поглинають і катаболізують фактор XII і частину фібриногену [4].

Роль системи гемостазу в розвитку і прогресуванні гломерулонефритів.

Гломерулонефрити (ГН) — гетерогенна група захворювань, для яких характерна наявність імунологічних та клініко-морфологічних ознак запалення, пов'язаних, перш за все, з ураженням клубочків нирок. За серйозністю прогнозу дана патологія посідає одне з лідируючих положень у структурі захворювань нирок [6].

При ГН у мембранах клубочкових капілярів виявляються імунні комплекси, які провокують ендотеліальну дисфункцію, що викликає цілий каскад змін у системах, покликаних захищати тканини від пошкодження. Істотне місце серед них належить системі гемостазу [7].

Відомо, що для нормально функціонуючої судинної стінки характерний баланс у секретії різних біологічно активних сполук, що забезпечує її атромбогенність. Дисфункція судинного ендотелію проявляється порушенням співвідношення вазодилаторних і вазоконстрикторних сполук, які забезпечують судинний тонус, дисбалансом між факторами, що підсилюють і гальмують судинно-тромбоцитарний гемостаз, згортання крові, фібриноліз. У результаті судинний ендотелій стає тромбогенним [8].

Початково захисний механізм обмеження вогнища ушкодження за рахунок активації системи гемостазу може швидко перейти в патологічний процес: підвищення концентрації фібриногену та активності фактора Віллебранда в кровотоку сприяють підвищенню агрегаційної активності тромбоцитів. Активації тромбоцитів сприяє також втрата ендотелієм природної антиагрегантної здатності. У результаті постійної активації системи гемостазу запускається процес мікротромбоутворення, у свою чергу, активовані тромбоцити ініціюють і запускають мезангіальну

Наукові огляди

проліферацію [9].

Крім того, у хворих на ГН відзначено локальне збільшення синтезу ендотеліну 1, який, будучи вазоконстриктором, викликає підвищення периферичного судинного опору, зниження ниркового кровотоку і зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [10].

У літературі існують відомості про те, що ступінь вираженості гіперкоагуляції, як і ендотеліальної дисфункції, в значному ступені залежить від клініко-морфологічного варіанта ГН. Таким чином, для хворих із різними клініко-морфологічними варіантами ГН характерний різний ступінь вираженості змін у системі гемостазу, що підтверджує гетерогенність етіопатогенезу ГН [11].

Крім того, при дисфункції ендотелію, яка при ГН розвивається у відповідь на автоімунне пошкодження, утворюються і вивільнюються прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни 1, 6 [12].

Прозапальні цитокіни ініціюють синтез тканинного фактора моноцитами і ендотеліальними клітинами, тим самим запускаючи процес згортання крові. Ті ж прозапальні цитокіни пригнічують синтез тромбомодуліну і ендотеліального рецептора для протеїну С, що призводить до зниження активності природного антикоагулянту протеїну С на поверхні ендотеліальних клітин і, відповідно, до посилення коагуляційних реакцій [13].

Не можна недооцінювати і депресію фібринолізу при системному запаленні, пов'язану з підвищенням рівня інгібітору активатора плазміногена 1-го типу [14].

У результаті постійної активації системи гемостазу запускається процес мікротромбоутворення в мікроциркуляторному руслі нирок, про що свідчать морфологічні зміни: наявність фібринових мікротромбів, які в подальшому сприяють розвитку склеротичного процесу в клубочковому апараті [15].

При ГН дослідженнями показана зміна концентрації продуктів секреції тромбоцитів, особливо тромбоксану А2 і пластинчастого фактора 4 у клубочковій зоні і інтерстиції. Пластинчастий фактор 4 володіє широким спектром дії, беручи участь у реакціях хемотаксису нейтрофілів і їх активації, а також здатний вбудовуватися в базальну мембрану нирок, порушуючи тим самим проникність клубочків. Збільшення тромбоксану А2 виявлено у хворих на ГН у всіх його фазах. Зараз обговорюється участь тромбоксану А2 і пластинчастого фактора 4 у запаленні і фіброзі ниркової тканини [16].

При нефротичному синдромі активація тромбоцитів пов'язана з підвищенням в'язкості крові внаслідок гіперфібриногенемії, гіповолемії гіпоальбумінемії, гіперліпідемії та ін. [17]. Патолофізіологічний механізм взаємозв'язку реактивності тромбоцитів і концентрації альбуміну пояснюють здатністю альбуміну зв'язу-

вати арахідонову кислоту, зменшуючи тим самим утворення тромбоксану А2 — сильного стимулятора агрегації кров'яних пластинок. Гіперфібриногенемія при нефротичному синдромі розглядається як один із важливих індукторів агрегації тромбоцитів. При цьому в сечі пацієнтів виявляється підвищений вміст фактора активації тромбоцитів [18].

Все вищезазначене свідчить про значну роль системи гемостазу у визначенні ступеня тяжкості і прогнозуванні перебігу ГН.

Порушення в системі гемостазу при порушенні функціональної здатності нирок.

У пацієнтів із нирковою недостатністю підвищується ризик виникнення венозної тромбоемболії і смертність. Тромбоемболізм відзначається у 2 рази частіше в пацієнтів із прогресуючим захворюванням нирок (при цьому ризик зростає, коли ШКФ знижується до рівня <75 мл/хв/1,73 м²) [16].

На ранніх стадіях ХХН ризик виникнення тромбозу пов'язаний з альбумінурією. Пацієнти з ХХН мають підвищену концентрацію фібриногену, що пов'язано зі збільшенням рівнів прозапальних маркерів, С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 [19].

Більше того, у плазмі хворих на ниркову недостатність зростають рівні тканинного фактора, концентрації факторів згортання XIIa, VIIa, активованого протеїну С та комплексу «тромбін — антитромбін», а з іншого боку, знижується активність антитромбіну III. Клінічно важлива система, яка може бути залучена в гіперкоагуляцію — ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оскільки її активація пов'язана зі зростанням концентрації фібриногену, D-димера і інгібітору активатора плазміногена [20].

Підвищений ризик розвитку тромбозу в пацієнтів із нирковою недостатністю пов'язаний із такими змінами в коагуляційному каскаді:

- збільшення рівнів фібриногену, тканинного фактора, факторів XIIa, VIIa, D-димерів, протромбінового фрагмента;

- активування комплексу протеїну С, комплексу тромбін-антитромбін;

- зниження активності антитромбіну III [21].

Підвищена агрегація тромбоцитів відзначається у пацієнтів на діалізі (пов'язано з гіпоальбумінемією) і в уремичних пацієнтів (зниження рівнів L-аргініну і оксиду азоту (NO)). У хворих на ниркову недостатність фіксуються підвищені рівні фосфатидилсерину на поверхні тромбоцитів за рахунок активації каспаз-3 [6].

Узагальнюючи вищеподані дані, можна так уявити роль порушень гемостазу в прогресуванні ХНН. Азотемія призводить до пошкодження ендотелію судин, що запускає цілий каскад патологічних реакцій. Підвищується рівень фактора Вілленбранда, що призводить до підвищення агрегації тромбоцитів і їх складжу [7]. У результаті пошкодження ендотелію судин виділяється АДФ і колаген, які сприяють вивільненню і активації пластинчастих, а також плазмових факто-

рів зсідання, підвищенню агрегації тромбоцитів. Це сприяє вивільненню тромбіну, гіперкоагуляції, появи фібрин-мономерних комплексів, активації фібринолізу і розвитку ДВЗ-синдрому. Очевидно, що дані системні порушення гемостазу і реології крові також відбуваються в капілярах ниркових клубочків. Це сприяє редукації капілярного русла і погіршує функцію нирок у вигляді зниження ШКФ. У результаті розвивається склерозування клубочків з клінікою термінальної ниркової недостатності [19,20].

Перспектива подальших досліджень локальних порушень гемостазу при гломерулонефритах.

Сучасне уявлення про гемостаз як важливу ланку імунної відповіді і запалення підтверджується даними, отриманими при вивченні механізмів індукції і прогресування ГН. У процесі імунного запалення в клубочках нирки відзначається локальна активація системи гемостазу, пов'язана зі стимулюючим впливом цитокінів, макрофагів [4].

Аналіз даних літератури показав, що нирки відносяться до органів, які беруть активну участь у регуляції згортання крові. Нирки не тільки містять фактори гемостазу (простагландини і калікреїн, еритропоетин), але виділяють ці сполуки в кровотік і сечу [3].

Сучасний рівень знань про роль нирок у фізіології згортання крові дозволяє вважати, що цей орган відіграє важливе значення в зміні системи гемостазу при захворюваннях нирок. Запальні процеси не можуть не змінювати гемостазу крові, що пройшла через хворі нирки [18].

Однак до теперішнього часу в літературі немає робіт про згортальну активність крові, що відтікає від хворих нирок. Зазвичай досліджується кров загального судинного русла. Локальні, внутрішньониркові зміни гемостазу при нефропатіях досі не вивчені.

Невідомо, наскільки зміни системи гемостазу в загальному кровотоку при ГН відповідають цим же процесам у судинному руслі самих нирок.

Вся ж діагностика і терапія розладів гемостазу при захворюваннях нирок заснована на вивченні показників коагулограми загального кровотоку. Виходячи з того, що в здоровому організмі немає відповідності між локальним і загальним гемостазом, можна вважати наявність невідповідності і при захворюваннях нирок [13].

У зв'язку з тим, що нирки виділяють у кров і сечу прокоагулянти, антикоагулянти і фібринолітичні речовини, безсумнівно при нефропатіях змінюються гемостатичні властивості не тільки крові, але і сечі [6].

Показано, що імунологічний статус сечі змінюється раніше, ніж крові. У цьому бачиться ідея діагностувати захворювання нирок на самому початковому його прояві [5]. Чи є подібні закономірності в зміні коагуляційного балансу сечі, поки що сказати важко.

Розуміння характеру і вираженості змін показників системи гемостазу дозволить своєчасно застосовувати терапію антиагрегантами і антикоагулянтами, тим

самим впливаючи на перебіг гломерулонефриту.

Список літератури

1. Hemker HC. The application of thrombin generation in real life clinical situations. *Thromb Res*, 2015; 136:3–4.
2. Ashwag S, Nervana M, Mohammad A. Alzogaibi Thrombin Generation and Endothelial Dysfunctional Markers in Different Stages of Nephrotic Syndrome. *Journal of Applied Hematology*. 2016; № 7:118–23.
3. Zhang Q, Zeng C, Fu Y, Cheng Z, Zhang J, Liu Z. Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)*, 2012; 17:338–45.
4. Мовчан ЕА. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом. *Бюллетень сибирской медицины*, 2008; 4:82–96.
5. Зеленин КН, Есаян АМ, Румянцев АШ. Оценка функциональной активности тромбоцитов при хронической болезни почек стадии 5 д. *Альманах клинической медицины*, 2017; 45 (7): 547–52.
6. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36 (1): 34–40.
7. Папаян КА, Савенкова НД, Головина ОГ. Особенности состояния гемостаза детей, больных хроническим гломерулонефритом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2014; 4: 27–32.
8. Taku A, Shigetoshi N. Case of Fibrillary Glomerulonephritis Associated with Thrombotic Microangiopathy and Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody. *Nephron Extra*, 2015; 5: 30–38.
9. Сибирева ОФ, Серебров ВЮ, Канская НВ. Влияние факторов воспаления на показатели свертывающей системы крови при почечной патологии. *Сибирский медицинский журнал*, 2016; 31 (1): 49–56.
10. Муравлева ЛЕ, Молотов-Лучанский ВБ, Ключев ДА. Гемостаз при хронической болезни почек. *Миниобзор. Современные проблемы науки и образования*, 2010; 4: 32–39.
11. Сторожук ОБ, Селезньова ИБ, Сторожук ЛЮ. Особливості стану системи гемостазу у хворих на ХХН V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом та інфіковані вірусами гепатитів В і С. *Вісник проблем біології і медицини*, 2018; Вип. 1 (142): 142–49.
12. Hughes S, Szeki I, Nash M. Anticoagulation in chronic kidney disease patients — the practical aspects. *Clin Kidney J*, 2014; 7: 442–49.
13. Yi-Heng L, Cheng-Hsiang K, Guey-Yueh S, Hua-Lin W. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. *Journal of Biomedical Science*, 2012; 19:34.
14. Мельник АА. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек. *Почки*, 2016; 3: 57–62.
15. Domingueti C, Foscolo R, Reis J. Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2016; <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2315260>.
16. Barbano B, Gigante A, Amoroso A, Cianci R. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost*, 2013; 39:469–76.
17. Ismail G, Mircescu G, Ditoiu A, Tacu B, Jurubita R, Harza M. Risk factors for predicting venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: Focus on haemostasis-related parameters. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:787–92.
18. Limperger V, Nowak-Göttl U. Endstage renal disease and thrombophilia. *Hamostaseologie*, 2016; 36 (2):103–7.
19. Litvitskii PF. Pathology of the Hemostatic System. *Voprosy sovremennoi pediatrii. Current Pediatrics*, 2014; 13 (2): 65–76.

Наукові огляди

20. Шулькіна СГ, Смирнова ВГ, Желобов АК. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium", 2016; 18 (5): 19–25.
21. Weiler H, Isermann B. Thrombomodulin. J Thromb Haemost. 2013; 1:1515–524.
- References**
- Hemker HC. The application of thrombin generation in real life clinical situations. Thromb Res. 2015;136 (1):3–4.
 - Alsharidah SA, Bayoumy NM, Alzogaibi MA, Owaidah T, Alghonaim M. Thrombin generation and endothelial dysfunction markers in different stages of nephrotic syndrome. J App Hematol. 2016;7:118–23.
 - Zhang Q, Zeng C, Fu Y, Cheng Z, Zhang J, Liu Z. Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrology (Carlton). 2012;17 (4):338–45.
 - Movchan EA. Disfunktsiya endoteliiya i trombocytov pri khronicheskoy bolezni pochek: novyy vzglyad na staruyu problemu narusheniya v sisteme gemostaza u bol'nykh glomerulonefritom [Endothelial and platelet dysfunction in chronic kidney disease: a new look at the old problem of disorders in the hemostasis system in patients with glomerulonephritis]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2008;2:82–96. (in Russian).
 - Zelenin KN, Esayan AM, Romyantsev AS. Otsenka funktsional'noy aktivnosti trombocytov pri khronicheskoy bolezni pochek stadii 5d [Evaluation of platelet functional activity in chronic stage 5d kidney disease]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2017;45 (7):547–52. (in Russian).
 - Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. Semin Thromb Hemost. 2010;36 (1):34–40.
 - Papayan KA, Savenkova ND, Golovina OG, Papayan LP, Kachanova TL. Osobennosti sostoyaniya gemostaza detey, bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom [Features of the state of hemostasis in children with chronic glomerulonephritis]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrosirkulyatsiya. 2014;13 (4):28–33. (in Russian).
 - Momose A, Nakajima T, Chiba S, Kumakawa K, Shiraiwa Y, Sasaki N, et al. A Case of Fibrillary Glomerulonephritis Associated with Thrombotic Microangiopathy and Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody. Nephron Extra. 2015;5 (1):30–8.
 - Sibireva OF, Serebrov VYu, Kanskaya NV, Zhavoronok TV, Pozdnyakova IA, Stepanova EA. Vliyanie faktorov vospaleniya na pokazateli svertyvayushchey sistemy krovi pri pochechnoy patologii [Influence of inflammation factors on blood coagulation parameters in renal pathology]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2016;31 (1):49–56. (in Russian).
 - Muravleva LE, Molotov-Luchanskiy VB, Klyuev DA. Gemostaz pri khronicheskoy bolezni pochek. Miniobzor [Hemostasis in chronic kidney disease. Mini review]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2010;4:39–42. (in Russian).
 - Storozhuk OB, Selez'ova IB, Storozhuk LO, Storozhuk BH, Dovhaliuk TV. Osoblyvosti stanu systemy hemostazu u khvorykh na KhKhN V D stadii, scho likuiut'sia prohrannym hemodializom ta infikovani virusamy hepatytiv V i S [Peculiarities of the state of the hemostasis system in patients with CKD V D stages treated with programmed hemodialysis and infected with hepatitis B and C viruses]. Visnyk problem biolohii i medytyny. 2018;1:142–49. (in Ukrainian).
 - Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. Clin Kidney J. 2014;7 (5):442–9.
 - Yi-Heng L, Cheng-Hsiang K, Guey-Yueh S, Hua-Lin W. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. Journal of Biomedical Science. 2012;19:34.
 - Mel'nik AA. Sistema gemostaza i ee regulyatsiya pri narushenii funktsional'noy sposobnosti pochek [The system of hemostasis and its regulation in violation of the functional ability of the kidneys]. Pochki. 2016;3:57–62. (in Russian).
 - Domingueti CP, Foscolo RB, Reis JS, Campos FMF, Dusse LMS, Carvalho MDG, et al. Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2315260>.
 - Barbano B, Gigante A, Amoroso A, Cianci R. Thrombosis in nephrotic syndrome. Semin Thromb Hemost. 2013;39 (5):469–76.
 - Ismail G, Mircescu G, Ditoiu AV, Tacu BD, Jurubita R, Harza M. Risk factors for predicting venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: focus on haemostasis-related parameters. Int Urol Nephrol. 2014;46 (4):787–92.
 - Bauer A, Limperger V, Nowak-Göttl U. End-stage renal disease and thrombophilia. Hamostaseologie. 2016;36 (2):103–7.
 - Litvitskii PF. Pathology of the Hemostatic System. Voprosy sovremennoi pediatrii. Current Pediatrics. 2014;13 (2):65–76.
 - Shul'kina SG, Smirnova VG, Zhelobov AK. Klinicheskoe znachenie markerov endotelial'noy disfunktsii v diagnostike funktsional'nogo sostoyaniya pochek u bol'nykh s arterial'noy gipertenziei v sochetanii s ozhirenniem [The clinical significance of endothelial dysfunction markers in the diagnosis of renal function in patients with arterial hypertension in combination with obesity]. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2016;18 (5):19–25. (in Russian).
 - Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. J Thromb Haemost. 2003;1 (7):1515–524.

Відомості про автора:

Михалойко Ирина Степанівна — к.мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторе:

Михалойко Ирина Степановна — к.мед. н., асистент кафедры внутренней медицины № 1, клинической иммунологии и аллергологии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Information about the author:

Mykhaloiko Iryna Stepanivna — Ph.D., Assistant Professor of Internal Medicine Department № 1, Clinical Immunology and Allergology, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

*Надійшла до редакції 17.01.2019
Рецензент — проф. Волошин О.І.
© І.С. Михалойко, 2019*