



Борисова В.И.¹, Дубров С.А.^{1,2},
Лянскорунский В.Н.^{1,2}

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, НАХОДЯЩЕЙСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Киевская городская клиническая больница №17

² Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Абстракт. В практике врача-анестезиолога могут быть случаи необходимости оказания анестезиологического обеспечения пациентам с сопутствующей терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящимся на программном гемодиализе. Осложнения, связанные с самой хронической почечной недостаточностью, а также с проведением гемодиализа влияют на выбор способа анестезии, равно как и на течение наркоза и послеоперационного периода.

В работе представлен обзор литературы патофизиологических изменений органов и систем у пациентов с хронической болезнью почек. Приведен клинический случай проведения оперативного вмешательства пациентке Ф., 82 лет с терминальной стадией хронической болезни почек, находящейся на программированном диализе – выполнение металлоостеосинтеза проксимального отдела правой бедренной кости.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, программный гемодиализ, гемостаз, тромбэмболизм, гипокоагуляция, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, анестезиологическое обеспечение.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно принятой классификации хронической болезни почек (ХБП) (K/DOQI, 2006) хроническая почечная недостаточность соответствует терминальной V стадии ХБП и определяется, как снижение скорости клубочковой фильтрации менее чем 15 мл/мин. на 1,73 м², которое сопровождается симптомами уремии и необходимостью проведения заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ) [1, 46].

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) может проявляться следующими патофизиологическими и клиническими проявлениями: анемия, артериальная гипертензия, персистирующая азотемия (уремия), дисэлектролитемия, метаболический ацидоз, гипокоагуляция, иммунодефицит. Таков неполный

перечень патологических изменений, на фоне которых может проводиться оперативное вмешательство. Задача анестезиолога заключается не только в выборе варианта анестезии, но и в коррекции в возможных пределах указанных нарушений. Следует отметить, что программный гемодиализ изменяет классическую картину терминальной стадии ХПН. Клиническое течение приобретает волнообразный характер от гемодиализа к следующему гемодиализу [8].

Доказано, что нарушения системы гемостаза являются одним из основных патологических явлений у пациентов с ХПН.

Роль почек в поддержании физиологического состояния гемостаза крайне велика. Они вырабатывают и выделяют в кровь и мочу факторы VII, VIII, IX, X и тромбопластин. Синтезируют противосвертывающие факторы: гепарин, урокиназу, тканевой активатор плазминогена, соеди-

нения, ингибирующие фибринолиз. Почки поглощают и катаболизируют фактор XII и часть фибриногена [38, 50].

Изменения в системе гемостаза при ХПН могут быть кардинально противоположными. Если склонность к кровотечениям является следствием недостаточной функции тромбоцитов, коагуляционного каскада и / или активации фибринолитической системы, то гиперкоагуляция является скорее результатом нарушений регуляторных факторов коагуляции, а также гиперреактивности тромбоцитов [11, 38]. Обе эти проблемы имеют выраженную клиническую значимость, так как некоторые пациенты могут подвергаться угрозе эпизодов кровотечений со смертельным исходом, такими как длительное кровотечение из диализной фистулы, желудочно-кишечные кровотечения или кровоизлияния в мозг, в то время как другие пациенты испытывают протромботический статус, что является причиной увеличения числа сердечно-сосудистых осложнений, рецидивирующей венозных тромбозов, а также летальных тромбэмболий [38].

Взаимосвязь между компонентами системы гемостаза также зависит от влияния на них уремических токсинов и метаболических соединений, накапливающихся при почечной недостаточности [44]. Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью страдают различными воспалительными процессами и структурными изменениями стенок сосудов, связанными с атеросклерозом, что тоже оказывает влияние на гемостаз [31, 42,]. Таким образом, пациенты с ХПН имеют сложное нарушение коагуляционной системы, что делает их подверженными тяжелым кровотечениям или тромбозэмболическим событиям. И если эта уже сильно нарушенная система будет еще более нарушена антикоагулянтами, то частота фатальных последствий будет увеличиваться, особенно если учесть, что антикоагулянты могут накапливаться у данной когорты пациентов из-за снижения их элиминации [19].

Детализируя причины нарушений в системе гемостаза можно отметить, что тромбозэмболизм отмечается в 2 раза чаще у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек (при этом риск возрастает, когда скорость клубочковой фильтрации снижается до уровня < 75 мл/мин/1,73 м²) [29, 62, 63]. На ранних стадиях хронической болезни почек риск возникновения тромбоза связан с альбуминурией [47]. Пациенты с ХБП имеют повышенную концентрацию фибриногена, что связано с увеличением уровней провоспалительных маркеров, С-реактивного белка и интерлейкина-6 [57]. Более того, в плазме у больных с почечной недоста-

точностью возрастают уровни тканевого фактора (ТФ), концентрации факторов свертывания XIIa, VIIa, активированного протеина С и комплекса «тромбин — анти-тромбин» (ТАТ), а с другой стороны, снижается активность АТ III [17, 51]. Клинически важная система, которая может быть вовлечена в гиперкоагуляцию, — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, так как ее активация связана с возрастанием концентрации фибриногена, D-димера и ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) [59]. В развитии тромбозов при ХПН характерен принцип каскадного усиления, основанный на том, что каждый предыдущий компонент системы свертывания активирует несколько последующих.

Было доказано, что у пациентов с кatabолической уремией снижение уровня L-аргинина и оксида азота (NO) в плазме крови приводит к повышенной агрегации тромбоцитов [13]. Также, при ХПН 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. Тромбоциты уремиических пациентов содержат повышенные уровни P-селектина, а также рецептор фибриногена PAC-1, в результате чего образуются агрегаты тромбоциты/лейкоциты, что приводит к высвобождению свободных радикалов кислорода нейтрофильными гранулоцитами и образованию тромбов у пациентов с почечной недостаточностью [12].

У больных с терминальной стадией ХПН повреждение эндотелиальных клеток также приводит к расстройству системы гемостаза. 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 t-РА, способствующему фибринолизу. Необходимо отметить, что высокая концентрация в плазме крови фибриногена, D-димера, ТАТ, фактора свертывания крови VII, фактора Виллебранда, тромбомодулина и РАI-1 может указывать на повреждение клеток эндотелия и тромбофилическое состояние у больных уремией [17, 44].

Антифосфолипидные антитела, в основном антикардиолипидные антитела класса IgG и волчаночный антикоагулянт, обнаружены у многих пациентов, находящихся на гемодиализе. Они могут являться фактором

тромбоза, особливо тромбоза судинного русла, однак їх значення у хворих з нирковою недостатністю не ясно до сих пор. Більше того, відомо, що збільшення антител до протейну С і S у хворих з тромбозом судинного русла [44].

Недавно було виявлено, що мікрочастинки мають потужну прокоагуляційну здатність і, таким чином, можуть грати важливу роль у розвитку тромбозів [16, 20]. Мікрочастинки формуються з плазматических мембран багатьох клітин, включаючи ендотеліальні клітини, тромбоцити, а також моноцити / макрофаги. Вони є результатом активації клітин в час запальних процесів, але також утворюються і в час фізіологічних процесів, таких як диференціація клітин і старіння. Їх прокоагуляторні ефекти ґрунтуються на стимулюванні перетворення протромбіну в тромбін, а також виділенні розчинимих ТФ, що сприяють підвищенню тромбогенності.

Друга проблема, що виникає при порушенні гемостазу у хворих з ХПН, це кровотечі. Кровотечі спостерігалися у 40–50 % пацієнтів з ХБП і лікуваних гемодіалізом [43, 50]. Клінічно підвищена схильність до кровотеч проявляється різними формами (жодочно-кишкові кровотечі, геморагія сітчатки ока, субдуральна гематома, пурпура, кровотечі з десен, гемартроз, генітальні кровотечі, петехії і др.) [48, 50].

Яка ж патофізіологічна основа підвищеного ризику кровотечі у пацієнтів з ХПН?

При важкій формі ниркової недостатності функція тромбоцитів порушена [31]. Це пов'язано з аномалією фізіологічної активності тромбоцитів у хворих з нирковою недостатністю і пов'язано з порушенням функціонування альфа-гранул. У хворих уремією в альфа-гранулах збільшується кількість аденозин-трифосфату (АТФ) і зменшується вміст серотоніну. А одночасне звільнення тромбіну і АТФ призводить до збільшення вмісту кальцію і порушенню його внутрішньоклітинного розподілу. В тромбоцитах уремічних пацієнтів порушено метаболізм арахідонової кислоти і простагландинів, що призводить до порушенню синтезу і/або звільненню тромбоксану А₂ і, як наслідок, зменшенню адгезії і агрегації тромбоцитів з наступним кровотечем. Порушення адгезії тромбоцитів може бути також пов'язано з надмірною продукцією NO. Було показано, що плазма, полу-

чена від хворих з ХПН, є потужним індуктором ендотеліального звільнення NO. Циркулюючі фрагменти фібриногену також впливають на гемостаз, так як вони конкурентно зв'язуються з глікопротеїновим рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитів, зменшуючи їх адгезію і агрегацію [60]. Такі уремічні токсини, як фенол, фенольна кислота, гуанідин-янтарна кислота також пригнічують функцію тромбоцитів. Інтересно, що сам гемодіаліз може внести свій внесок у розвиток кровотечі не тільки через введення гепарину, але і через постійну активацію тромбоцитів мембраною діалізатора [58]. В свою чергу було доведено, що функція тромбоцитів відновлюється і призводить до зменшення ризику кровотеч при видаленні уремічних токсинів.

Важким фактором у розвитку кровотечі у хворих з ХПН є непрямим чином сама ниркова анемія, яка безпосередньо пов'язана з часом кровотечі [30]. Однією з найважливіших причин анемії при ниркової недостатності є відносний або абсолютний дефіцит еритропоетину – колонієстимулюючого фактора, займаючого центральне місце в регуляції еритропоєзу. При анемії зменшується взаємодія тромбоцитів зі стінкою судини, звільнення АТФ і NO. Ці дані підтверджуються зменшенням часу кровотечі при інфузії еритроцитів або після призначення еритропоетину [2].

Враховуючи цю інформацію, слід пам'ятати, що пацієнти з ХПН схильні до розвитку патологічної кровоточивості в інтра- і післяопераційний період. А стандартний набір тестів може і не показати жодних відхилень в системі гемостазу (протромбіновий час / МНО, АЧТВ), кількість тромбоцитів також звичайно знаходиться в межах норми.

Як вказувалося вище, фактори, що сприяють розвитку тромбозу у пацієнтів з нирковою недостатністю, дуже численні і включають в себе артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, прискорене розвиток атеросклерозу, гіпергомоцистеїнемію, запальну реакцію (високий рівень С-реактивного білка, інтерлейкіну-6), порушення гемостази, ендотеліальну і тромбоцитарну дисфункцію [9, 14, 18]. Це пояснює необхідність проведення превентивної антикоагулянтної терапії у хворих з групи ризику. Результати численних досліджень обґрунтовують застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у пацієнтів з нирковою недостатністю не тільки з

лечебной, но и с профилактической целью. В руководстве Американской коллегии торакальных врачей указывается, что НМГ имеют определенные ограничительные свойства у пациентов с почечной недостаточностью: повышается риск кровотечений; применение НМГ относительно противопоказано после трансплантации почки из-за лекарственной интерференции; переменная зависимость от экскреции почками; отсутствие антидота; не взаимозаменяемы; сложности при измерении эффекта антикоагулянта (анти-Ха-фактор); нет зависимости анти-Ха-активности от клиренса креатинина [37].

Однако, следует помнить, что риск кровотечений, связанных с избыточным накоплением НМГ у больных с почечной недостаточностью, можно снизить, заменив терапевтические дозы НМГ на профилактические, то есть уменьшить дозировку (использовать 50% от рекомендуемой дозы) [54].

Хотя НМГ в целом обладают большей эффективностью, безопасностью и удобством в применении, чем нефракционированный гепарин (НФГ), последний, тем не менее, следует предпочесть у тяжелых нестабильных больных, нуждающихся в проведении неотложных вмешательств, а также имеющих повышенный риск кровотечений. Преимущества НФГ у таких пациентов связаны с коротким периодом полувыведения и наличием антидота (протамина сульфат), что позволяет быстро прекратить лечение в случае развития нежелательных реакций [69].

Патология сердечно-сосудистой системы, которая весьма распространена у пациентов с ХПН, также влияет на течение основного заболевания и может становиться причиной смертельного исхода.

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно – сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смерти независимо от других факторов риска. Было показано, что распространённость ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц, с сохраненной функцией [32].

При ХПН, синдром артериальной гипертензии (АГ) занимает одно из лидирующих мест вне зависимости от этиологических факторов, являясь основной причиной риска развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые на 88,1% определяют уровень смертности от болезней системы кровообращения. По данным различных авторов, АГ на различных

этапах развития ХБП наблюдается в 85–100% случаев [34]. Среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа (ГД), АГ диагностируется в 60–80 % случаев, иногда достигая 100 % в популяции [45].

Частота АГ увеличивается по мере снижения функции почек. Связь АГ с СКФ показана в крупных популяционных исследованиях [52, 53]. На I – II стадиях ХБП частота АГ составляет 40%, то есть близка к частоте АГ в общей популяции. При СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² частота АГ резко увеличивается и при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² достигает 75%, а у больных с тотальной почечной недостаточностью (ТПН) до начала проведения заместительной почечной терапии превышает 90%. Это связано со снижением функции почек, приводящим к неадекватной экскреции натрия, дисбалансу почечных прессорных и депрессорных гормональных систем и развитием новых дополнительных причин повышения АД, характерных для поздних стадий ХБП – кальцинозом и склерозом артерий, эндотелиальной дисфункции и повреждения вследствие нарушения элиминации почками воспалительных цитокинов, усугубления нарушений липидного и пуринового обмена, анемии [61].

Артериальная гипертензия при ХПН, в соответствии с современными представлениями, имеет поликомпонентный характер, включающий ряд патогенетических механизмов. Так, задержка натрия и воды (гипергидратация) играет ведущую роль в возникновении АГ у больных с ХПН. При достаточной ультрафильтрации во время сеанса ГД у 50–60 % пациентов происходит спонтанная нормализация АД. Гипернатриемия приводит к увеличению объема циркулирующей плазмы и повышению общего периферического сосудистого сопротивления за счет хронического отека сосудистой стенки. Существующая прямая причинно-следственная связь между гипергидратацией, артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка у гемодиализных пациентов, базирующаяся на результатах многочисленных исследований, сегодня не вызывает сомнения [25].

Роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в прогрессировании ХБП, развитии АГ и кардиоваскулярных осложнений является ведущей и хорошо изученной. Различные гемодинамические и негемодинамические эффекты РААС, включая повышение системного и интрагломерулярного давления, активацию роста и воспаление в почечных тканях, повышение реабсорбции натрия и мезан-

гіалльної проникності для макромолекул, приймають участь в прогресивному захворюванні. Показано, що активація РААС в почках происходит преимущественно в участках, которые окружают уже сформированную рубцовую ткань. Основные почечные эффекты РААС реализуются путем следующих механизмов: регуляция ренальной гемодинамики и скорости гломерулярной фильтрации за счет вазоконстрикции афферентной и эфферентной артериолы, редукция мезангиума, изменение коэффициента проницаемости фильтрующей мембраны, увеличение канальцевой реабсорбции натрия, влияние на концентрационный механизм, модуляция ренальной симпатической активности, медиация воспаления, влияние на гипертрофию и гиперплазию, взаимодействие с почечными простагландинами [7].

Известно, что уровень ренина плазмы и уровень ангиотензина II в 2 и более раза выше у гипертензивных больных, чем у нормотензивных [22]. Кроме того, ангиотензин II может стимулировать симпатическую нервную систему как путем непосредственного влияния на вазомоторные центры в стволе мозга, так и путем увеличения высвобождения норадреналина и ингибирования пресинаптического обратного захвата его. Таким образом, использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II является патогенетически обоснованным для лечения гипертензивных диализных больных как с целью снижения АД, так и для улучшения долгосрочного прогноза. Метаанализ показал, что длительное применение препаратов этих групп в диализной популяции уменьшает гипертрофию левого желудочка, что можно трактовать как предиктор снижения заболеваемости и смертности от кардиоваскулярной патологии [21].

Роль альдостерона как независимого фактора развития и прогрессирования АГ не вызывает сомнений с момента открытия неэпителиальных минералокортикоидных рецепторов, локализованных в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов почек. Элевация плазменного уровня альдостерона у диализных пациентов, по данным некоторых исследований, тесно коррелирует с гипергидратацией и повышением АД, способствует фиброзированию тканей, мелких артерий и артериол, стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, оказывает профибротическое влияние на миокард [10, 39]. Таким образом, использование антагонистов альдостерона является одним из перспективных направлений в комплексной терапии АГ у больных, получающих ЗПТ методом программного ГД.

Активация симпатической нервной системы (СНС) — одна из важных детерминант повышения АД при ХБП. Гиперактивность симпатической нервной системы обусловлена преимущественно ишемией почечной паренхимы. Отрицательные последствия гиперактивности СНС продемонстрированы в исследовании, включавшем 228 диализных пациентов, которое показало, что норадреналин является независимым предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [64].

Среди других гуморальных факторов, принимающих участие в развитии АГ при ХБП, следует отметить уротензин II (УР II). Механизм действия УР II до конца не выяснен, несмотря на то, что данный гормон является самым мощным естественным вазопрессором, известным на сегодняшний день. С момента открытия данного пептида проведено большое количество исследований, посвященных изучению роли уротензина II в генезе АГ. Интересным является тот факт, что в отличие от эндотелина эффект УР II зависит от типа и диаметра сосуда, сопутствующей патологии и может проявляться как вазоконстрикцией, так и вазодилатацией. Неоднородность действия УР II была показана в нескольких исследованиях [4, 49].

Паратгормон, являясь универсальным уремическим токсином, в т.ч. кардиотоксином, играет важную роль и в патогенезе артериальной гипертензии. Развитие АГ при этом связывают с несколькими факторами: хронической гиперкальциемией, нарушением функции почек при длительном анамнезе заболевания, когда дополнительно продуцируется паратиреоидный фактор гормона, и активацией РААС [55]. Повышенный уровень внутриклеточного кальция в результате гиперсекреции паратгормона угнетает синтез простагландинов, способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что, в свою очередь, приводит к увеличению тонуса и ригидности сосудов. Длительная гиперпаратиреозидемия вызывает утрату чувствительности гладких мышц сосудов к эндогенным вазодилаторам. Гипертрофия левого желудочка при гиперпаратиреозе характеризуется увеличением массы миофибрилл за счет трофического эффекта паратгормона вследствие повышения уровня креатинкиназы и катализа анаболических процессов, а также развития интерстициального фиброза. В ряде исследований было установлено, что при хроническом введении паратгормона происходит стимуляция выработки адренокортикотропного гормона и, соответственно, кортизола и альдостерона, что предполагает участие

системы «гипофиз — надпочечники» в патогенезе АГ при гиперпаратиреозе. Удаление паращитовидных желез приводило к снижению АД и нормализации плазменной концентрации ренина и альдостерона [41].

Синдром анемии и использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО) для его коррекции играют важнейшую роль в генезе АГ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Анемия развивается у всех пациентов с ХБП и СКФ <25 мл/мин. Анемический синдром в значительной мере усугубляет развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных на ГД и с ХБП в целом. При анемии вследствие ХПН наблюдаются следующие особенности ремоделирования сердечного-сосудистой системы: увеличение сердечного выброса, гипоксическая периферическая вазодилатация со снижением общего периферического сосудистого сопротивления, гипертрофия левого желудочка, увеличение его диастолических размеров, нарушение сократимости миокарда, что в конечном итоге приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. По данным ряда авторов, анемия при содержании гемоглобина ниже 110 г/л является независимым фактором развития гипертрофии левого желудочка [3]. При анемии повышается скорость артериального кровотока, возникает утолщение стенок крупных артерий и снижение их податливости, увеличивается пик систолического артериального давления, повышаются ударный и минутный объемы сердца, что приводит к увеличению параметра «ударный объем/пульсовое артериальное давление». Данные патологические сдвиги приводят к так называемому гиперциркуляторному состоянию. Высокое пульсовое АД в настоящее время рассматривается в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП, особенно на диализной стадии [5]. Многоцентровое исследование с участием 34 241 пациента показало, что снижение уровня гемоглобина на 10 г/л повышает риск гипертрофии левого желудочка на 50%, а смертности — на 18–25 % [28].

Одной из важнейших причин анемии при почечной недостаточности является относительный либо абсолютный дефицит ЭПО. В многочисленных исследованиях показано, что рекомбинантный человеческий эритропоэтин предупреждает гипертрофию левого желудочка у больных с додиализной ХПН. А у пациентов с выраженной дилатацией левого желудочка приводит к уменьшению его массы и размеров. Повышение уровня гемоглобина под влиянием ЭПО-терапии

приводит к уменьшению массы миокарда левого желудочка, снижению сердечно-сосудистой летальности, повышению качества жизни [13].

Несмотря на то, что назначение эритропоэтина для коррекции анемии при ХБП является золотым стандартом, применение этих препаратов вызвало дополнительные трудности, связанные с развитием новой либо усугублением уже существующей АГ. В настоящее время известны следующие механизмы реализации эффектов ЭПО по отношению к АГ у диализных пациентов: повышение интрацеллюлярной концентрации ионов кальция, раскрытие потенциал-зависимых кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов, что, в свою очередь, нивелирует вазодилатирующий эффект NO и увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление; элевация уровня эндотелина-1; повышение активности ренина и ангиотензиногена, уровня PGF₂-альфа и тромбксана на фоне снижения уровня простаглицина в плазме крови [24, 27].

Вероятно, что перечисленные патогенетические механизмы влияния ЭПО не замыкают цепь сложного взаимодействия и диктуют необходимость дальнейшего изучения неизвестных эффектов и путей их коррекции при использовании ЭПО как у диализных пациентов, так и при ХБП в целом.

Особенности влияния различных групп препаратов, снижающих АД, на риск ССО в зависимости от наличия ХБП, ее стадии, нозологической формы не изучены. При определении препаратов выбора у пациентов с ХБП руководствуются общими принципами, изложенными в рекомендациях по лечению АГ, учитывая наличие ишемической болезни сердца, аритмии, сердечной недостаточности, облитерирующего атеросклероза периферических артерий, метаболического синдрома. В настоящее время для терапии АГ в качестве препаратов первой линии эффективно используют ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Среди препаратов второй линии для лечения АГ следует отметить симпатолитики центрального действия, а именно селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин, который широко используется в диализной популяции пациентов [23].

Несмотря на тяжелое нарушение функции почек, почти половина смертей пациентов с ТПН обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) [35]. В когорте пациентов на диализе у пациентов с наличием или отсутствием стенокардии в 63% случаев выявлены значимые стенозы больших коронарных артерий: в среднем 3,3 повреждения на

одного пациента [15]. Атеросклероз при ТПН достаточно быстро прогрессирует – в течение 30 мес. у 62% пациентов определяли увеличение бляшек или появление новых при повторных ангиографиях [33]. Ускоренное развитие атеросклероза связано со снижением клиренса триглицеридов плазмы, кроме того, его развитию способствуют артериальная гипертензия и перегрузка объемом, приводящая к гипертрофии и недоста-точности левого желудочка. Подъем концентрации триглицеридов плазмы связан с дефектом активности липопротеинлипазы и подавлением липолиза. Также следует помнить, что гемодинамические эффекты диализа – повышение частоты сердечных сокращений, уменьшение времени наполнения коронарных артерий, снижение высвобождения кислорода в тканях вследствие рН-зависимого усиления сродства кислорода к гемоглобину, гипотензия – способствуют развитию ишемии миокарда. Проблемы в диагностике ИБС доставляет высокая частота бессимптомных форм – у половины пациентов в начале заместительной терапии выявили бессимптомные стенозы коронарных артерий [48]. У пациентов на диализе, госпитализированных с инфарктом миокарда, в 56% определялась безболевая форма, против 32% без диализа. Затрудняет диагностику ИБС сниженная чувстви-тельность и специфичность болей в груди (51 и 59%) и стресс-теста с ЭКГ (35 и 64%) [56]. Достаточно часто на фоне ИБС и/или электролитных расстройств может развиваться внезапная смерть, связанная с нарушениями ритма сердца. Медикаментозное лечение ИБС при коморбидной ТПН проводится по общим правилам с тщательным учетом фармакокинетики препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ф., 82 лет, поступила в отделение политравмы КГКБ №17 07.02.2017 г. с диагнозом: Закрытый многооскольчатый чрезвертельный перелом правой бедренной кости со смещением осколков. Хроническая болезнь почек V стадии, программный гемодиализ. Гипертоническая болезнь 2Б степени. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Сердечная недостаточность 2Б степени. Хроническая анемия. Целью поступления в лечебное учреждение было выполнение металло-остеосинтеза проксимального отдела правой бедренной кости.

Из анамнеза: травма была получена в результате падения с высоты собственного роста за несколько дней до поступления в стационар. В 2013 г. у больной был протезирован правый тазобедренный сустав,

вследствие травматического его повреж-дения. Программный гемодиализ проводился с 2015 г. 3 раза в неделю по 4 часа. Данных о перенесенном инфаркте миокарда не сохранилось. Для коррекции АГ и ИБС больной принимает следующие препараты: Амлодипин 5 мг/сут., Небиволол 2,5 мг/сут., Эналаприл 10 мг/сут. Для коррекции гиперфосфатэмии – Севеламер по 800 мг 3 раза в сутки.

В результате предоперационного обследования пациентке выполнены стандартные лабораторно – инструментальные методы исследований: общий анализ крови (ОАК), определение биохимических показателей крови (БХК) и группы крови, коагулограмма, электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки (ОГК).

На момент поступления ОАК: гемоглобин – 82 г/л, эритроциты – $2,86 \cdot 10^{12}/л$, тромбоциты $179,4 \cdot 10^9/л$, лейкоциты – $11,7 \cdot 10^9/л$, палочко-ядерные нейтрофилы – 8%, сегментоядерные – 70%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 15%, моноциты – 6%, скорость оседания эритроцитов – 48 мм/час.

БХК: общий белок – 57 г/л, альбумин – 31 г/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, мочевины – 6,19 ммоль/л, общий билирубин – 5,88 мкмоль/л, креатинин – 291 ммоль/л, фосфор – 2,07 ммоль/л, калий – 4,76 ммоль/л, натрий – 137,4 ммоль/л, хлор – 119,3 ммоль/л, кальций – 0,729 ммоль/л

Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) – 30%, активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 122 с, время рекальцификации – 168 с, фибриноген – 3100 мг/л, время свёртывания – 6 мин. 50 сек. – 7 мин. 45 сек.

ЭКГ: Ритм синусовый правильный, ЧСС – 85/мин. Гипертрофия левого желудочка. Очагово-рубцовые изменения миокарда задней стенки левого желудочка. Признаки дефицита кровоснабжения в области верхушки и боковой стенки левого желудочка.

Рентгенография ОГК: консолидированные переломы 4 – 7 ребра слева, 7 – 8 ребер справа. Легкие расправлены. Купола диафрагмы чёткие, синусы свободные.

При осмотре больной анестезиологом признаков нарушения сознания нет. Дыхание самостоятельное, эффективное, 20 дыханий в минуту. Аускультативно – жёсткое, хрипы не выслушиваются, тоны сердца звучные, без патологических шумов. АД – 175/100 мм рт. ст., пульс – 86 уд./мин., ритмичный. Живот мягкий, безболезненный, принимает участие в дыхании.

Учитывая наличие у пациентки патологии гемостаза, связанного с терминальной стадией ХПН и программным гемодиализом,

а также заболевания сердечно – сосудистой системы, физический статус больной по шкале ASA был определён как IV. Нарушения коагуляции крови стали причиной отказа от регионарных методов анестезии. Методом выбора, в данном случае, стало комбинированное анестезиологическое обеспечение с применением ингаляционного наркоза (Севоран), внутривенного введения наркотических анальгетиков, миорелаксантов в условиях проведения пациентке искусственной вентиляции лёгких. О высоком риске оперативного вмешательства и анестезии больная была подробно проинформирована. Оперативное вмешательство было запланировано и выполнено в день поступления пациентки в клинику, что связано с необходимостью проведения сеанса гемодиализа на следующий день.

В операционной, после катетеризации периферической вены предплечья, больной с целью связывания неэлиминированного гепарина введен Протамина сульфат – 5000 ЕД внутривенно медленно. Через 15 мин. произведён забор крови для исследования коагулограммы. В виду того, что показатели коагулограммы, после введения Протамина сульфата, имели положительную динамику (увеличение ПТИ до 54%, АЧТВ – 29 сек.) хирургическая бригада приступила к выполнению оперативного вмешательства.

Операционный мониторинг включал в себя неинвазивный контроль АД каждые 3 мин., ЭКГ в трёх отведениях, плетизмографию с пульсоксиметрией, определение частоты дыханий и CO_2 в выдыхаемой газовой смеси.

Для вводного наркоза при интубации трахеи внутривенно введены: Пропофол 1% – 20 мл, Фентанил 0,005% - 2 мл, Эсмерон (рокурония бромид) – 0,6 мг/кг. Была выполнена оротрахеальная интубация эндотрахеальной трубкой № 7,5. ИВЛ проводилась в принудительном режиме аппаратом Leon с следующими параметрами: дыхательный объём – 350 мл, минутный объём дыхания – 5,8 л/мин., положительное давление в конце выдоха – 2 см вод. ст., частота дыханий – 16/мин., FiO_2 – 60%. Для поддержания наркоза использовалась низкочастотная ингаляционная анестезия Севораном 1,5 % – 1,8 об./% в режиме нормовентиляции (CO_2 в выдыхаемой газовой смеси 32 – 35 мм рт. ст.) в сочетании с внутривенным введением фентанила 5 мкг/кг/час. Инфузионная терапия проводилась Натрием хлорида 0,9% – 7,5 мл/кг/час. Антибактериальная профилактика была представлена внутривенным введением Цефуросима 750 мг. Для профилактики кровоточивости операционной раны

была введена Транексамовая кислота (Сангера, Юрия-Фарм) в дозе 500 мг в/в болюсно, перед оперативным вмешательством и 500 мг во время операции.

С этой же целью через 2 часа после введения первой дозы Протамина сульфата (длительность его эффекта 2 часа), введена повторная такая же его доза.

До индукции в анестезию сохранялась тенденция к артериальной гипертензии и умеренная тахикардия (АД – 185/110 мм рт. ст., ЧСС – 85 в мин.). После вводного наркоза и весь период анестезии гемодинамические показатели нормализовались и стабильно удерживались в пределах: АД – 120/70 – 140/85 мм рт. ст., ЧСС 65 – 75 уд./мин. Признаков усугубления ишемии по кривой ЭКГ не наблюдалось. Продолжительность анестезии и оперативного вмешательства составила 1,5 часа. Общая кровопотеря – 100 мл.

После операции больная для дальнейшего наблюдения доставлена в отделение реанимации, где сразу же после подключения к монитору была экстубирована. Послеоперационный мониторинг включал: неинвазивный контроль АД каждые 15 мин., ЭКГ в трёх отведениях, плетизмографию с пульсоксиметрией, определение частоты дыханий. Коррекция артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде проводилась инфузией Эбрантила (урапидил) 5мг/час. АД при этом фиксировалось в пределах 130/70 – 145/90 мм рт. ст., ЧСС 60 – 80 уд./ мин. После возврата к ранее принимаемой анти-гипертензивной терапии инфузия Эбрантила была прекращена (через 6 часов после операции). Послеоперационный период прошёл без осложнений.

На следующий день был выполнен контроль анализов крови и ЭКГ. ОАК: гемоглобин – 81 г/л, эритроциты – $2,79 \cdot 10^{12}/л$, тромбоциты $156,2 \cdot 10^9/л$, лейкоциты – $14,2 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные – 72%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 16%, моноциты – 5%, скорость оседания эритроцитов – 26 мм/час. БХК: общий белок – 47 г/л, альбумин – 25 г/л, глюкоза – 6,3 ммоль/л, мочевины – 7,36 ммоль/л, общий билирубин – 7,35 мкмоль/л, креатинин – 330 ммоль/л, калий – 5,59 ммоль/л, натрий – 135,1 ммоль/л, хлор – 118,8 ммоль/л, кальций – 0,889 ммоль/л. Коагулограмма: ПТИ – 62%, АЧТВ – 23 с. ЭКГ – без отрицательной динамики.

В виду отсутствия послеоперационных осложнений и необходимости проведения планового сеанса гемодиализа пациентка была переведена в соответствующий центр с необходимыми хирургическими рекомендациями.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании данного клинического наблюдения можно сделать выводы, что для успешного проведения хирургического вмешательства пациентам с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе ведущей позицией является минимизация рисков развития интра- и послеоперационных осложнений, особенно с наличием у этой когорты больных коагуляционных нарушений и патологии ССС. Для достижения этого важными аспектами являются: тщательное предоперационное обследование пациентов, также и после хирургического вмешательства (при необходимости и интраоперационный контроль измененных показателей), при выявлении нарушений гемостаза перед началом операции необходимо производить их коррекцию. Учитывая высокую вероятность осложнений при ХПН выбор оптимального анестезиологического обеспечения, постоянный контроль за гемодинамическими показателями, ЭКГ, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, своевременная стабилизация нарушенных показателей являются необходимыми условиями в хирургии этих больных.

Приведенные в работе данные научных статей и исследований могут позволить практикующим анестезиологам эффективнее и безопаснее проводить анестезиологическое обеспечение пациентам, имеющих нарушения гемостаза и патологию ССС, связанных с ХПН и ГД.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бильченко, А. В. Хронические болезни почек и сердечно-сосудистые заболевания. Системный подход к терапии / А. В. Бильченко // Мистецтво лікування. – 2009 №4. – С. 32 – 38.
- Ватулин, Н. Т. Некоторые аспекты клинического применения рекомбинантного эритропоэтина / Н. Т. Ватулин, Н. В. Калинин, А.Н. Шевелев // Внутренняя медицина. – 2008. – № 4(10).
- Гусева, С. А. Анемия при хронической почечной недостаточности / С. А. Гусева, Я. П. Гончаров // – Киев: Логос. – 2004. – С. 222 – 223.
- Зуев, К. О. Уротензин II — нова сходинка в розумінні патогенезу кардіоваскулярної, ендокринної та ниркової патології / К. О. Зуев // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2006. – № 3(5). – С. 13 – 18.
- Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М. О. Колеснік [та ін.] // Київ, 2010. – 222 с.
- Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Вып. 1. – С. 3–57.
- Руководство по кардиологии / М. И. Лутай [и др.]; под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
- Суслов, В. В. Особенности анестезии и интенсивной терапии при аллотрансплантации почки / В. В. Суслов, С. Н. Гриценко // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 34 – 39.
- Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al. Circulated platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients // *Kidney Int.* –2002. – 62(5). – 1757 – 1763.
- Andrew S. Bomback. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease / Andrew S. Bomback, Abijit V. Ksbirsagar, Maria I. Ferris et al. // *Jornal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2009. – Vol. 10. – №4. – P. 229 – 237.
- Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30. – P. 579 – 589.
- Bonomini M., Dottori S., Amoroso L. et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. P 1275 – 1281.
- Brunini T.M., Mendes-Ribeiro A.C., Ellory J.C. et al. Platelet nitricoxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 359 – 367.
- Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // *Kidney Int.* –2002 – 62(4). – 1408 – 1416.
- Cai Q., Mukku V.K., Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update.// *Curr. Cardiol. Rev.* – 2013. – 9(4). – 331 – 9.
- Camaioni C., Gustapane M., Cialdella P. et al. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation // *Intern. Emerg. Med.* – 2011. –8(4). – 291 – 296.
- Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation // *Clin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 65. – P. 97 – 102.
- D'Elia J. A., Weinrauch L. A., Gleason R. E. et al. Risk factors for thromboembolic events in renal failure // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – 101(1). – 19 – 25.
- Dager W. E., Kiser T. H. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2010. Vol. 17. – P. 420 – 427.
- Daniel L., Dou L., Berland Y. et al. Circulating microparticles in renal diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2129 – 2132.
- Davina J. Tai. Cardiovascular effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition or Angiotensin Receptor Blockade in Hemodialysis: A Meta-Analysis / Davina J., Thomas W. Lim, Matthew T. James et al. // *C. J. Am. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – №4. – P. 623 – 630.
- Doulton, Timothy W. R. Blood pressure in haemodialysis patients: The importance of the relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system, salt intake and extracellular volume / Timothy W. R. Doulton, Graham A. MacGregor // *Jornal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2004. – Vol. 5. – № 1. – P. 14 – 22.
- Drawz P. E., Rosenberg M. E. Slowing progression of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl. Int. Society of Nephrology.* – 2013. – 3(4). – 372 – 376.
- European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // *J. Hypertens.* – 21(6). – 1011– 1053.
- Fagugli, R. M. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patient / Riccardo Maria Fagugli, Paolo Pasini, Giuseppe Quintaliani, Franca Pasticci // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2003. – Vol. 18(11). – P. 2332 – 2338.
- Fareed J., Leong W. L., Hoppensteadt D. A. et al. Generic low-molecularweight heparins: some practical considerations // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – 30(6). – 703 – 713.
- Fine L. G., Norman J. T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics // *Kidney Int.* – 2008. – 74(7). – 867 – 872.
- Foley R.N. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy / Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. // *Kidney Intern.* – 2000. – Vol. 58. – P. 1325 – 1335.

29. Folsom A. R., Lutsey P. L., Astor B. C. et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3296 – 3301.
30. Galbusera M., Remuzzi G., Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients // *Semin. Dial.* – 2009. – Vol. 22. – P. 279 – 286.
31. Glorieux G., Cohen G., Jankowski J. et al. Platelet/leukocyte activation, inflammation, and uremia // *Semin. Dial.* – 2009. – Vol. 22. – P. 423 – 427.
32. Go A. S., Chertov G. M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296 – 1305.
33. Gradaus F., Ivens K., Peters A.J. et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – 16 (6). – 1198-202.
34. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) /Giuseppe Mancia [et al.] // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34, Issue 28. – P. 2159 – 2219.
35. Herzog C. A., Asinger R. W., Berger A. K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* – 2011. – 80(6). – 572 – 86.
36. Himmelfarb J., Henrich W., DuBose T. Anemia of Kidney Disease and Clinical Practice Guidelines: Quo Vadis? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – №2. – P. 213 – 214.
37. Hirsh et al. and Kearon et al. Chest 2008 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy – 2008.
38. Jalal D. I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. – 36(1). – 34 – 40.
39. Kohadura K. Plasma aldosterone in hypertensive patients on chronic haemodialysis: distribution, determinants and impact in survival / Kohadura K., Higashiesato Y., Ishiki T. et al. // *Hypertens. Res.* – 2006. – 29. – 596 – 604.
40. Lim W., Dentali F., Eikelboom J. W., Crowter M. A. Meta-analysis: lowmolecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – 144(9). – 673 – 684.
41. Lundgren E. Metabolic abnormalities in patient with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening / Lundgren E. // *European Journal of Endocrinology.* – 2006. – Vol. 259. – №2. – P. 196 – 198.
42. Mezzano D., Pais E. O., Aranda E., et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 1844 – 1850.
43. Moal V., Brunet P., Dou L. et al. Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1834 – 1841.
44. Molino D., de Lucia D., Gaspare de Santo N. Coagulation disorders in uremia // *Semin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 46 – 51.
45. Morse, Stephen A. Hypertension in Chronic Dialysis Patients: Pathophysiology, Monitoring, and Treatment / Morse, Stephen A., Dang, An, Thakur, Vashu et al. // *Am. J. Med. Sciences.* – 2003. – Vol. 325, Issue 4. – P. 194 – 201.
46. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1 – 322.
47. Ocak G., Verduijn M., Vossen C. Y. et al. Chronic kidney disease stages 1–3 increase the risk of venous thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 2428 – 2435.
48. Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H., et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. Vol. 16. – P. 1141 – 1148.
49. Ovcharenko E. Renal effects of human urotensin II in rats with experimental heart failure / Ovcharenko E., Abassi Z., Rubinstein I. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1205 – 1211.
50. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease // *Blood Rev.* – 2011. – Vol. 25. – P. 271 – 278.
51. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2009. – Vol. 20. – P. 590 – 594.
52. Rao M. Y., Qiu Y., Wang C., Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 30 – 37.
53. Rimoldi S. F., Scherrer U., Messerli F. H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? // *Eur. Heart J.* – 2013. – 35(19). – 1245-1254.
54. Schmid P., Fisher A. G., Wuillemin W. A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. WKLY.* – 2009. – 139(31-32). – 438 – 452.
55. Sela-Brown A. Regulation parathyroid hormone, gen by vit. D, calcium and phosphate / Sela-Brown A. // *Kidney Int. J.* – 2005. – Vol. 56. – №7. – P. 2 – 7.
56. Sharma R., Pellerin D., Gaze D.C., et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renaltransplant candidates // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2005. – 20(10). – 2207-14.
57. Shlipak M. G., Fried L. F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 87 – 92.
58. Sirolli V., Ballone E., di Stante S. et al. Cell activation and cellular-cellular interactions during hemodialysis: effect of dialyzer membrane // *Int. J. Artif. Organs.* – 2002. – Vol 25. – P. 529 – 537.
59. Tay K. H., Lip G. Y. What «drives» the link between the renin-angiotensin- aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 1278 – 1279.
60. Thekkedath U. R., Chirananthavat T., Leypoldt J. K. et al. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa // *Am. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 81. – P. 915 – 926.
61. Wadei H. M., Textor S. C. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – 8(10). – 602 – 609.
62. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 135 – 140.
63. Wattanakit K., Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 408 – 412.
64. Zoccali C. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease / Zoccali C., Mallamaci F. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1354 – 1359.