

Влияние нефракционированного и низкомолекулярного гепарина на сосудистый эндотелий и тромбоциты у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Е.А. Власова¹, И.А. Василенко¹, В.В. Самойленко², В.П. Суслов²

¹ **Российский геронтологический научно-клинический центр**

² **Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва**

Influence of unfractured and low molecular weight heparin on vascular endothelium and platelets in patients with chronic renal failure on hemodialysis

E.A. Vlasova¹, I.A. Vasilenko¹, V.V. Samoylenko², V.P. Suslov²

¹ **Russian gerontological research and clinical center**

² **M.F. Vladimirov Moscow regional clinical and research institute (MONIKI), Moscow**

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, фраксипарин (либо гепарин), хроническая почечная недостаточность, гемостаз.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение влияния фраксипарина и нефракционированного гепарина на состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у 26 больных с хронической почечной недостаточностью, получавших лечение программным гемодиализом (ГД). Дисфункцию эндотелия оценивали с помощью маркера активности антигена фактора Виллебранда на анализаторе «STA Compact» (Roche, Франция). Тромбоцитарное звено гемостаза изучали, определяя количество тромбоцитов в цельной крови с помощью гематологического анализатора «Pentra 60» (Франция) и агрегацию тромбоцитов на тромбоагрегометре «Biola» (Россия): спонтанную и индуцированную АДФ (1,25; 2,5; 5,0 мкг/мл), коллагеном и ристомидином. Оценены особенности влияния НМГ и УМГ на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза.

The aim of our study was to investigate the influence of low molecular weight and unfractionated heparin (UFH) on endothelium and platelets in 26 patients with chronic renal failure on hemodialysis. We evaluated a marker for the von Willebrand factor antigen as endothelium dysfunction using «STA Compact» apparatus (Roche, France). The following platelet parameters were measured: the number of platelets in whole blood with «Pentra 60» (France); spontaneous platelet aggregation; adenosine diphosphate- (1,25; 2,5; 5,0 mkg/ml), collagen-, ristomycin-induced platelet aggregation using «Biola». We determined the features of influence of low molecular weight heparin and UFH on endothelium and platelets.

Key words: endothelium dysfunction, Fraxiparine or heparin, chronic renal failure, hemostasis.

Изучение состояния эндотелия и тромбоцитов в условиях нормы и патологии вызывает активный интерес, который объясняется не только широким диапазоном выполняемых ими физиологически значимых функций, но и особенностями их изменений под влиянием применяемых лекарственных средств. Исследованиями последних лет доказано, что эндотелий представляет собой активный орган, а не пассивный барьер между кровью и тканями. Среди избытка биологически

активных веществ, вырабатываемых эндотелием, одним из важнейших является оксид азота (NO). NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [28]. Снижение синтеза NO как ключевого универсального ангиопротективного фактора считается главным в развитии дисфункции эндотелия (ДЭ). На сегодняшний день практически все группы лекарственных препаратов

подвергаются проверке на предмет их активности в отношении системы синтеза NO.

Известно, что ДЭ является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертензию, ишемическую болезнь сердца и хроническую сердечную недостаточность. Эндотелий участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и т. д. Важную роль состояние эндотелия играет и в развитии хронической почечной недостаточности. По мере накопления экспериментальных и клинических данных оценка роли эндотелия и тромбоцитов при заболеваниях почек существенно менялась [26, 30, 33]. В настоящее время наличие ДЭ выявляют у всех пациентов с ХПН [15, 24, 36, 38]. При этом для больных, страдающих ХПН, характерен целый комплекс взаимосвязанных изменений: ДЭ, склонность к гиперкоагуляции и микроциркуляторные нарушения [13, 14, 16, 21, 29].

Основным методом лечения больных с терминальной ХПН остается проведение гемодиализных процедур, обязательным компонентом которых является антикоагулянтная терапия. В настоящее время с этой целью активно используются нефракционированные (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины, в частности надропарин, далтепарин и т. д.

Настоящая работа посвящена изучению влияния НМГ (фраксипарин, «GlaxoSmithKline») и НФГ на эндотелий и тромбоциты у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом.

Материалы и методы

Проведено контролируемое, рандомизированное исследование в условиях крупного амбулаторного центра в течение 4 мес. Обследовано 26 пациентов с терминальной стадией ХПН различной этиологии, находившихся на программном ГД в Центре диализа и трансплантации при ГУ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского». Группу сравнения составили 30 практически здоровых добровольцев соответствующего возраста.

Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1.

В группу, получавшую фраксипарин, вошло 13 пациентов (средний возраст 40,8 ± 13,4 года; длительность

лечения ГД 3,5 ± 1,2). Контрольную группу, получавшую лечение НФГ, составили 13 больных (средний возраст 37,1 ± 12,9; длительность лечения ГД 2,8 ± 1,3). Серьезных различий по демографическим, исходным клиническим показателям и медикаментозному лечению между группами НФГ и НМГ не было.

Основными заболеваниями, приведшими к терминальной стадии ХПН, являлись хронический гломерулонефрит (75% больных), хронический пиелонефрит (9%), поликистоз почек, аномалии развития мочевой системы, мочекаменная болезнь и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (16%).

Все пациенты были обследованы стандартными клинико-лабораторными, рентгенологическими, ультразвуковыми методами. Были выявлены сопутствующие заболевания, такие как миокардиодистрофия, ренальная остеодистрофия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, энцефалопатия смешанного генеза, артериальная гипертензия, анемия. Больные получали антианемическую терапию препаратами железа и ЭПО, в качестве антигипертензивной терапии применялись ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Гемодиализ проводился по стандартной методике 3 раза в неделю по 4 часа на аппаратах Bellco (Italy) и Innova с точным волюметрическим контролем, использованием полиметилметакрилатовых и полиамидных мембран, стерилизованных гамма-лучами, ацетатного концентрата «Меделен» КК-А-1-100 и бикарбонатного концентрата ВК-В-1-100; поток концентрата 500 мл/мин, скорость кровотока – 265 ± 10 мл/мин.

При проведении стандартной процедуры диализа больным вводили препарат НФГ (гепарин для инъекций, «Биохеми») по общепринятой методике (2000–2500 МЕ болюсом до начала диализа, затем 1200–1500 МЕ/ч в виде непрерывной инфузии в ходе процедуры с отключением подачи гепарина за 1 час до окончания диализа).

Пациенты, рандомизированные в группу фраксипарина, получали 0,6 мл (5 700 МЕ) надропарина в артериальную магистраль в начале ГД до гемодиализатора, что не требовало добавления препарата в физиологический раствор для отмывки рециркуляции экстракорпоральной системы перед процедурой. Дозу корректировали с учетом индивидуальной чувствительности к препарату, массы тела, гематокрита, риска кровотечения и других факторов:

- до 50 кг – 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-факторной активности);
- 50–80 кг – 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха-факторной активности);
- более 80 кг – более 0,6 мл (более 5700 МЕ анти-Ха-факторной активности).

У каждого больного взятие крови для исследования производили до начала гемодиализа (до введения гепарина) и в конце процедуры (240 мин).

Тромбоцитарное звено гемостаза изучали, определяя на тромбоагрегометре «Viola» (Россия) спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (1,25; 2,5; 5,0 мкг/мл), коллаген и ристомидин. Подсчет количества циркулирующих тромбоцитов в цельной крови производили с использованием гематологического анализатора Pentra 60 (Франция).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных (M ± σ)

Параметр	Группа фраксипарина (n = 13)	Контрольная группа (n = 13)
Возраст, годы	40,8 ± 13,4	37,1 ± 12,9
Длительность применения ГД, годы	3,5 ± 1,2	2,8 ± 1,3
Креатинин, ед./л	86,3 ± 25,8	84,4 ± 35,26
С-реактивный белок, мг/л	1,26 ± 0,7	1,12 ± 0,6
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	244,0 ± 41,6	309,7 ± 14,9

ДЭ оценивали с помощью маркера активности антигена фактора Виллебранда (АГ:ФВ) на анализаторе «STA Compact» (Roche, Франция). Принцип метода заключается: при добавлении STA LIATEST vWF реагента к плазме больного, латексные частицы, покрытые специфическими поликлональными анти-vWF-антителами, агглютинируют в присутствии антигена vWF. Агглютинация вызывает заметное светорассеяние, фиксируемое по увеличению оптической плотности. Изменение оптической плотности прямо пропорционально концентрации vWF в образце.

Получаемые данные подвергали статистическому анализу с помощью математического пакета «Statistica 6». Стандартная обработка включала подсчет значений средних арифметических величин, ошибок средних, среднего квадратичного отклонения. Различия между сравниваемыми группами рассчитывали по критерию Манна–Уитни. Уровень значимости устанавливали равным $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования агрегационной активности тромбоцитов приведены в табл. 2 и 3.

Нами было зарегистрировано, что спонтанная агрегация тромбоцитов, определяемая до и после про-

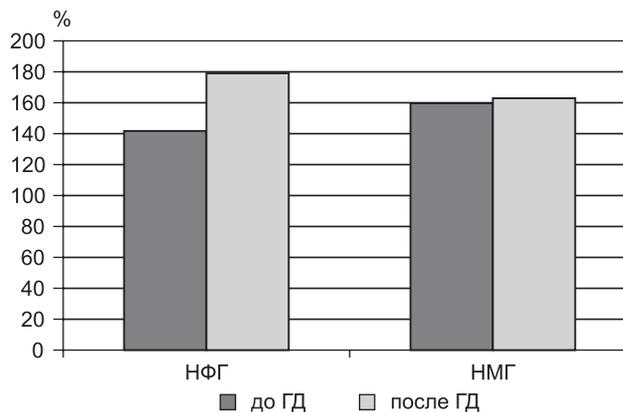


Рис. Динамика величины АГ:ФВ у больных с ХПН, получающих лечение программным гемодиализом и антикоагулянтную терапию с использованием нефракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина

цедуры ГД, в группах сравнения достоверно оставалась в пределах нормативных значений. Несмотря на то что изменения функциональной активности не носили достоверного характера, необходимо отметить тенденцию к лучшему сохранению агрегационной способности тромбоцитов, индуцированной ристомицином и коллагеном, в сравниваемых группах.

Анализ показателей индуцированной агрегации с использованием в качестве индуктора АДФ в концентрации 2,5 и 5,0 мкг/мл не выявил значимых изменений ($p > 0,05$). В то же время агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в разведении 1,25 мкг/мл, у больных с ХПН в обеих группах до проведения ГД была значительно увеличена. После ГД активность АДФ-индуцированной агрегации достоверно повышалась на 80% и 40% при использовании НФГ и НМГ соответственно ($p > 0,05$). А также было отмечено, что после процедуры ГД агрегация, индуцированная АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл, снижалась на 55 и 58% при использовании НФГ у 31% больных (4 человека) и НМГ у 23% больных (3 человека) соответственно.

Изменение количества клеток в обеих группах было незначительным и недостоверным: уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы как до, так и после процедуры ГД ($309,7 \pm 14,9$ vs $268,7 \pm 15,0$ и $244,0 \pm 41,6$ vs $247,7 \pm 30,7$ при применении НФГ и НМГ соответственно).

На рис. представлена динамика АГ:ФВ до и после процедуры ГД у больных с ХПН, получающих в качестве антикоагулянтов НФГ и НМГ. После проведения ГД (240 мин) наблюдалась следующая тенденция: маркер эндотелиальной дисфункции при использовании НФГ увеличивался на 37%, а при применении фраксипарина – всего на 4% по отношению к исходному состоянию больных с ХПН.

Показатели агрегатограммы больных с ХПН, получающих НФГ (М ± σ)

Показатель, единица измерения		Практически здоровые лица (n = 30)	Больные с ХПН до гемодиализа (n = 13)	Больные с ХПН после гемодиализа (n = 13)
Спонтанная, от. ед.		1,07 ± 0,2	1,1 ± 0,46	1,2 ± 0,30*
Агрегация, индуцированная	АДФ	1,25 мкг/мл, от. ед.	3,63 ± 1,4	3,91 ± 1,81
		2,5 мкг/мл, %	58,1 ± 33,9	62,85 ± 23,72
		5,0 мкг/мл, %	77,3 ± 26,9	75,2 ± 16,13
	Ристомицин, %	80,8 ± 21,4	89,7 ± 26,44	
	Коллаген, %	70,6 ± 31,3	81,8 ± 10,23	

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – достоверное отличие ($p > 0,05$) от показателя на 0-й минуте ГД.

Показатели агрегатограммы больных с ХПН, получающих фраксипарин (М ± σ)

Показатель, единица измерения		Практически здоровые лица (n = 30)	Больные с ХПН до гемодиализа (n = 13)	Больные с ХПН после гемодиализа (n = 13)
Спонтанная, ед.		1,07 ± 0,2	1,09 ± 0,05	1,09 ± 0,26*
Агрегация, индуцированная	АДФ	1,25 мкг/мл, от. ед.	3,63 ± 1,4	5,1 ± 1,61
		2,5 мкг/мл, %	58,1 ± 33,9	75,81 ± 26,13
		5,0 мкг/мл, %	77,3 ± 26,9	75,7 ± 11,75
	Ристомицин, %	80,8 ± 21,4	87,5 ± 11,84	
	Коллаген, %	70,6 ± 31,3	78,4 ± 14,59	

Обсуждение

Патогенез нарушений в системе гемостаза при хронической почечной недостаточности до настоящего времени остается проблемой важной, сложной и не до конца изученной. Среди факторов риска тромбозов у пациентов с терминальной ХПН выделяют малоподвижный образ жизни, артериальную гипертензию, гипергомоцистеинемию, дефицит витамина В₆, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, злокачественные опухоли, повреждение/воспаление интимы сосудов, атеросклероз и хронические воспалительные процессы [2, 3, 6, 7, 10–12, 18, 19, 32, 39]. Азотемическая интоксикация, нарушение гуморальной среды (анемия, гипопроотеинемия, ацидоз, нарушения иммунитета, эндокринные сдвиги) в сочетании с септическим процессом приводят к генерализованному поражению эндотелия сосудистых стенок токсичными продуктами, нарушению проницаемости сосудов, множественным геморрагиям, блокаде микроциркуляторного русла, гипоксическим нарушениям функций органов.

Гемодиализ, в свою очередь, оказывает определенное влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, однако литературные данные по этому вопросу также противоречивы. У больных, находящихся на ГД, формируется порочный круг. С одной стороны, ХПН способствует развитию нарушений гемостаза, микроциркуляции и функции эндотелия, а с другой – проведение ГД не способствует их нормализации [1]. В ходе ГД кровь больного неизбежно контактирует с тромбогенными поверхностями – иглами, магистралями, мембраной диализатора, что в отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии может способствовать формированию тромбов. Гепарины препятствуют свертыванию крови, но в то же время негативно влияют на некоторые физиологические и патологические процессы.

Способность тромбоцитов к агрегации является объективным показателем их функциональной активности. Уровень спонтанной агрегации характеризует состояние нативных тромбоцитов в условиях микроокружения при их циркуляции в кровотоке. Известно, что в реализации агрегации важную роль играют циклические эндоперекиси и тромбоксаны. Механизм действия АДФ как индуктора агрегации выражается в связывании АДФ со специфическими рецепторами плазматической мембраны тромбоцитов, дальнейшего ингибирования активности аденилатциклазы, снижении уровня цАМФ в цитоплазме. Это стимулирует высвобождение арахидоновой кислоты и образование тромбоксана А₂, который известен как ионофор Ca²⁺ [4]. В итоге увеличивается количество агрегатов активированных тромбоцитов, способных запустить весь комплекс тромбогенных факторов крови.

При исследовании агрегации мы оценивали образование малых (в ответ на 1,25 мкг/мл АДФ) и больших (в ответ на 2,5 и 5,0 мкг/мл АДФ) агрегатов. После проведения ГД агрегация, индуцированная АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл, значительно увеличивалась при использовании НФГ по сравнению с фраксипарином. Так как на ранних стадиях активации тромбоцитов формируются микроагрегаты, которые служат основой для образования более крупных агрегатов, составляющих структуру тромба, выявление способности к формированию

именно малых агрегатов может позволить более точно выявлять нарушения тромбоцитарного звена гемостаза [31]. В то же время агрегация, индуцированная АДФ в концентрациях 2,5 и 5,0 мкг/мл, оставалась в пределах нормы при применении НФГ и НМГ как до, так и после программного ГД. Этот факт подтверждает, что значительное количество тромбоцитов у больных с ХПН функционально заторможены или рефрактерны, а потому не могут активно включаться в агрегаты. На этом фоне не происходит образования агрегатов большого размера, и запись процесса регистрирует пониженную агрегацию, хотя количество малых агрегатов у больных с ХПН повышено, что может служить риском тромбоза [5]. Следовательно, изменение агрегации, индуцированной АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл, является более информативным показателем, позволяющим косвенно оценить угрозу тромботического состояния у больных с ХПН [27].

Несмотря на то что коллаген и ристомицин считаются сильными индукторами агрегации, мы не выявили при ХПН вызванных ими выраженных изменений агрегации. Однако механизм активации тромбоцитов в этих случаях иной: под влиянием индукторов агрегации коллагена и тромбина активируется фосфолипаза А₂ мембраны тромбоцитов, что обеспечивает активацию перекисного окисления липидов, приводя к расщеплению фосфолипидов мембраны [8]. Ристоцетин (ристомицин) инициирует связывание фактора Виллебранда с мембранным рецептором Ib-IX тромбоцитов и таким образом вызывает их агрегацию.

Из наших результатов видно, что количество тромбоцитов оставалось практически неизменным как при применении НФГ, так и НМГ. Другие исследователи тоже не наблюдали зависимости изменения уровня тромбоцитов от выбранного типа антикоагулянтной терапии во время проведения процедуры ГД [25, 35].

В развитие тромбофилического состояния при уремии определенный вклад вносят гиперфибриногенемия, гипергомоцистеинемия, снижение концентрации АТ III, активности протеина С и повышение уровня фактора фон Виллебранда в плазме, который указывает на ДЭ. Многочисленными исследованиями показано, что уремические токсины индуцируют дисфункцию эндотелиальных клеток, являющихся основным пулом хранения фактора Виллебранда. При их повреждении в крови наряду с такими факторами, как тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, тромбомодулин, тромбоксан А₂, повышается и содержание фактора Виллебранда, маркером которого считается АГ:ФВ. Фактор обладает двумя основными функциями: участвует в процессах первичного гемостаза, обеспечивая адгезию тромбоцитов к коллагену, а на этапе вторичного гемостаза выполняет функцию носителя и стабилизатора фактора свертывания VIII [9]. Роль этого показателя, таким образом, сводится к тому, что он отражает участие эндотелия в повреждении гемостатического гомеостаза. Повышение активности АГ:ФВ может быть причиной формирования тромбофилического состояния, клиническим проявлением которого является тромбоз.

A. Sioulis et al. (2009) установил, что до процедуры у пациентов с ХПН, находящихся на ГД, показатель АГ:ФВ превышал нормативные значения условно-здоровых

лиц почти в два раза. Из наших результатов видно, что данный маркер незначительно увеличен при применении фраксипарина, а в контрольной группе был в пределах нормы [37]. Нами установлено, что у больных с ХПН при использовании НФГ активность АГ:ФВ была значительно более высокой по сравнению с НМГ. Объяснением этому факту может служить то, что надропарин в меньшей степени, чем гепарин, связывается с эндотелием и плазменными белками [25]. Фраксипарин (надропарин кальция) имеет молекулярную массу около 4 500 дальтон, что определяет его высокую биодоступность (98%) при подкожном введении и большой период полужизни. Препарат в меньшей степени связывается с плазменными белками и клетками эндотелия, что обеспечивает его длительную циркуляцию в крови и более продолжительный антикоагулянтный эффект при значительно меньших суточных дозах. Кроме того, высокая концентрация АГ:ФВ является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [17, 22]. Другими авторами было установлено, что повышенное содержание фактора Виллебранда и тромбомодулина на фоне ХПН может быть связано с хроническим воспалением, которое является одним из факторов, способствующих заболеваемости и смертности среди данной популяции [23, 34, 20]. В нашей работе у обследованных больных воспалительный процесс, возможно, отсутствовал, поскольку показатели С-реактивного белка были в норме в обеих группах. Однако из наших результатов видно, что в контрольной группе концентрация АГ:ФВ значительно увеличивалась во время проведения процедуры ГД. Повышенный уровень фактора Виллебранда в сочетании с другими факторами риска, такими как гипертензия, диабет, возраст, продолжительность получения лечения гемодиализом и вид гепарина, использовавшегося при проведении процедуры, способствует возникновению тромботических осложнений [29]. Учитывая высокую распространенность кардиоваскулярных нарушений у больных с ХПН, любое терапевтическое воздействие, способное снижать факторы риска, как, например, использование НМГ (фраксипарина) вместо НФГ, можно считать оправданным.

Заключение

Современные исследования патогенеза хронической почечной недостаточности способствуют совершенствованию методов ее лечения, включая оптимизацию экстракорпоральной терапии. Наличие нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с терминальной ХПН, получающих лечение программным ГД, требует дифференцированного подхода к назначению антикоагулянтов. Полученные результаты позволяют заключить, что использование НМГ во время процедуры ГД обеспечивает лучшее соотношение эффективности/безопасность и в меньшей степени оказывает влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Для контроля состояния тромбоцитов рекомендуется использовать низкие дозы АДФ, такие как 1,25 мкг/мл, которые являются более информативными при оценке функциональной активности клеточного звена гемостаза при ХПН.

Литература

1. Адеева МА. Дисфункция эндотелия, нарушение в системе гемостаза и микроциркуляции у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе, получающих гемодиализ и перитонеальный диализ: Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2005. 142 с.
2. Васильева ИА. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология. 2003. Т. 7. № 1. С. 26–39.
3. Васильева ИА, Петрова НН, Тимоховская ГЮ. Качество жизни в оценке эффективности лечения гемодиализа // Нефрология. 2001. Т. 5. № 3. С. 42–45.
4. Кленова НА, Корнева АК, Генгин МТ. и др. Влияние аминопиридинового и индольного производных адамантана на индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro* // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. 2008. № 2 (61). С. 347–352.
5. Кухарчук ВВ, Сумароков АВ, Каминный АИ. и др. Клеточные и биохимические предпосылки применения Омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения ИБС // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 4. С. 290–296.
6. Михеева Ю.С., Румянцев АШ, Есяня АМ. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе // Нефрология. 2003. Т. 7. № 2. С. 21–25.
7. Мухин НА, Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Клиническая медицина. 2001. № 6. С. 7–14.
8. Скоромец АА, Никитина ВВ, Барышев БА. Влияние реамбрина на сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звено гемостаза в плазме крови у доноров *in vitro* // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2003. № 4. С. 132–136.
9. Цвиренко С.В., Карбовничая ЕА, Киселева Н.С. Определение фактора Виллебранда при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани разными методами // Труды научно-практич. конф. «Лабораторная медицина в свете концепции развития здравоохранения России до 2020 г.», Москва. 2009. С. 70–71.
10. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. № 4. С. 26–29.
11. Acevedo M, Pearce GL, Kootke-Marchant K. et al. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22, № 6. P. 1042–1045.
12. Aken BE, Retsma PH, Rosendaal FR. Interleukin 8 and venous thrombosis evidence for a role of inflammation in thrombosis // *Br. O. Haematol.* 2002. Vol. 116. № 1. P. 173–177.
13. Aluvakeel J, Gader AM, Hurieb S. et al. Coagulation inhibitors and fibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis // *Int. Urol. Nephrol.* 1996. Vol. 28, № 2. P. 255–261.
14. Ambühl PM, Wüthrich RP, Korte W. et al. Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. Vol. 12, № 11. P. 2355–2364.
15. Annuk M, Lind L, Linde T. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. № 2. P. 302–306.
16. Assouad M, Eknoyan G. Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease? // *Am. J. Nephrol.* 1998. Vol. 18. № 3. P. 175–178.
17. Boraucki J, Naumnik B, Pawlak K. et al. Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in haemodialysis patients: associations with pre-dialysis blood pressure and the acute phase response // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. № 7. P. 1442–1447.
18. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F. et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies // *Circulation.* 2002. Vol. 105. № 17. P. 2019–2023.
19. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 36. № 2. P. 405–411.
20. Chawla SL, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients // *Hemodialysis International.* 2009. Vol. 13. № 2. P. 222–234.
21. Coli L, Cianciolo G, Feliciangeli G. et al. Anticoagulation and platelet activation in hemodialysis: clinical results with PMMA // *Contrib. Nephrol.* 1999. Vol. 125. P. 111–119.
22. De Meyer SF, De Maeyer B, Deckmyn H. et al. Von Willebrand factor: drug and drug target // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2009. Vol. 9. № 1. P. 9–20.

23. *den Elzen W.P., van Manen J.G., Boeschoten E.W. et al.* The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 6. P. 1558–1595.
24. *Faure V., Dou L., Sabatier F. et al.* Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 3. P. 566–573.
25. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004. Vol. 126 (Suppl 3). P. 188–203.
26. *Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al.* Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 3. P. 806–816.
27. *Klein B., Faridi A., von Tempelhoff G.F. et al.* A whole blood flow cytometric determination of platelet activation by unfractionated and low molecular weight heparin *in vitro* // *Thromb. Res.* 2002. Vol. 108. № 5–6. P. 291–296.
28. *Lasber T.F.* Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone // *Basic. Research. Cardiol.* 1993. Vol. 88 (SI). P. 15–24.
29. *Małyszko J., Małyszko J.S., Mysliwiec M.* Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis // *Perit. Dial. Int.* 2001. Vol. 21. № 2. P. 158–165.
30. *Marcus A.J., Saffier L.B., Broekman M.J. et al.* Thrombosis and inflammation as multicellular processes: significance of cell-cell interactions // *Thromb. Haemost.* 1995. Vol. 74. № 1. P. 213–217.
31. *Matsuno H., Tokuda H., Isbisaki A. et al.* Receptors play a significant role in the development of platelet microaggregation in patients with diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005. Vol. 90. № 2. P. 920–927.
32. *Nablawi M., Sesbadri N., Boparai N. et al.* Usefulness of plasma vitamin B₆, B₁₂, folate, homocysteine, and creatinine in predicting outcomes in heart transplant recipients // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. № 7. P. 834–837.
33. *Rabelink T.J., Zwavinga J.J., Koomans H.A. et al.* Thrombosis and hemostasis in renal disease // *Kidney Int.* 1994. Vol. 46. № 2. P. 287–296.
34. *Racki S., Zaputovic L., Mavric Z. et al.* C-reactive protein is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* 2006. Vol. 28. P. 427–433.
35. *Richtrova P., Rulcova K., Mares J. et al.* Evaluation of three different methods to prevent dialyzer clotting without causing systemic anticoagulation effect // *Artif. Organs.* 2011. Vol. 35. № 1. P. 83–88.
36. *Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.* Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // *Circulation.* 2007. Vol. 116. № 1. P. 85–97.
37. *Sioulis A., Malindretos P., Makedou A. et al.* Coagulation factors as biological risk markers of endothelial dysfunction. Association with the thrombotic episodes of chronic hemodialysis patients // *Hippokratia.* 2009. Vol. 13. № 4. P. 237–241.
38. *Stam F., van Guldener C., Becker A. et al.* Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 537–545.
39. *Zee R.Y.* Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 162. № 1. P. 217–219.

Дата получения статьи: 19.11.10
Дата принятия к печати: 6.08.11

Поражение почек при синдроме Снеддона

**Н.Л. Козловская¹, Т.В. Кирсанова¹, Л.А. Калашникова², Т.В. Смирнова³,
Л.А. Боброва¹, В.И. Садовников¹, Е.Н. Платова¹, Л.Е. Беляева¹, В.А. Варшавский¹,
С.В. Рощупкина¹**

¹ ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

² Научный центр неврологии РАМН

³ ГУ «НИИ глазных болезней РАМН», Москва

Renal disease in Sneddon's syndrome

**N.L. Kozlovskaya¹, T.V. Kirsanova¹, L.A. Kalashnikova², T.V. Smirnova³,
L.A. Bobrova¹, V.I. Sadovnikov¹, E.N. Platova¹, L.E. Belyaeva¹, V.A. Varshavsky¹,
S.V. Roschupkina¹**

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

² Research Neurology Center of the Russian Academy of Medical Sciences

³ Research Institute of Ocular Diseases, Moscow

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, АФС-ассоциированная нефропатия, гемолитико-уремический синдром, синдром Снеддона, тромботическая микроангиопатия, тромбофилия.

Синдром Снеддона (СС) – заболевание, клиническая картина которого представлена сочетанием цереброваскулярных нарушений ишемического характера и распространенного сетчатого ливедо на коже. С момента обнаружения у большинства пациентов с СС антифосфолипидных антител (АФА) эту патологию рассматривают как вариант антифосфолипидного синдрома (АФС). Возможность поражения почек при СС до настоящего времени недооценивалась. Целью исследования явилось изучение клинических проявлений, характера течения и возможностей диагностики поражения почек при СС. На основании сравнительного анализа клинико-инструментальных и морфологических признаков поражения почек у больных СС, нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФСН), и нефропатией

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4
Телефон: (499) 248-53-11. Козловская Наталья Львовна
E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru