

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-10

УДК: 616.151.511:616.61-008.64-036.17-78

## СТАН ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХХН ВД СТАДІЇ З ДЕЯКИМИ КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ

Постовітенко К. П., Сторожук Л. О., Селезньова І. Б., Сторожук Б. Г., Довгалюк Т. В.  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: storozhuk0323@gmail.com

Статтю отримано 03 серпня 2020 р.; прийнято до друку 28 серпня 2020 р.

**Анотація.** Клінічні спостереження свідчать, що одним із досить важливих механізмів у патогенезі ускладнень при ХХН ВД стадії є порушення у системі гемостазу, які призводять до розвитку тромбофілій. Коморбідність у даної категорії хворих значно погіршує прогноз за рахунок потенціювання гіперкоагуляції, яка, як коморбідний синдром, прискорює морфологічні зміни у нирках, сприяє відкладенню фібрину у клубочках та розвитку тромбозів. Мета дослідження - вивчити показники основних ланок гемостазу залежно від деяких коморбідних станів (гостре запалення, вторинний гіперпаратиреоз, гепатити В та С). Обстежено 52 чоловіки і 36 жінок з ХХН ВД стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі, у яких визначали рівні розчинного фібрину, Д-димеру, фібриногену, протеїну С, показники гемостатичного потенціалу при вказаних коморбідних станах. Статистична обробка матеріалів проведена з використанням методів варіаційної статистики. Визначено, що наявність швидкої фази запалення посилює процеси гіперкоагуляції, а високий рівень паратгормону (>800 пг/мл) у поєднанні з гіперфосфоремією децю підвищують рівень фібриногену. Інфікованість на гепатит С достовірно збільшує рівень розчинного фібрину, а інфікованість на гепатит В знижує рівень протеїну С. Вивчення та впровадження комплексної оцінки стану гемостазу у хворих з ХХН ВД стадії, ускладненої коморбідними захворюваннями, дозволяє виявляти порушення балансу у системі про- та антикоагуляції.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, гемостаз, коморбідність.

### Вступ

Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є важливим фактором коморбідності у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом [2, 5, 15]. Відомо, що коморбідність, як поєднання декількох захворювань та синдромів, що, як правило, тісно пов'язані між собою, може значно погіршувати прогноз у даної категорії хворих [15, 16, 20]. Як свідчать літературні джерела, серед коморбідних станів найпоширенішими є анемія, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, вторинний гіперпаратиреоз, вірусні гепатити, синдром хронічного запалення тощо [3, 15]. Доведено, що існує залежність індексу коморбідності від терміну перебування на гемодіалізі, який збільшується пропорційно гемодіалізованому стажу [15]. Показники ж коморбідності у хворих з ХХН ВД стадії складають від трьох до чотирьох захворювань на одного пацієнта [15]. Незаперечним є той факт, що ХХН провокує стан гіперкоагуляції за рахунок виснаження антикоагулянтних та фібринолітичних складових плазми крові, і як коморбідний синдром, посилює вірогідність тромбозів [8, 22]. Необхідно також зазначити, що у хворих, у яких ХХН виникла в результаті гломерулярних уражень, гіперкоагуляція посилюється ще й за рахунок гострого або хронічного (автоімунного) запалення [8, 13]. Доведено також, що сам процес гемодіалізу сприяє синдрому хронічного запалення та підвищенню рівня прозапальних цитокінів [8, 23].

Незважаючи на важливість клінічної проблеми, пов'язаної з коморбідністю, деякі коморбідні стани та син-

дроми, що їх супроводжують, вивчені недостатньо.

**Мета** - вивчити показники основних ланок гемостазу у хворих з ХХН ВД стадії залежно від деяких коморбідних станів (гостре запалення, вторинний гіперпаратиреоз, гепатити В та С).

### Матеріали та методи

У 52 чоловіків та 36 жінок з ХХН ВД стадії, що розвинулась на тлі гострого гломерулонефриту, і які перебувають на ниркозамісній терапії методом програмного гемодіалізу, одночасно визначали у плазмі крові рівні розчинного фібрину (рФ), Д-димеру (Д-д), протеїну-С (рС), фібриногену (Фг), згортаючого потенціалу (ЗП), загального гемостатичного потенціалу (ЗГП) та фібринолітичного потенціалу (ФП), С реактивного протеїну (СРБ), паратгормону (ПГ) та іонізованого кальцію (Ca<sup>++</sup>) і фосфору (P<sup>+++</sup>). Вік хворих коливався від 26 до 65 років.

Для визначення показників гемостатичного потенціалу плазми крові використовували тромбoplastин (Sigma, USA) та рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (Є-PA) (Boehringer Ingelheim, BRD). Потенціал визначали спектрофотометричним методом шляхом реєстрації поглинання світла при 405 нм фібриновим згустком [11]. Визначення концентрації рФ проводилось методом бісайтового імуноферментного кількісного аналізу [6]. Рівень Д-д також визначали імуноферментним методом з використанням моноклональних антитіл до епітопів Д-д [6]. Концентрацію рС у плазмі крові оцінювали, активуючи його отрутою цито-

мордника звичайного з послідуною спектрофотометрією за довжини хвилі 405 нм [10]. Рівень Фг визначали за допомогою тромбодібного ферменту анцистрону-Н спектрофотометрично за довжини хвилі 280 нм [12]. Іонізований Са та Р досліджували іоноселективним методом, концентрацію ПГ - хемілюмінесцентним методом, а кількісне визначення С реактивного протеїну за допомогою СРБ-латекс-тесту.

Статистична обробка матеріалів проведена з використанням методів варіаційної статистики.

### Результати. Обговорення

Відомо, що хронічне запалення є причинним наслідком складних метаболічних та імунологічних порушень внаслідок уремії та декомпенсації багатьох захисних систем організму, які на пряму поєднані із процедурою гемодіалізу. При цьому, показники гострого запалення на тлі хронічного процесу та їх вплив на гемостаз вивчені недостатньо, у той час, як процес гострого запалення може бути однією із перших ланок у патогенезі тромбофілії. СРБ - білок гострої фази, яка характеризується зміною проникності судин, модифікацією процесів метаболізму із залученням у процес імунної, ендокринної, нервової, серцево-судинної та інших систем. За літературними даними, підвищення рівня СРБ вище 10 мг/л у діалізних хворих призводить до зростання смертності у 3,5 рази за п'ять років спостереження і є прогностично небезпечним показником за відсутності його зниження після діалізу [17, 19]. Оцінка швидкої фази запалення за кількісним визначенням СРБ у хворих ХХН ВД ст. засвідчила, що у 18,2% пацієнтів цей показник значно перевищує контрольні та середні значення у загальній групі ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Середній строк перебування на гемодіалізі у хворих з високими показниками СРБ не відрізнявся від усієї групи і становив  $7,8 \pm 0,9$  роки. При порівнянні показників та параметрів гемостазу у групі із нормальними показниками СРБ із групою, у якій концентрації СРБ були високими ( $16,5 \pm 0,85$  мг/л), встановлено, що достовірного збільшення досліджуваних показників маркерів гемостазу не відбувається, за виключенням фібриногену, концентрація якого зростала на 13,7% ( $4,73 \pm 0,35$  проти

$4,16 \pm 0,12$  мг/мл). Також варто зазначити тенденцію до підвищення рівня Д-димеру ( $84,88 \pm 25,71$  проти  $73, \pm 11,89$  нг/мл) та протеїну С ( $84,06 \pm 3,75$  проти  $81,31 \pm 1,57\%$ ), що можна розцінювати як спробу активації системи фібринолізу та антикоагуляції у відповідь на збільшення концентрації фібриногену. Цікавим, на наш погляд, є те, що збільшення рівня фібриногену у плазмі крові відбувається на тлі і так високих його показників, які достовірно перевищують цільові значення. Останнє може свідчити, що наявність гострого запалення ще більше активує один із важливих компонентів гіперкоагуляції - глікопротеїн фібриноген, який є єдиним білком гострої фази згортання, що під дією тромбіну перетворюється на фібрин. Ще одним поясненням збільшення рівня фібриногену може бути те, що він є, також, джерелом утворення фібринопептидів із проти-запальною дією [17]. На тлі запального процесу спостерігались достовірні зміни і параметрів гемостазу: згортаючий потенціал достовірно збільшувався на 56,7% порівняно із контролем та на 53,6% - порівняно із загальною групою, а загальногемостатичний - на 44,5% та 53,3% відповідно (табл. 1), що вказує на високу схильність плазми крові до згортання. Паралельно зі збільшенням згортаючого та загальногемостатичного потенціалів спостерігалось достовірно подовження часу фібринолізу у порівнянні як із контролем (на 90,5%), так і загальною групою (на 55,85%). Вказані зміни гемостазу підтверджують думку про відсутність адекватної фібринолітичної реакції у даної групи хворих на підвищення згортаючого потенціалу плазми крові у відповідь на запальний процес.

Аналіз кореляційних зв'язків у осіб із високим рівнем СРБ із маркерами та параметрами гемостазу виявив вірогідні коефіцієнти кореляції із Фг ( $r = 0,25$ ) та протеїном С ( $r = -0,22$ ), тоді як із рФ асоціативних зв'язків не прослідковувалось. Така динаміка кореляційних відношень досить логічно вписується у стан потенційної гіперкоагуляції на тлі пригнічення антикоагулянтної ланки та процесів фібринолізу. Відсутність кореляції СРБ з рФ на цьому етапі коагуляційного процесу цілком зрозуміла, оскільки відбувається процес його полімеризації (утворення мікрозгустків у мікроциркуляторному руслі) [21].

**Таблиця 1.** Показники молекулярних маркерів та параметрів гемостазу хворих з ХХН ВД стадії на тлі високої концентрації С-реактивного протеїну.

Групи хворих	n	СРБ, мг/л	Показники гемостазу							
			Фг, мг/мл	Д-д, нг/мл	рС, %	рФ, мкг/мл	n	ЗП, о.о./с	ЗГП, о.о./с	ФП, о.о./с
Контроль	20	$6,0 \pm 0,0$	$2,20 \pm 0,25$	$70,0 \pm 9,10$	$98,9 \pm 7,88$	$2,60 \pm 0,31$	23	$271,9 \pm 19,6$	$199,5 \pm 16,6$	$72,3 \pm 5,77$
СРБ в межах норми	72	$6,0 \pm 0,0$	$4,16 \pm 0,12^*$	$73,2 \pm 11,89$	$81,31 \pm 1,57^*$	$3,72 \pm 0,17^*$	72	$277,3 \pm 15,2$	$188,1 \pm 10,6$	$88,4 \pm 4,88^*$
Високий СРБ	16	$16,5 \pm 0,85$	$4,73 \pm 0,35^*$	$84,88 \pm 25,71$	$84,06 \pm 3,75$	$3,73 \pm 0,18^*$	16	$426,0 \pm 45,6^* \&$	$288,3 \pm 27,1^* \&$	$137,7 \pm 18,6^* \&$
Коефіцієнт кореляції	-	-	0,25#	n.s.	-0,22#	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

**Примітки:** \* - вірогідні відмінності щодо осіб контрольної групи; & - вірогідні відмінності між групами з різною концентрацією СРБ; # - вірогідні коефіцієнти кореляції щодо хворих з високим рівнем СРБ.

Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) належить до трійки основних ускладнень у хворих з ХХН ВД стадії і за частотою виникнення сягає 80% [4]. ВГПТ є реакцією на дефіцит активної форми вітаміну Д (кальцитріолу), що утворюється у проксимальних канальцях нефронів і зменшує активацію вітамін-Д чутливих рецепторів, розташованих на мембранах клітин прищитободібних залоз та індукує гіпокальціємію за рахунок порушення всмоктування кальцію в кишківнику. Зменшення кількості та недостатня активація рецепторів, чутливих до вітаміну Д, разом із гіпокальціємією, стимулюють секрецію паратгормону [7]. Різке зниження функції нирок призводить до позитивного балансу в обміні фосфору та гіпокальціємії, які частково компенсуються підвищеним синтезом паратгормону [4]. Відомо, що при рівні паратгормону вище 600 пг/мл ризик смерті збільшується у 2 рази за рахунок судинної кальцифікації, кальцинозу клапанів, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, гіпертензії [4]. Разом із тим невідомо, як впливають високі концентрації паратгормону на показники гемостазу у цієї категорії хворих.

У нашому дослідженні показники іонізованого кальцію, фосфору (59 хворих) та рівень паратиреоїдного гормону (57 хворих) визначались згідно протоколу планового обстеження для даної категорії хворих. За рівнем концентрації паратгормону хворі розподілилися наступним чином: 21,1% (n=12) склали групу з нормальними показниками (до 120 пг/мл), у 17,5% (n=10) концентрація паратгормону перевищувала значення 800 пг/мл, а показники інших хворих розташувались у діапазоні від 120 пг/мл до 800 пг/мл (61,4%).

Як свідчать дані таблиці 2, у загальній групі хворих незалежно від статі середній рівень іонізованого кальцію відповідав показникам норми (1,16-1,32 ммоль/л). Разом із тим, у 23 хворих (40,4%) спостерігалось зниження концентрації кальцію нижче цільових значень, і лише у 8 хворих (14,0%) його рівень дещо перевищував межі норми. Показники ж іонізованого фосфору у всіх групах були значно вищі від граничних значень (0,87-1,45 ммоль/л) як у жінок, так і у чоловіків ( $p < 0,001$ ). При цьому, гіперфосфоремія відмічалась у 40 хворих (70,2%), а її рівні не залежали від статі. Показники паратгормону у загальній групі у 6 разів перевищували верхній рівень граничних значень із тенденцією до зростання концентрацій у жінок порівняно із чоловіками (табл. 2). Необхідно зазначити високу дисперсність вмісту паратгормону і відсутність кореляційних зв'язків його рівня із концентрацією кальцію ( $r=0,07$ ) та вірогідну пряму кореляційну залежність із концентрацією іонізованого фосфору у плазмі крові ( $r=0,27$ ). Отримані результати повністю відповідають даним літератури [7], у яких вказується на значне підвищення рівня фосфору і паратгормону у пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі, що не залежить від статі, та наявність у таких хворих асоціативних зв'язків між рівнем паратгормону та фос-

**Таблиця 2.** Показники іонізованого кальцію, фосфору та паратгормону у плазмі крові у чоловіків і жінок з ХХН ВД стадії.

№	Групи хворих	n	Показники мінерального обміну		
			Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Паратгормон, пг/мл
1	Належні значення**	-	1,16 ± 0,15	1,45 ± 0,19	9,0 ± 75,0
2	Загальна група	59	1,22 ± 0,029	1,91 ± 0,13*	480,9 ± 63,4*
3	Чоловіки	32	1,19 ± 0,032	1,81 ± 0,10*	444,8 ± 84,2*
4	Жінки	27	1,24 ± 0,034	2,03 ± 0,18*	535,4 ± 107,1*
5	Коефіцієнт кореляції з паратгормоном	-	0,07	0,27#	

**Примітки:** \* - вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи; # - вірогідні коефіцієнти кореляції з паратгормоном; \*\* - прийнятний діапазон лабораторних норм.

фору.

Варто зазначити, що у хворих із рівнем паратгормону, вищим за 800 пг/мл (табл. 3), спостерігається помітна тенденція до підвищення концентрації у плазмі крові розчинного фібрину у порівнянні як із загальною групою (5,09 ± 1,39 проти 3,69 ± 0,41 мкг/мл), так і з групою, у якої показники паратгормону достовірно не перевищували граничних значень (5,09 ± 1,39 проти 3,04 ± 0,15 мкг/мл) ( $p < 0,05$ ). При цьому концентрація Фг у хворих із нормальним рівнем паратгормону мала тенденцію до зниження у порівнянні із групою, у якої рівень паратгормону перевищував 800 пг/мл. Такий феномен можна пояснити участю іонів кальцію у коагуляційному каскаді. Так, відомо, що фібриноген має три центри зв'язування кальцію високої афінності та декілька - слабкої [1], тому рівень іонізованого кальцію, який змінюється під дією високих концентрацій паратгормону, може впливати на певному відрізку часу на процес перетворення фібриногену під дією тромбіну у фібрин. Враховуючи, що процес коагуляції закінчується утворенням фібринового тромбу, у якому полімеризація фібрину відбувається за участі іонів кальцію та XIIIa фактору згортання, логічно припустити, що в умовах гіпокальціємії цей процес сповільнюється і, як результат, концентрація розчинного фібрину впродовж більшого часу залишається високою, що жодним чином не зменшує ризику тромбоутворення.

Необхідно зазначити, що тенденція до підвищення концентрації розчинного фібрину у групі хворих із вмістом паратгормону вище 800 пг/мл не призводить до симетричного підвищення концентрації Д-димеру. При цьому залишаються незмінно низькими рівні протеїну С при тенденції до підвищення вмісту фібриногену у групі із рівнем паратгормону вищим за 800 пг/мл порівняно із групою, у якої концентрація паратгормону не перевищувала 120 пг/мл (табл. 3). Звертає на себе увагу той факт, що у групі із рівнем паратгормону вищим за 800 пг/мл спостерігається чітка тенденція щодо подовження часу фібринолізу *in vitro* відносно групи хворих із

**Таблиця 3.** Показники гемостазу хворих з ХХН ВД стадії із різним вмістом паратгормону у плазмі крові.

Групи хворих	n	Показники гемостазу						
		Фг, мг/мл	Д-д, нг/мл	рС, %	рФ, мкг/мл	ЗП, о.о./с	ЗГП, о.о./с	ФП, о.о./с
Загальна група	57	3,69±0,41	69,07±5,73	80,68±2,10	4,07±0,14	326,0±20,0	223,3±12,6	101,6±8,6
ПГ до 120 пг/мл	12	3,04±0,15	59,75±8,41	84,67±3,99	3,56±0,23	281,3±29,1	203,0±14,9	81,4±14,8
ПГ вище 800 пг/мл	10	5,09±1,39	71,90±10,06	80,80±4,62	4,16±0,40	304,8±29,8	193,2±25,0	111,6±18,6
Коефіцієнт кореляції з ПГ >800 пг/мл		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

**Примітка.** n.s. - відсутність кореляційних зв'язків.

**Таблиця 4.** Показники та параметри гемостазу хворих з ХХН ВД стадії у залежності від концентрації іонізованого Са та Р у плазмі крові.

Групи хворих	n	Показники гемостазу						
		Фг, мг/мл	Д-д, нг/мл	рС, %	рФ, мкг/мл	ЗП, о.о./с	ЗГП, о.о./с	ФП, о.о./с
Загальна група	57	3,69±0,41	69,07±5,73	4,07±0,14	80,68±2,10	326,0±20,0	223,3±12,6	101,6±8,6
Рівень Са <1,16 ммоль/л	23	3,70±0,35	71,61± 8,43	3,94±0,19	81,04±3,40	300,7±22,90	200,8±17,41	99,9± 11,91
Рівень Са >1,16 ммоль/л	34	3,48±0,27	80,39±7,69	4,26±0,18	80,3±3,16	332,7±19,61	217,9±14,37	103,1±9,12
Рівень р>1,45 ммоль/л	40	3,61±0,22	69,53±7,28	4,43±0,16	78,08±2,49	328,3±19,77	214,3±13,8	100,2±7,91
Рівень р<1,45 ммоль/л	17	3,40±0,36	83,9±8,17	3,42±0,21	82,56±3,65	299,8±23,03	201,2±17,59	102,5±12,14

концентрацією до 120 пг/мл, з 81,4±14,8 о.о./с до 111,6±18,6 о.о./с відповідно (р>0,05). При цьому між показниками та параметрами гемостазу і рівнем ПГ асоціативні зв'язки не прослідковувались.

Враховуючи, що рівні кальцію та фосфору у досліджуваних хворих мали значні коливання, а їх вплив на згортаючу систему крові загальновідомий, логічним було прослідкувати зміни показників та параметрів гемостазу залежно від концентрації цих елементів у плазмі крові (табл. 4).

Як свідчать дані таблиці 4, у хворих із підвищеною концентрацією фосфору спостерігається лише тенденція до зростання рівня фібриногену (р>0,05), що частково можливо пов'язати із запальним процесом, який супроводжується гіперфосфоремією.

Одними із частих випадкових коморбідних станів у хворих з ХХН ВД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, є хронічні вірусні гепатити [5, 19]. Ця категорія хворих належить до групи високого ризику інфікування у зв'язку із виконанням потенційно небезпечних для зараження вірусом маніпуляцій (доступ до екстракорпорального кола, накладання артеріовенозного шунта або фістули, мікрооперації по тромбектомії із шунта, ін'єкції тощо). Супутня патологія у вигляді будь-якого гепатиту чи їхнього міксту значно ускладнює перебіг основного захворювання, посилюючи процеси інтоксикації та хронічного запалення [14]. Як свідчать літературні дані, у хворих, які перебувають на гемодіалізі понад п'ять років, виявлення антитіл до гепатиту С становить більше 45%, а до гепатиту В - 16%, і ці показники збільшуються пропорційно терміну перебування на такому лікуванні [9]. Водночас, у літературі відсутні однозначні дані щодо впливу на показники гемостазу у хворих, які лікуються гемодіалізом, інфікованості вірусними гепатитами. Разом із тим, доведено, що білково-синтетична функція

печінки у хворих на гемодіалізі погіршується, і гепатити додають свого негативного впливу на цей процес, порушуючи посттрансляційне γ-карбоксилування вітамін К-залежних білків. Тоді як відомо, що одним із компонентів системи згортання крові є вітамін К-залежні білки. Так, фактори системи згортання II - протромбін, VII - проконвертин, IX - фактор Кристмаса, X - фактор Стюарта-Прауера та фактори антикоагуляції - протеїн С, протеїн S належать до цієї групи білків. Варто зазначити, що доведенням фактом є те, що зниження рівня функціональної активності окремих вітамін К-залежних факторів при uszkodженні печінки різне і обумовлене неоднаковою швидкістю як розпаду, так і синтезу у печінці [1]. Останнє визначає, яка саме ланка гемостазу буде переважати: про- чи антикоагуляційна [1]. Встановлено, що серед обстежених хворих, які перебувають на гемодіалізі (термін від 1 до 20 років) у 34% (n=30) виявлено антитіла до гепатиту В або С, а ще 4,5% (n=4) мають асоційований гепатит В+С. Як уже було визначено раніше, рівень розчинного фібрину у загальній групі хворих на гемодіалізі достовірно перевищував його концентрації у контрольній групі. Оцінка ж рівня розчинного фібрину у групі інфікованих засвідчила подальше достовірне зростання його концентрації (табл. 5) із 3,53±0,15 мкг/мл до 4,15±0,27 мкг/мл у хворих на гепатит С (р<0,05) та тенденцію до його зростання у хворих на гепатит В (р>0,05). Вказані зміни необхідно розцінювати як активацію системи згортання, оскільки розчинний фібрин є одним із ранніх молекулярних маркерів схильності до тромбозу. Разом із тим, цікавим є порівняльний аналіз між вмістом розчинного фібрину та накопиченням Д-димеру, який, за логікою, мав би підвищуватись паралельно.

Натомість, як свідчать дані таблиці 5, рівень Д-димеру достовірно не змінюється у жодній із груп, демон-

Таблиця 5. Показники гемостазу у хворих з ХХН ВД стадії, інфікованих вірусами гепатиту В та С.

Групи хворих	n	Показники гемостазу							
		ПІ %	Фг мг/мл	рФ мкг/мл	рС %	Д-д нг/мл	ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
Хворі без гепатиту	58	86,29±0,85	4,28±0,14	3,53±0,15	84,28±1,89	66,99±8,35	303,0±15,04	201,4±10,76	99,7±6,98
Хворі на гепатит С	16	87,5±2,34	3,98±0,23	4,15±0,27*	81,88±4,04	99,98±33,07	326,0±29,80	219,6±21,63	113,2±13,46
Хворі на гепатит В	14	84,7±1,96	3,88±0,34	4,05±0,35	71,5±4,08*	81,5±14,81	317,2±43,97	213,5±29,67	109,7±15,36

Примітка. \* - достовірність при  $p < 0,05$  з загальною групою.

струючи лише тенденцію до зростання у групі із гепатитом С, що може вказувати на недостатню фібринолітичну активність плазми крові у даної категорії хворих. Підтвердженням цього факту є тенденція до подовження фібринолізу у обох групах інфікованих хворих ( $p < 0,05$ ).

Антикоагулянтна активність протеїну С як одного із основних фізіологічних бар'єрів тромбозу достовірно знижувалась відносно неінфікованої групи із  $84,28 \pm 1,89\%$  до  $71,5 \pm 4,08\%$  тільки у групі інфікованих на гепатит В ( $p < 0,05$ ). Тобто пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу у хворих на гепатит В може бути пов'язано зі специфічною дією вірусу на білково-синтетичну функцію печінки. Отже, інфікованість на гепатити В та С хворих з ХХН ВД стадії сприяє активації факторів згортання крові (характерно для гепатиту С), пригніченню антикоагулянтних властивостей плазми (характерно для гепатиту В) та тенденції до подовження фібринолізу для обох груп. Тобто, інфікованість хворих на гепатити посилює дисбаланс у системі гемостазу і при цьому не спостерігається симптомів гіпокоагуляції.

Таким чином, якщо розглянути основні коморбідні стани у хворих, які отримують ниркозамісну терапію, то стане зрозумілим, що у підсумку більшість із них, прямо чи опосередковано, поєднані із системою гемостазу, порушення у якій призводять до важких наслідків, у тому числі і фатальних (інфаркт, інсульт, тромбемболії тощо). Як свідчать отримані дані, можливість розвитку тромбозів у хворих з ХХН ВД стадії досить висока. Вона обумовлена значною активацією системи згортання крові, на що вказують маркери тромбінемії (розчинний фібрин, фібриноген, згортаючий потенціал), і низькою

активністю антикоагулянтної ланки гемостазу (протеїн С, фібринолітичний потенціал). На наш погляд, тромбозів у даної категорії хворих є одними з ускладнених коморбідних станів. Так, всі розглянуті синдроми та коморбідні захворювання тією чи іншою мірою погіршують антикоагулянтну та фібринолітичну функцію організму: запальний процес і гіперпаратиреоз через посилення коагуляції, пов'язаної зі зростанням концентрації фібриногену, а гепатити - через пригнічення синтезу протеїну С, підвищення концентрації рФ та подовження часу фібринолізу.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявність швидкої фази запалення у хворих ХХН ВД стадії суттєво впливає на стан системи гемостазу, посилюючи процеси гіперкоагуляції.

2. Високі концентрації ПГ ( $\approx 800$  пг/мл) у поєднанні з гіперфосфоремією не призводять до помітних порушень гемостазу, за виключенням тенденції до підвищення рівня Фг.

3. Інфікованість на гепатит С призводить до достовірного зростання у хворих рівня рФ, а інфікованість на гепатит В - до зниження концентрації рС.

Вивчення та впровадження комплексної оцінки стану гемостазу у хворих з ХХН ВД стадії, ускладненої коморбідними захворюваннями, дозволить не тільки виявляти порушення балансу у системі про- та антикоагуляції, але й індивідуально контролювати ефективність призначеного лікування як пацієнтів, що відповідають дуже високому тромботичному ризику.

### Список посилань

- Волков, Г. Л., Платонова, Т. Н., Савчук, А. М., Горницькая, О. В., Чернышенко, Т. М., & Краснобрыжа, Е. М. (2005). *Современные представления о системе гемостаза*. Киев: Наукова думка. ISBN 966-00-0447-8.
- Гуцаленко, О. О., Кострікова, Ю. А., Сало, Л. М., Манойло, О. В., & Фалько, В. П. (2010). Поліморбідність як міждисциплінарна проблема. *Світ медицини та біології*, 2, 10-13. Взято з <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorbidnist-yak-mizhdistsiplinarna-problema/viewer>.
- Дудар, І. О., Дряньська, В. Є., Савчук, В. М., Лобода, О. М., Гончар, Ю. І., Шіфріс, І. М., ... & Красюк, Е. К. (2017). Хронічне запалення та анемія у хворих на ХХН ВД стадії. *Укр. журнал нефрології та діалізу*, 3 (55), 84-85.
- Лесовой, В. Н., Андоньева, Н. М., & Волковская, Т. Л. (2017). Влияние вторичного гиперпаратиреоза на кальцификацию клапанов сердца у больных с хронической болезнью почек VD стадии. *Укр. журнал нефрології та діалізу*, 3 (55), 76-80.
- Лесовой, В. Н., Андоньева, Н. М., Гуц, Е. А., Дубовик, М. Я., Грушка, М. А., & Лесовая, Г. В. (2013). *Синдром коморбидности у пациентов на почечнозаместительной терапии* (с. 135-137). В Урологія, андрологія, нефрологія, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків.
- Луговской, Э. В., Гриценко, П. Г., Колесникова, И. Н., Луговская, Н. Э., Литвинова, Л. М., Костюченко, Е. П., ... & Комисаренко, С. В. (2009). Растворимый фибрин и Д-димер как молекулярные маркеры сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Доповіді Національної академії наук України*, 12, 190-193. Взято з <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/19161>.
- Мартинюк, Л. П., Ружицька, О. О., Вонс, Л. З., Козій, М. І., & Якубишина, І. Г. (2016). Функціональний стан при щитоподібних залоз у хворих на хронічну хворобу нирок в умо-

- вах лікування гемодіалізом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 125. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem\\_2016\\_2\\_49](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2016_2_49).
8. Мельник, А. А. (2016). Система гемостаза і її регуляція при порушенні функціональної здатності нирок. *Новості медицини і фармації в Україні*, 9 (583), 24-31. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku\\_2016\\_3\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2016_3_10).
  9. Паламар, Б. І., Красюк, Е. К., & Шилова, А. Ю. (2015). Гепатити у хворих, які лікуються гемодіалізом. *Укр. журнал нефрології та діалізу*, 5 (49), 4-16.
  10. Платонова, Т. М., Горницька, О. В., & Мороз, Е. О. (2004). Застосування активатора протеїну С з трети цитоморфнічного (Agkistrodon halys halys) для визначення активності протеїну С у плазмі крові за різних патологій. *Лабораторна діагностика*, 3, 28-31.
  11. Рубленко, А. М., Урвант, Л. П., Макогоненко, Є. М., Платонова, Т. М., Цап, П. Ю., Чернищенко, Т. М., ... & Луговської, Е. В. (2011). Вплив активатора протеїну С на загальний гемостатичний потенціал плазми крові за ендотелезуючого тазостегного суглоба. *Укр. біохім. журнал*, 5 (83), 32-38. Взято з <http://docplayer.net/54728538-Vpliv-aktivatora-proteyinu-s-na-zagalnyi-gemostatichnii-potencial-plazmi-krovi-za-endoprotezuvaniya-tazostegnovogo-sugloba.html>.
  12. Соколовська, А. С., Платонова, Т. М., Гриненко, Т. В., Чернищенко, Т. М., & Іващенко, Т. І. (2002). Порівняльна характеристика методів визначення вмісту фібриногену в плазмі крові. *Експерим. та клін. фізіол. і біохімія*, 3, 82-86.
  13. Суворова, Т. С., Тов, Н. Л., & Мовчан, Е. А. (2007). Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. *Терапевт. арх.*, 79 (6), 56-60.
  14. Хиль, М. Ю., Шейман, Б. С., & Дударь, І. А. (2012). *Особенности эндотоксемии у больных ХБП VD, инфицированных хроническим гепатитом С*. В Актуальні питання нефрології, Матеріали науково-практичної конференції. *Укр. журнал нефрології та діалізу*, 1 (33) (додаток 1), 92-93.
  15. Шифріс, І. М., & Дудар, І. О. (2015). Коморбідність та виживання хворих на хронічну хворобу нирок V D стадії. *Укр. журнал нефрології та діалізу*, 4 (48), 30-39. Взято з 2015-12-09\_Nefrologia\_block\_№4 (48)-2015.indd.
  16. Jiannong, L. (2010). An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney international*, 77 (2), 141-151. doi: 10.1038/ki.2009.413.
  17. Korevaar, J. C., Von Manen, J. G., Dekker, F. W., de Waart, D. R., Boeschoten, E. W., & Krediet, R. T. (2004). Effect of an increase in C-reactive protein level during a haemodialysis session on mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15 (11), 2916-2922. doi: 10.1097/01.ASN.0000143744.72664.66.
  18. Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J. Thromb. Haemost.*, 3 (8), 1894-904. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.
  19. Nunns, G. R., Moore, E. E., Chapman, M. P., Moore, H. B., Stettler, G. R., Peltz, E., (2017). The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am. J. Surg.*, 214 (6), 1215-1218. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.039.
  20. Rattanasompattikul, M. (2012). Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in haemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 44 (6), 1813-23. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9.
  21. Storozhuk, B. G., Pyrogova, L. V., Chernyshenko, T. M., Kostyuchenko, T. M., Kolesnikova, I. M., Platonova, T. M., ... & Lugovskoy, E. V. (2018). Overall Haemostasis potential of the blood plasma and its relation to some molecular markers of the haemostasis system in patients with chronic renal disease of stage VD. *Ukr. Biochem. J.*, 90 (5), 61-71. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj90.05.060>.
  22. Storozhuk, O. B., Seleznyova, I. B., Storozhuk, L. O., Dovgalyuk, T. V., Storozhuk, B. G., & Platonova, T. N. (2020). Status of pro- and anticoagulant components of hemostasis in patients with stage VD CKD depending of residual renal function. *Wiadomosci Lekarskie*, 73 (8), 1723-1725. Doi:10.740WLeK202008125.
  23. Toh, C. H., & Dennis, M. (2003). Disseminated intravascular coagulation: old disease new hope. *BMJ*, 327 (7421), 974-977. doi: 10.1136/bmj.327.7421.974.

## References

1. Volkov, G. L., Platonova, T. N., Savchuk, A. M., Gornitskaya, O. V., Chernyshenko, T. M., & Krasnobryzha, Ye. M. (2005). *Sovremennyye predstavleniya o sisteme gemostaza [Modern concepts of the hemostasis system]*. Kiev: Naukova dumka. ISBN 966-00-0447-8.
2. Hutsalenko, O. O., Kostrikova, Y. A., Salo, L. M., Manoylo, O. V., & Fal'ko, V. P. (2010). Polimorbidnist yak mizhdystyplinarna problema [Polymorbidity as an interdisciplinary problem]. *Svit medytsyny ta biolohiyi - The world of medicine and biology*, 2, 10-13. Vziato z <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorbidnist-yak-mizhdistsiplinarna-problema/viewer>.
3. Dudar, I. O., Driianska, V. Ye., Savchuk, V. M., Loboda, O. M., Honchar, Yu. I., Shifris, I. M., ... & Krasiuk, E. K. (2017). Khronichne zapalennia ta anemiia u khvorykh na KhKhN VD stadia [Chronic inflammation and anemia in patients with CKD VD stage]. *Ukr. zhurnal nefrolohii ta dializu - Ukr. Journal of Nephrology and Dialysis*, 3 (55), 84-85.
4. Lesovoj, V. N., Andoneva, N. M., & Volkovskaya, T. L. (2017). Vliyanie vtorichnogo giperparatireoza na kalcifikaciyu klapanov serdca u bolnyh s hronicheskoy boleznju pochek VD stadia [Effect of secondary hyperparathyroidism on heart valve calcification in patients with stage VD chronic kidney disease]. *Ukr. zhurnal nefrolohii ta dializu - Ukr. Journal of Nephrology and Dialysis*, 3 (55), 76-80.
5. Lesovoj, V. N., Andoneva, N. M., Guc, E. A., Dubovik, M. Ya., Grushka, M. A., & Lesovaya, G. V. (2013). *Sindrom komorbidnosti u pacientov na pochechnozamestitelnoj terapii [Comorbidity syndrome in patients on renal replacement therapy]* (s. 135-137). V Urolohiia, androlohiia, nefrolohiia, Materialy nauково-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu [In Urology, Andrology, Nephrology, Materials of the scientific-practical conference with international participation.]. Kharkiv.
6. Lugovskoj, E. V., Gricenko, P. G., Kolesnikova, I. N., Lugovskaya, N. E., Litvinova, L. M., Kostyuchenko, E. P., ... & Komisarenko, S. V. (2009). Rastvorimyj fibrin i D-dimer kak molekulyarnye markery sosudistykh oslozhnenij u bolnyh saharnym diabetom [Soluble fibrin and D-dimer as molecular markers of vascular complications in patients with diabetes mellitus]. *Dopovidi Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy - Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 12, 190-193. Vziato z <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/19161>.
7. Martyniuk, L. P., Ruzhytska, O. O., Vons, L. Z., Kozii, M. I., & Yakubshyna, I. H. (2016). Funktsionalnyi stan pry shchypodibnykh zaloz u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok v umovakh likuvannia hemodializom [Functional condition of the thyroid gland in patients with chronic kidney disease in hemodialysis]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny - Achievements of clinical and experimental medicine*, 2, 125. Vziato z [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem\\_2016\\_2\\_49](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2016_2_49).
8. Melnik, A. A. (2016). Sistema gemostaza i ee regulaciya pri narushenii funktsionalnoj sposobnosti pochek [The hemostatic system and its regulation in violation of the functional ability of the kidneys]. *Novosti medicyny i farmacii v Ukraine - News of medicine and pharmacy in Ukraine*, 9 (583), 24-31. Vzyato s

- [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku\\_2016\\_3\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nirku_2016_3_10).
9. Palamar, B. I., Krasuk, E. K., & Shilova, A. U. (2015). Gepatyty u khvoryh, yaki likuutsya gemodializom [Hepatitis in patients treated with hemodialysis]. *Ukr. jurnal nefrologii ta dializu*, 5 (49), 4-16.
  10. Platonova, T. M., Hornytska, O. V., & Moroz, E. O. (2004). Zastosuvannya aktivatoru proteinu S z otruty shchytomordnyka zvychnoho (Agkistrodon halys halys) dlia vyznachennia aktyvnosti proteinu S u plazmi krovi za riznykh patolohii [The use of protein C activator from the venom of the common thyroid gland (Agkistrodon halys halys) to determine the activity of protein C in blood plasma in various pathologies]. *Laboratorna diahnozyka - Laboratory diagnostics*, 3, 28-31.
  11. Rublenko, A. M., Urvant, L. P., Makohonenko, Ye. M., Platonova, T. M., Tsap, P. Yu., Chernyshenko, T. M., ... & Luhovskoi, E. V. (2011). Vplyv aktivatora proteinu S na zahalnyi hemostatychnyi potentsial plazmy krovi za endoprotezuvannya tazostehnovoho suhloba [Influence of protein C activator on the total hemostatic potential of blood plasma during hip arthroplasty]. *Ukr. biokhim. Zhurnal - Ukr. biochemistry magazine*, 5 (83), 32-38. Vziato z <http://docplayer.net/54728538-Vplyv-aktivatora-proteynu-s-na-zagalniy-gemostatychniy-potencial-plazmi-krovi-za-endoprotezuvannya-tazostehnovogo-suhloba.html>.
  12. Cokolov's'ka, A. S., Platonova, T. M., Hrynenko, T. V., Chernyshenko, T. M., & Ivashchenko, T. I. (2002). Porivnialna kharakterystyka metodiv vyznachennia vmistu fibrinohenu v plazmi krovi [Comparative characteristics of methods for determining the content of fibrinogen in blood plasma]. *Eksperym. ta klin. fiziol. i biokhimiia - Experimental and clinical physiology and biochemistry*, 3, 82-86.
  13. Suvorova, T. S., Tov, N. L., & Movchan, E. A. (2007). Sostoyanie sosudisto-trombocitarnogo i koagulyacionnogo zvenev gemostaza pri hronicheskom tubulointerstitsialnom nefrite [The state of the vascular-platelet and coagulation links of hemostasis in chronic tubulointerstitial nephritis]. *Terapevt. arhiv - Therapeutic archive*, 79 (6), 56-60.
  14. Hil, M. Yu., Shejman, B. S., & Dudar, I. A. (2012). Osobennosti endotoksemii u bolnyh HBP VD, inficirovannyh hronicheskim gepatitom C [Features of endotoxemia in CKD VD patients infected with chronic hepatitis C]. V Aktualni pytannia nefrolohii, Materialy naukovopraktychnoi konferentsii [In Topical issues of nephrology, Proceedings of the scientific-practical conference]. *Ukr. zhurnal nefrolohii ta dializu - Ukr. Journal of Nephrology and Dialysis*, 1 (33) (dodatok 1), 92-93.
  15. Shyfris, I. M., & Dudar, I. O. (2015). Komorbidnist ta vyzhyvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V D stadii [Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease stage V D]. *Ukr. zhurnal nefrolohii ta dializu - Ukr. Journal of Nephrology and Dialysis*, 4 (48), 30-39. Vziato z 2015-12-09\_Nefrologia\_block\_№4 (48)-2015.indd.
  16. Jiannong, L. (2010). An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney international*, 77 (2), 141-151. doi: 10.1038/ki.2009.413.
  17. Korevaar, J. C., Von Manen, J. G., Dekker, F. W., de Waart, D. R., Boeschoten, E. W., & Krediet, R. T. (2004). Effect of an increase in C-reactive protein level during a haemodialysis session on mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15 (11), 2916-2922. doi: 10.1097/01.ASN.0000143744.72664.66.
  18. Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J. Thromb. Haemost.*, 3 (8), 1894-904. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.
  19. Nunns, G. R., Moore, E. E., Chapman, M. P., Moore, H. B., Stettler, G. R., Peltz, E., (2017). The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am. J. Surg.*, 214 (6), 1215-1218. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.039.
  20. Rattanasompattikul, M. (2012). Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in haemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 44 (6), 1813-23. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9.
  21. Storozhuk, B. G., Pyrogova, L. V., Chernyshenko, T. M., Kostiuchenko, T. M., Kolesnikova, I. M., Platonova, T. M., ... & Lugovskoy, E. V. (2018). Overall Haemostasis potential of the blood plasma and its relation to some molecular markers of the haemostasis system in patients with chronic renal disease of stage VD. *Ukr. Biochem. J.*, 90 (5), 61-71. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj90.05.060>.
  22. Storozhuk, O. B., Seleznyova, I. B., Storozhuk, L. O., Dovgalyuk, T. V., Storozhuk, B. G., & Platonova, T. N. (2020). Status of pro- and anticoagulant components of hemostasis in patients with stage VD CKD depending of residual renal function. *Wiadomosci Lekarskie*, 73 (8), 1723-1725. Doi:10.740W/Lek202008125.
  23. Toh, C. H., & Dennis, M. (2003). Disseminated intravascular coagulation: old disease new hope. *BMJ*, 327 (7421), 974-977. doi: 10.1136/bmj.327.7421.974.

#### СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХБП ВД СТАДИИ С НЕКОТОРЫМИ КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

**Postovitenko K. P., Storozhuk L. A., Selezneva I. B., Storozhuk B. G., Dovgalyuk T. V.**

**Аннотация.** Клинические наблюдения свидетельствуют, что одним из достаточно важных механизмов в патогенезе осложнений при ХБП ВД стадии являются нарушения в системе гемостаза, приводящие к развитию тромбофилии. Коморбидность у данной категории больных значительно ухудшает прогноз за счет потенцирования гиперкоагуляции, которая как коморбидный синдром ускоряет морфологические изменения в почках, способствует отложению фибрина в клубочках и развитию тромбозов. Цель исследования - изучить показатели основных звеньев гемостаза в зависимости от некоторых коморбидных состояний (острое воспаление, вторичный гиперпаратиреоз, гепатиты В и С). Обследовано 52 мужчины и 36 женщин с ХБП ВД стадии, находящихся на программном гемодиализе, у которых определяли уровни растворимого фибрина, Д-димера, фибриногена, протеина С, показатели гемостатического потенциала при указанных коморбидных состояниях. Статистическая обработка материалов проведена с использованием методов вариационной статистики. Определено, что наличие быстрой фазы воспаления усиливает процессы гиперкоагуляции, а высокий уровень паратормона (>800 пг/мл) в сочетании с гиперфосфоремией несколько повышают уровень фибриногена. Инфицированность гепатитом С достоверно увеличивает уровень растворимого фибрина, а инфицированность гепатитом В снижает уровень протеина С. Изучение и внедрение комплексной оценки состояния гемостаза у больных с ХБП ВД стадии, осложненной коморбидными заболеваниями, позволяет выявлять нарушения баланса в системе про- и антикоагуляции.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, гемостаз, коморбидность.

#### THE STATE OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CKD VD STAGE WITH SOME COMORBID CONDITIONS

**Postovitenko K. P., Storozhuk L. O., Seleznyova I. B., Storozhuk B. G., Dovgalyuk T. V.**

**Annotation.** Clinical observations indicate that one of the rather important mechanisms in the pathogenesis of complications in CKD stage VD are disorders in the hemostatic system leading to the development of thrombophilia. Comorbidity in this category of patients

*significantly worsens the prognosis due to the potentiation of hypercoagulation, which, as a comorbid syndrome, accelerates morphological changes in the kidneys, contributes to the deposition of fibrin in the glomeruli and the development of thrombosis. The aim of the study was to study the indices of the main links of hemostasis depending on some comorbid conditions (acute inflammation, secondary hyperparathyroidism, hepatitis B and C). The study involved 52 men and 36 women with CKD stage VD, who were on programmed hemodialysis, in whom the levels of soluble fibrin, D-dimer, fibrinogen, protein C, indicators of hemostatic potential in these comorbid conditions were determined. Statistical processing of materials was performed using the methods of variation statistics. It was determined that the presence of a fast phase of inflammation enhances the processes of hypercoagulability, and a high level of parathyroid hormone (>800 pg/ml) in combination with hyperphosphoremia slightly increases the level of fibrinogen. Infection with hepatitis C significantly increases the level of soluble fibrin, and infection with hepatitis B decreases the level of protein C. The study and implementation of a comprehensive assessment of the state of hemostasis in patients with CKD stage VD complicated by comorbid diseases makes it possible to identify imbalances in the pro- and anticoagulation system.*

**Keywords:** *chronic kidney disease, hemodialysis, hemostasis, comorbidity.*

---