



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

I. Dudar¹, I. Mykhaloiko²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07

The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease

¹SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

²SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

Citation:

Dudar I., Mykhaloiko I. The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):49-55. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07

Article history:

Received June 24, 2019

Received in revised form

July 14, 2019

Accepted July 21, 2019

Abstract. *Chronic kidney disease (CKD) has become a global public health problem because of its high prevalence and the accompanying increase in the risk of end-stage renal disease, cardiovascular disease, and premature death. At present there is a number of experimental and clinical data that show that one of the important mechanisms of the pathogenesis of CKD is a violation of the blood coagulation system (hemostasis) both locally in the kidneys and with the capture of the microcirculatory channel of other organs, therefore an important task for specialists in the nephrology, as well as doctors of other specialties is understanding the functioning of the system of hemostasis in normal and in various kidney diseases and the correction of this pathology with drugs.*

There are several types of haemostasis disorders that may occur in CKD: disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC), arterial and venous thrombosis and bleeding.

In this review, we tried to determine the place of the DIC in the development and progress of the CKD and to assess the prospects for further research.

Keywords: *chronic kidney disease, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, hemostasis, intravascular coagulation syndrome, thrombosis.*

Conflict of interest statement: the author declared no competing interest.

© I. Dudar, I. Mykhaloiko, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Iryna Mykhaloiko: iralisn@gmail.com



© Дудар І. О., Михалойко І. С., 2019

УДК 616-092.12-61

І.О. Дудар¹, І.С. Михалойко²

Роль гемостазіологічних порушень в прогресуванні хронічної хвороби нирок

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м.Київ, Україна

²ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема. Основна причина, – застосовувані технології не дозволяють ефективно превентувати розвиток ХХН та зупинити її прогресування.

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

Розрізняють декілька типів порушень гемостазу, які можуть виникати при ХХН: синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром), артеріальні і венозні тромбози та кровотечі.

У цьому огляді ми спробували визначити місце ДВЗ-синдрому у розвитку і прогресуванні ХХН і оцінити перспективи подальших досліджень.

Ключові слова. Хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, гемостаз, синдром внутрішньосудинного зсідання крові, тромбоз.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невідпінно прогресуючий перебіг, значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема. Основна причина, – застосовувані технології не дозволяють ефективно превентувати розвиток ХХН та зупинити її прогресування [1].

Багато питань подальшого розвитку ХХН не до кінця з'ясовані – це шляхи прогресування даної патології, причини виникнення резистентності до терапії та ін. Це спонукає до визначення нових ланок патогенезу ХХН, прогностичних маркерів для розробки більш ефективних, індивідуалізованих методів лікування [2].

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

Розрізняють декілька типів порушень гемостазу, які можуть виникати при ХХН: синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром), артеріальні і венозні тромбози та кровотечі [4].

В 2001 р. Міжнародне Товариство з Тромбозу та Гемостазу «International Society of Thrombosis and Haemostasis» (ISTH) запропонувало визначення ДВЗ-синдрому: «ДВЗ – набутий синдром, що характеризується внутрішньосудинною активацією коагуляції без специфічної локалізації і виникає з різних причин. Він може досить серйозно пошкодити мікроциркуляторне русло і призвести до дисфункції органів» [5].

ДВЗ-синдром зустрічається у 9-19 % госпіталізованих пацієнтів, і в 45-78 % призводить до їх смертності [6].

Сьогодні одночасно існують такі поняття, як компенсований, субкомпенсований і декомпенсований, гострий, підгострий, хронічний, явний, прихований, лабораторний, клінічний, генералізований і локальний ДВЗ-синдром, перед-ДВЗ-синдром тощо [7].

ISTH виділяє явний (overt) і прихований (nonovert) ДВЗ-синдром. Зрозуміло, що рання діагностика прихованого ДВЗ-синдрому є більш корисною, оскільки процес є ще зворотнім і контролюваним [8].

На сьогодні існують три шкали, які застосовуються для діагностики ДВЗ-синдрому: шкала International Society of Thrombosis and Haemostasis

Михалойко Ірина Степанівна
e-mail: iralisn@gmail.com

(ISTH), шкала Japanese Ministry of Health and Welfare (JMWH), шкала Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) [9, 10]. Їх порівняння ми наводимо в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика діагностичних шкал ДВЗ-синдрому

	Шкала ISTH	Шкала JMWH	Шкала JAAM
Наявність клінічного захворювання, яке може призвести до розвитку ДВЗ-синдрому	Основний критерій	1 бал	Основний критерій
Наявність клінічних симптомів	Не враховується	Кровтеча-1 бал, недостатність якогось органу – 1 бал	Синдром системної запальної відповіді ≥ 3 – 1 бал
К-сть тромбоцитів ($10^9/л$)	50-100 – 1 бал <50 – 2 бали	80-120 – 1 бал 50-80 – 2 бали <50 – 2 бали	80-120 або > 30% зниження – 1 бал <80 або > 50% зниження – 2 бали
Фібрин залежні маркери	Помірно збільшені – 2 бали, значно збільшені – 3 бали	ПДФ (мкг/мл) 10-20 – 1 бал 20-40 – 2 бали > 40 – 3 бали	ПДФ (мкг/мл) 10-25 – 1 бал > 25 – 3 бали
Фібриноген	< 1 – 1 бал	1-1.5 – 1 бал	Не використовується
ПЧ	Подовжений 3-6 с – 1 бал > 6 – 2 бали	ПІ 1.25-1.67 – 1 бал > 1.67 – 2 бали	ПІ ≥ 1.2 – 1 бал
Діагноз ДВЗ-синдром	≥ 5 балів	≥ 7 балів	≥ 4 балам

Примітки: ПДФ-продукти деградації фібрину; ПЧ-протромбіновий час; ПІ-протромбінний індекс.

За шкалою ISTH оцінка ≥ 5 балів свідчить за явний ДВЗ-синдром, <5 балів може свідчити за прихований ДВЗ-синдром, проте не підтверджує його. Діагностична точність шкали ISTH була підтверджена багатьма дослідженнями [11].

Проте всі ці діагностичні шкали свідчать здебільшого про явний ДВЗ-синдром. Діагностичних критеріїв та маркерів для прихованого ДВЗ-синдрому, який відбувається локально і може не значно змінювати показники коагулограми крові немає [12].

Також розрізняють гострий та хронічний ДВЗ-синдром. Гострий ДВЗ - це стан коагулопатії, при якій надлишок тромбіну генерується до високого ступеня, що призводить до генералізованого відкладення тромбів фібрину в мікроциркуляторному руслі [13].

Хронічний ДВЗ-синдром розвивається, коли організм піддається впливу меншої кількості тромбіну протягом тривалих періодів (наприклад, злоякісні утворення, метастази, васкуліти, аневризми, цукровий діабет). При хронічному ДВЗ-синдромі фактори згортання крові та тромбоцити хоч і споживаються, але не так активно, як при гострому ДВЗ-синдромі, і організм здатний частково їх компенсувати. Крім того, ПДФ все ще ефективно очищаються печінкою. При хронічному ДВЗ-синдромі немає ніяких симптомів, ПЧ може бути лише тро-

хи подовженим або нормальними, кількість тромбоцитів, як правило лише незначно зменшується, що значно утруднює його лабораторну діагностику [12, 14].

За фазами виділяють 4 стадії ДВЗ-синдрому: 1-ша – гіперкоагуляція і агрегація тромбоцитів; 2-га – перехідна - від гіпернормо- до гіпокоагуляції з прогресуванням коагулопатії споживання; 3-тя стадія – глибока гіпокоагуляція з споживанням факторів аж до афібриногенемії; 4-та стадія залишкових явищ чи відновлення [15].

Деякі автори вважають, що чотири стадії може мати лише гостре ДВЗ крові, а всі інші його форми мають лише I (гіперкоагуляційну) стадію. Пояснюють це тим, що при хронічному ДВЗ-синдромі роками може спостерігатися гіперкоагуляція без виснаження факторів згортання і розвитку коагулопатії споживання [16].

У закордонній літературі розрізняють також перед-ДВЗ-синдром, що відповідає періоду, коли ще відсутнє внутрішньосудинне зсідання крові, але уже наявні певні зміни гемостазу, які у подальшому можуть зумовити його появу. Діагностика цих змін була б безумовно корисною з метою профілактики ДВЗ-синдрому [17].

Роль системи гемостазу в розвитку і прогресуванні гломерулонефритів. Хронічні гломерулонефрити (ХГН) – гетерогенна група генетичноде-

термінованих захворювань, для яких характерна наявність імунологічних та клініко-морфологічних ознак запалення, пов'язаних, перш за все, з ураженням клубочків нирок [18].

Рядом досліджень встановлено, що в процесі імунного запалення в клубочках нирки відзначається локальна активація системи гемостазу, пов'язана зі стимулюючим впливом ряду цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи на судинно-тромбоцитарний гемостаз, плазмову ланку коагуляції і фібринолізу [19].

Існують два механізми активації процесу зсідання крові: зовнішній і внутрішній. Нещодавно був встановлений третій механізм – через систему фагоцитарних мононуклеарів. Механізм активації гемостазу через моноцити вкрай важливий для локального впливу на мікроциркуляцію в вогнищі запалення і деструкцію тканин і не допускає розповсюдження вогнища по всьому організму. Це пояснює механізм локальної активації системи гемостазу при ХГН [20].

Порушення згортання крові призводить до змін мікроциркуляції в капілярах клубочків, що погіршує функцію нирок, а поступова трансформація фібрину в гіалін – до склерозування ниркової тканини. У міру прогресування захворювання до патологічного процесу залучаються і інші відділи нефрона з можливим розвитком надалі ниркової недостатності. Все вищесказане свідчить про значну роль системи гемостазу у визначенні ступеня тяжкості і прогнозуванні течії ХГН [20].

При ГН фактори зовнішнього і внутрішнього середовища організму здатні індукувати додаткову внутрішньосудинну активацію системи гемостазу і можуть привести до генералізації ДВЗ-синдрому. До екзогенних факторів у нефрологічних хворих відносяться в першу чергу інфекції, бактеріальні або вірусні, які часто ускладнюють перебіг важкого ГН, лікування препаратами, що підвищують тромбогенний потенціал крові (в тому числі і кортикостероїдами) і знижують її протизсідальний потенціал, катетеризація судин, установка артеріо-венозного шунта для проведення ГД. Основним ендogenous чинником, що сприяє розвитку ДВЗ-синдрому у хворих з ГН є висока активність ниркового процесу, яка визначається виразністю імунного запалення в клубочках нирки. Також генералізації ДВЗ-синдрому при ГН сприяє приєднання нефротичного синдрому (НС) і хронічної ниркової недостатності (ХНН) [21, 22].

У клінічному перебігу НС, який часто супроводжує ГН добре відомі гіперкоагуляційні стани і тромбози, як часті ускладнення. Відомі деякі фактори, які сприяють порушенню коагуляційного стану при НС, хоча всі причини не зрозумілі. Багатофакторний патогенез гіперагрегації тромбоцитів пов'язаний з гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією, високим рівнем ліпопротеїдів низької щільності та гіперфібриногенемією [23, 24].

Безумовно, важливим фактором розвитку ДВЗ у хворих з НС є втрата з сечею АТ-III, протеїнів С і S через їх низьку ММ. Тромбоемболічні ускладнення спостерігаються при рівнях АТ III на 75% нижче норми і рівню сироваткового альбуміну нижче 20 г/л [25]. Фібриноген – це білок, який не фільтрується клубочками хворих з НС через його розмір. Через посилений печінковий синтез, рівні фібриногену збільшуються, що сприяє механізму гіперкоагуляції, забезпечуючи більшу кількість субстрату для утворення фібрину і посилює тромбоцитарну гіперагрегацію [26].

Ряд досліджень показують, що мезангіопроліферативний ГН і хвороба мінімальних змін мають більш високий ризик тромбоемболії, ніж інші нефропатії. Інші ж, що хворі з мембранозною нефропатією є групою з найбільшим ризиком для розвитку тромбоемболії. Частота тромбозів в цій групі може досягати 37 %, в той час як на інші морфологічні типи припадає близько 24 % (мембрано-проліферативний гломерулонефрит, хвороба мінімальних змін та ФСГС) [27]. Більш високий ризик тромботичних подій був продемонстрований протягом перших 6 місяців діагностики НС, а у відношенні застосовуваних препаратів стероїд-чутливий НС мав нижчий ризик тромбоемболії ніж стероїд-резистентний НС [23].

Слід підкреслити, що реальну частоту тромботичних подій в клінічному перебігу НС важко встановити, частково через можливі помилкові діагнози і частково через те, що більшість досліджень досліджували тромбоз тільки ниркових вен [24].

Згідно ретроспективного аналізу великого когортного дослідження (2012) гіпоальбумінемія була єдиним незалежним предиктором тромбозу у хворих на ГН, при цьому спостерігалось 2,13-кратне підвищення ризику тромбозу для кожного граму зниження сироваткового альбуміну [25].

На сьогодні надзвичайно мало робіт щодо вивчення гемостазіологічних порушень при ХГН без важкого НС, не встановлена роль цих порушень в прогресуванні ХГН, розвитку ускладнень, і, безумовно, їх діагностика сприятиме оптимізації лікування даних хворих і профілактиці розвитку у них великих тромботичних подій.

Гемостазіологічні порушення при діабетичній нефропатії. Змінам системи гемостазу в генезі мікроциркуляторних порушень при ЦД в останні роки надається все більшого значення [28]. Генералізований характер судинних порушень при ЦД, ранній розвиток і прогресування діабетичних мікроангіопатій при наявності у хворих ДВЗ крові та достовірний прямий кореляційний зв'язок між вираженістю мікроангіопатій і ступенем коагуляційних порушень - вагомі докази того, що в патогенезі змін дрібних судин при ЦД чи не основну роль відіграє ДВЗ-синдром [29]. Дослідники доводять, що саме цей синдром визначає появу і прогресування ангіопатій. А деякі автори взагалі визначають мі-

кроангіопатії як генералізоване тромбоутворення у дрібних судинах [30].

Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне ураження судин нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликowego або дифузного гломерулосклерозу, термінальна стадія якого характеризується розвитком ниркової недостатності. Для ДН патогномонічним є зменшення кількості або повне зникнення перичитів, які володіють здатністю регулювати тонус судин і товщину базальної мембрани. Порушення їхньої функції призводить до розширення просвіту капілярів, гемостазу, зміни проникності мембрани судин [29, 31].

Відомо, що при ЦД справджуються всі умови, необхідні для початку внутрішньосудинної коагуляції: сповільнення кровотоку, пошкодження судинних стінок та перевага згортальних систем над протизгортальними (тріада Вірхова) [32].

На сьогодні доведено, що дисфункція судинного ендотелію, яка є фактором ризику розвитку ДВЗ-синдрому, визначає швидкість прогресування ДН та тяжкість її клінічних проявів [30].

При ДН найчастіше виникає хронічна форма ДВЗ-синдрому, яка може протікати з тривалою гіперкоагуляцією і рецидивуючими тромбозами. Як зазначалось вище діагностика саме цієї форми ДВЗ-синдрому є утрудненою [3].

Лікувальні заходи, спрямовані на ліквідацію ДВЗ крові, безумовно є обов'язковими у хворих з ДН і повинні ґрунтуватися на глибокому знанні патогенезу ДВЗ-синдрому при ЦД [29].

Зміни в системі гемостазу при порушенні функціональної здатності нирок. Безумовно, у пацієнтів з нирковою недостатністю підвищується ризик виникнення ДВЗ-синдрому та венотромбозів. За даними проспективного рандомізованого дослідження ризик виникнення тромботичних подій в 1,6 раз вищий вже при ХХН III-IV стадії і прогресивно зростає при ХХН V стадії і у хворих, які лікуються нирково-замісною терапією [33].

Підвищений ризик розвитку тромбозу у пацієнтів з нирковою недостатністю пов'язаний з наступними змінами в коагуляційному каскаді:

- збільшення рівнів фібриногену, тканинного фактора, факторів VIIa, VIIa, D-димерів, протромбінового фрагмента;
- активування комплексу протеїну C, комплексу тромбін-антитромбін;
- зниження активності антитромбіну III [4].

Підвищена агрегація тромбоцитів відзначається у пацієнтів на діалізі (пов'язано з гіпоальбумінемією) і у уремічних пацієнтів (зниження рівнів L-аргініну і оксиду азоту (NO)). У хворих з нирковою недостатністю фіксуються підвищені рівні фосфатидилсерина на поверхні тромбоцитів за рахунок активації каспаз-3 [34]. Можна наступним чином уявити роль порушень гемостазу в прогресуванні ХНН. Азотемія призводить до пошкодження ендотелію судин, що запускає цілий каскад патологічних

реакцій. Підвищується рівень фактора Віленбрана, що призводить до підвищення агрегації тромбоцитів і їх складу [35]. В результаті пошкодження ендотелію судин виділяється АДФ і колаген, які сприяють вивільненню і активації пластинчастих, а також плазмових факторів зсідання, підвищенню агрегації тромбоцитів. Це сприяє вивільненню тромбіну, гіперкоагуляції, появи фібрин-мономерних комплексів, активації фібринолізу і розвитку ДВЗ-синдрому. Очевидно, що дані системні порушення гемостазу і реології крові, також відбуваються в капілярах ниркових клубочків. Це сприяє редукації капілярного русла і погіршує функцію нирок в вигляді зниження ШКФ. В результаті розвивається склерозування клубочків з клінікою термінальної ниркової недостатності [18, 20].

Наведене вище демонструє, що локальний і / або дисемінований ДВЗ-синдром супроводжує будь-який етап ХХН - від їх дебюту до термінальної стадії, впливає на клінічну картину і результат захворювання, може стати безпосередньою причиною смерті хворого. У зв'язку з цим знання особливостей патогенезу, клініки, лабораторної діагностики ДВЗ-синдрому при захворюваннях нирок допоможе ефективному лікуванню цієї численної категорії хворих [36].

Локальні, внутрішньониркові зміни гемостазу при нефропатіях до цих пір не достатньо вивчені. Невідомо, наскільки зміни системи гемостазу в загальному кровотоці при нефропатіях відповідають цим же процесам в судинному руслі самих нирок. Вся ж діагностика і терапія коагулологічних розладів при захворюваннях нирок заснована на вивченні показників коагулограми загального кровотоку.

Виходячи з того, що в здоровому організмі немає відповідності між локальним і загальним гемостазом, можна вважати наявність невідповідності і при захворюваннях нирок.

Для покращення лікування і уповільнення прогресування ХХН важливо діагностувати локальну приховану гіперкоагуляцію, яка практично не змінює показники загальної коагулограми крові [9].

У зв'язку з тим, що нирки виділяють в кров і сечу прокоагулянти, антикоагулянти і фібринолітичні речовини, безсумнівно при нефропатіях змінюються гемостатичні властивості не тільки крові, але і сечі [37].

Показано, що імунологічний статус сечі змінюється раніше, ніж крові. У цьому бачиться ідея діагностувати захворювання нирок на самому початковому його прояві. Чи є подібні закономірності в зміні коагуляційного балансу сечі, поки що сказати важко [2].

Таким чином, покращення діагностики хронічного локального ДВЗ-синдрому і пошук взаємозв'язків з прогресуванням ХХН залишаються областю сучасних досліджень. Розуміння характеру і вираженості змін показників систе-

ми гемостазу дозволить своєчасно застосовувати терапію антиагрегантами і антикоагулянтами, тим самим впливаючи на перебіг і прогресування ХХН.

Безумовно необхідні проспективні рандомізовані випробування з великою кількістю учасників для уточнення взаємозв'язків між ДВЗ-синдромом та розвитком і прогресуванням ХХН.

Література (References):

1. *Kolesnyk M.* Innovative directions of CKD prevention and treatment. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;1(61):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01.
2. *Suarez-Alvarez B, Liapis H, Anders H.* Links between coagulation, inflammation, regeneration, and fibrosis in kidney pathology. *Laboratory Investigation.* 2016; 96:378–390. doi: 10.1038/labinvest.2015.164.
3. *Jalal D, Chonchol M, Targher G.* Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36(1): 34-40. doi: 10.1055/s-0030-1248722.
4. *Pavord S, Myers B.* Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011; 25: 271-278. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001.
5. *Taylor F, Toh C, Hoots W, Wada H, Levi M.* Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327–30.
6. *Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al.* A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34:625-631. doi: 10.1097/01.CCM.0000202209.42491.38.
7. *Levi M, van der Poll T.* A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:874-880. doi: 10.1055/s-0034-1395155.
8. *Singh N, Pati H, Tyagi S.* Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to D-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2017;23(5):460-465. doi:10.1177/1076029615615959.
9. *Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al.* Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thrombos Haemost.* 2013;11:761-767. doi: 10.1111/jth.12155.
10. *Bakhtiari K, Meijers J, de Jonge E, et al.* Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32:2416-2421.
11. *Wada H, Hatada T, Okamoto K, et al.* Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. *Am J Hematol.* 2010;85(9):691-694. doi: 10.1002/ajh.21783.
12. *Papageorgiou Ch, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, et al.* Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2018;24:8-28. doi: 10.1177/1076029618806424.
13. *Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al.* Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC Subcommittee: expert consensus for the treatment of DIC in Japan. *Thromb Res.* 2010;125(1):6-11. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.
14. *Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, et al.* Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 153-160. doi: 10.1177/1076029615591169.
15. *Boral B, Williams D, Boral L.* Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146:670-680. doi:10.1093/AJCP/AQW195.
16. *Singh B, Hanson A, Alhurani R.* Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): a population-based study. *Chest.* 2013;143:1235-1242. doi: 10.1378/chest.12-2112.
17. *Levi M, van der Poll T.* Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl):26–34. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
18. *Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al.* Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:29–40. doi: 10.1093/ndt/gft209.
19. *Wu Y.* Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thromb J.* 2015;13:17. doi: 10.1186/s12959-015-0048-y
20. *Molino D, de Lucia D, Gaspare de Santo N.* Coagulation disorders in uremia. *Semin. Nephrol.* 2006;26:46-51. doi: 10.1016/j.semnephrol.2005.06.011.
21. *Salem H, Whitworth J, Koutts J.* Hypercoagulation in glomerulonephritis. *British Medical Journal.* 1981;282:2083-2085.
22. *Margetic S.* Inflammation and haemostasis. *Biochemia Medica.* 2012:49–62. doi: 10.11613/BM.2012.006.
23. *Singhal R, Brimble K.* Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology

- and clinical management. *Thromb Res.* 2006; 118: 397–407. doi: 10.1016/j.thromres.2005.03.030.
24. *Kerlin B, Ayoob R, Smoyer W.* Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome—Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 513–520. doi: 10.2215/CJN.10131011.
 25. *Sextona M, Clarkson M, Mazura W, Planta J.* Serum D-Dimer Concentrations in Nephrotic Syndrome Track with Albuminuria, Not Estimated Glomerular Filtration Rate. *Am J Nephrol.* 2012;36:554–560. doi: 10.1159/000345475.
 26. *Rabelink T, Zwaginga J, Koomans H.* Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int.* 1994; 46:287–296.
 27. *Radhakrishnan J.* Venous thromboembolism and membranous nephropathy: so what's new? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:3–4. doi: 10.2215/CJN.11791111.
 28. *Domingueti C, Foscolo R, Reis J, Campos F, et al.* Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research.* 2016; Article ID 2315260:8. doi:10.1155/2016/2315260.
 29. *Goldberg R.* Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94:3171–3182. doi: 10.1210/jc.2008-2534.
 30. *Cheng H, Harris R.* Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;4(1): 22–33. doi: 10.2174/1871529x14666140401110841.
 31. *Gnudi L.* Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association.* *Eur. Renal.* 2012; 27(7):2642–9. doi: 10.1093/ndt/gfs121.
 32. *Sahakyan B, Klein K, Lee K, Tsai M.* Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology.* 2010;162:1101–1105. doi: 10.1530/EJE-10-0049.
 33. *Parikh A, Spencer F, Lessard D, et al.* Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a populationbased perspective. *Am. J. Kidney Dis.* 2011;58:746–755. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.021.
 34. *Folsom A, Lutsey P, Astor B et al.* Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25: 3296–3301. doi: 10.1093/ndt/gfq179.
 35. *Hughes S, Szeki I, Nash M, Thachil J.* Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7:442–449. doi: 10.1093/ckj/sfu080.
 36. *Ocak G, Verduijn M, Vossen C, et al.* Chronic kidney disease stages 1–3 increase the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2428–2435. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04048.x.
 37. *Kitamoto Y, Arizono K, Fukui H, Tomita K, Kitamura H, Taguma Y, et al.* Urinary Thrombin: A Novel Marker of Glomerular Inflammation for the Diagnosis of Crescentic Glomerulonephritis (Prospective Observational Study). *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118704. doi:10.1371/journal.pone.0118704.