

ПАПАЯН К. А.¹, САВЕНКОВА Н. Д.¹,
ГОЛОВИНА О. Г.², ПАПАЯН Л. П.²,
КАЧАНОВА Т. Л.³

Особенности состояния гемостаза у детей, больных хроническим гломерулонефритом

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Литовская ул. д. 2, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, 191024, ул. 2-Советская д. 16, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ», 197376, ул. профессора Попова д. 5, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: papayan@inbox.ru

Реферат

Целью работы было изучение особенностей состояния гемостаза при различных вариантах хронического гломерулонефрита. Обследован 151 пациент с различными вариантами хронического гломерулонефрита: 1-я группа — 31 больной с гормоночувствительным нефротическим синдромом; 2-я — 95 пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом и 3-я — 25 детей со вторичным гломерулонефритом при системных васкулитах. Для оценки гемостаза использовали общепринятые методы исследования системы гемостаза. Сравнение с результатами, полученными в группе здоровых лиц, без тромботических осложнений в анамнезе, выявило статистически значимые признаки гиперкоагуляции у пациентов 1-й и 3-й групп. Большая выраженность гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолиза характеризовала пациентов 1-й группы.

Признаки гиперкоагуляции характеризуют пациентов с гормоночувствительным нефротическим синдромом и вторичным гломерулонефритом, ассоциированным с системным васкулитом, в отличие от больных с первичным хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: гемостаз, хронические гломерулонефриты, гиперкоагуляция.

Введение

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — гетерогенная группа заболеваний, для которых характерно наличие иммунологических и клинико-морфологических признаков воспаления, связанного, прежде всего, с поражением клубочков почек. По серьезности прогноза данная патология занимает одно из лидирующих положений в структуре заболеваний почек. При различных клинико-морфологических вариантах ХГН в мембранах клубочковых капилляров обнаруживаются иммунные комплексы (ИК), которые провоцируют эндотелиальную дисфункцию, что вызывает целый каскад изменений в системах, призванных ограждать ткани от повреждения [1, 8, 10, 13]. Существенное место среди них принадлежит системе гемостаза [14, 16]. Известно, что для нормально функционирующей сосудистой стенки характерен баланс в секреции различных биологически активных соединений, обеспечивающий ее атромбогенность [4, 9]. Дисфункция сосудистого эндотелия проявляется нарушением соотношения вазодилататорных и вазоконстрикторных соединений, обеспечивающих сосудистый тонус, дисбалансом между факторами, усиливающими и тормозящими сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свертываемость крови, фибринолиз. В итоге сосудистый эндотелий становится тромбогенным. Установлена прямая связь между степенью активации системы

гемостаза и прогрессированием заболевания почек. Происходит это в связи с тем, что исходно защитный механизм ограничения очага повреждения за счет активации системы гемостаза быстро переходит в патологический процесс. Повышение концентрации фибриногена и активности фактора Виллебранда в кровотоке способствует усилению агрегационной активности тромбоцитов, равно как утрата эндотелием естественной антиагрегантной способности [7, 12]. Кроме того, при дисфункции эндотелия, которая при гломерулонефрите развивается в ответ на аутоиммунное повреждение, образуются и высвобождаются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкины 1, 6, (IL-1, IL-6). Провоспалительные цитокины инициируют синтез тканевого фактора (ТФ) моноцитами и эндотелиальными клетками, тем самым запуская процесс свертывания крови. Те же провоспалительные цитокины подавляют синтез тромбомодулина и эндотелиального рецептора для протеина С (EPCR), что приводит к снижению активности естественного антикоагулянта — протеина С — на поверхности эндотелиальных клеток и, соответственно, к усилению коагуляционных реакций [4]. Нельзя недооценивать и депрессию фибринолиза при системном воспалении, связанную с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). В результате постоянной активации системы гемостаза запуска-

ется процесс микротромбообразования в микроциркуляторном русле почек, о чем свидетельствуют морфологические изменения: наличие фибриновых микротромбов, которые в дальнейшем дают развитие склеротическому процессу в клубочковом аппарате [5, 11, 12, 15]. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются и другие отделы нефрона с возможным развитием в дальнейшем почечной недостаточности [3, 8]. Все вышесказанное свидетельствует о значимой роли системы гемостаза в определении степени тяжести и прогнозировании течения ХГН.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 151 пациента (54 девочки и 97 мальчиков) в возрасте от 1,4 до 23 лет: 31 больной с гормоночувствительным нефротическим синдромом (1-я группа); 95 больных с первичным хроническим гломерулонефритом (мезангио-пролиферативным, мембранозно-пролиферативным, фокально-сегментарным гломерулосклерозом) (2-я группа) и 25 детей с вторичным гломерулонефритом при системных васкулитах (ANCA-ассоциированным, системной красной волчанке, пурпуре Шенлейна-Геноха) (3-я группа). Самыми младшими по возрасту были пациенты 1-й группы с гормоночувствительным нефротическим синдромом — Me1=7,25 года (5–11,7), что отличает данную патологию от других форм хронического гломерулонефрита — Me2=13 лет (10–15) и — Me3=14 лет (13–15) соответственно. Контрольная группа состояла из 36 молодых здоровых лиц без тромботических проявлений в анамнезе.

Исследование параметров коагуляции проводили в лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Скрининговые коагуляционные показатели (индекс АПТВ, протромбиновый тест по Квику, тромбиновое время, концентрация фибриногена по Клауссу) исследовали рутинными методами, принятыми в лабораторной практике. Исследование активности фактора VIII и антитромбина (АТ) проводили на автоматическом коагулометре Helena (*Helena*, UK), ристомидин-кофакторной активности фактора Виллебранда — на анализаторе агрегации тромбоцитов AP-2110 (*Solar*, Беларусь), определение Хагеманзависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ХПа-ЗЭЛ) — методом Г. Ф. Еремина и А. П. Архипова [2].

Для проверки соответствия закона распределения значений показателей в группах нормальному закону использовали критерии согласия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для выявления значимых различий между выборками применены критерий Стьюдента, двухсторонний и односторонний критерии Манна–Уитни. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследование скрининговых показателей системы гемостаза выявило статистически значимое снижение индекса АПТВ и увеличение концентрации фибриногена в общей группе больных ХГН в сравнении

со здоровыми лицами, в то время как протромбиновый тест по Квику оставался в пределах нормальных колебаний (табл. 1). Определение других показателей гемостаза, отличающихся большей специфичностью к выявлению гиперкоагуляционных изменений, позволило установить значительный рост активности фактора VIII и фактора Виллебранда, угнетение фибринолиза (увеличение времени Хагеманзависимого лизиса эуглобулиновой фракции плазмы) наряду с повышением активности антитромбина в группе пациентов с ХГН в сравнении со здоровыми лицами (табл. 1).

Однако индивидуальный анализ изученных показателей выявил неоднородность распределения признаков гиперкоагуляции у больных ХГН. Так, снижение индекса АПТВ отмечалось у 41 % пациентов, высокий уровень фибриногена — у 54,5 %, увеличение активности факторов VIII и Виллебранда — у 54 и 37 % больных соответственно. У 31,3 % пациентов отмечалось удлинение времени ХПа-ЗЭЛ. У 14,8 % обследованных была снижена активность антитромбина, в то время как у 28 % она была повышена.

Таким образом, для больных ХГН в сравнении со здоровыми лицами характерна определенная склонность к гиперкоагуляции. Однако учитывая, что в исследуемую группу вошли пациенты с различными вариантами ХГН, представлялось важным определить особенности коагуляционных изменений для каждого из них.

Результаты исследования показателей коагуляции, проведенного у больных с различными вариантами ХГН в сравнении с контрольной группой, приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, наличие признаков гиперкоагуляции было характерно для пациентов 1-й группы с гормоночувствительным нефротическим синдромом. Об этом свидетельствовали уменьшение индекса АПТВ ($p < 0,01$), повышение показателя протромбинового теста ($p < 0,05$), концентрации фибриногена ($p < 0,005$), активности факторов VIII ($p < 0,05$) и Виллебранда ($p < 0,05$) и увеличение времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы ($p < 0,05$) — свидетельство ингибции фибринолиза. Активность антитромбина у больных не превышала значения в контрольной группе.

Характерные признаки гиперкоагуляции были свойственны и для пациентов 3-й группы со вторичным гломерулонефритом, ассоциированным с системным васкулитом. Подтверждением этому служили уменьшение индекса АПТВ ($p < 0,005$), повышение концентрации фибриногена ($p < 0,005$), увеличение активности факторов VIII ($p < 0,001$) и Виллебранда ($p < 0,005$) по сравнению с показателями в контрольной группе здоровых лиц. В отличие от больных 1-й группы, у пациентов 3-й группы на фоне выявленных признаков гиперкоагуляции показатели, отражающие состояние противосвертывающей системы крови, или сохранялись в норме (Хагеманзависимый лизис), или превышали значения в контрольной группе (активность антитромбина, $p < 0,05$). Иная картина отмечалась у пациентов 2-й группы с

Показатели плазменного звена гемостаза в общей группе больных хроническим гломерулонефритом (M±SD)

Таблица 1

Показатель	Контрольная группа	Общая группа больных	p<
Индекс АПТВ	1,04 ± 0,07	0,99±0,16	0,005*
Фактор VIII, %	105,23±31,49	169,3±120,43	0,01*
Фактор Виллебранда, %	99,56±21,78	120,38±54,23	0,05*
Протромбиновый показатель по Квику, %	96,22±10,18	96,79±11,7	Н/д
Фибриноген, г/л	2,79±0,36	3,62±1,63	0,05*
Активность антитромбина, %	94,52±14,87	99,65±19,22	0,05**
Хагеманзависимый лизис, с	366,7±124,46	489,49±315,33	0,05**

* — изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (двухсторонний критерий Манна–Уитни); ** — изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (односторонний критерий Манна–Уитни); Н/д — не достоверно.

Показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита (Me; 50 % ДИ: 25-й и 75-й процентиля)

Таблица 2

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	Контроль
Индекс АПТВ	0,94*** (0,84–1,08)	1,03 (0,93–1,11)	0,96*** (0,8–1,05)	1,06 (1,0–1,095)
Фактор VIII, %	162,0** (83,5–277)	113,0 (81–153)	202,5 ** (146,25 –280,75)	100 (82–122)
Фактор Виллебранда, %	112,5* (73,5–146,25)	103,5 (80–138)	120,0** (98–184)	97 (84,5–110)
Протромбиновый показатель по Квику, %	102,0* (91,25–108,5)	92,5 (88–101,5)	96,0 (87–108)	93 (90–105,4)
Фибриноген, г/л	3,84 *** (2,48–5,01)	2,88 (2,3–4,0)	3,42 *** (2,9–3,88)	2,73 (2,54–2,93)
Активность антитромбина, %	96,5 (83,75–105,0)	100,0 * (89,5–108)	103,0 ** (99,5–115,75)	94 (81,0–106,0)
Хагеманзависимый лизис, с	410 * (328,75–693,75)	357,5 (298,75–488,75)	370,0 (272,5–390,0)	335 (270–435)

* — изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (односторонний критерий Манна–Уитни); ** — изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (двухсторонний критерий Манна–Уитни); *** — изменения статистически значимы по сравнению со здоровыми лицами (двухсторонний критерий Стьюдента).

первичным хроническим гломерулонефритом. Ни одного из вышеперечисленных признаков гиперкоагуляции, выявленных в 1-й и 3-й группах больных, у них не было. Показатели АПТВ, протромбинового теста, фибриногена, активности факторов VIII и Виллебранда, равно как и ХПа-ЗЭЛ, не отличались от таковых в контрольной группе. При этом активность антитромбина, как и у пациентов со вторичным гломерулонефритом, ассоциированным с системным васкулитом, превышала контрольные значения.

Обсуждение результатов

Результаты, полученные при сравнении параметров коагуляции у пациентов ХГН и контрольной группы здоровых лиц, подтвердили наличие характерных признаков гиперкоагуляции при данной патологии. Ведущей причиной гиперкоагуляции при ХГН в настоящее время считают развитие эндотелиальной

дисфункции. Установлено, что эндотелиальная дисфункция свойственна практически всем формам хронического гломерулонефрита, и одним из маркеров ее развития является повышение активности фактора Виллебранда [1, 6–8, 10, 13]. Нарушения в эндотелии способствуют как воспалительному процессу (пролиферации), так и склерозированию почечной ткани. Наряду с пролиферацией клубочковых клеток и склерозом ткани почек, эндотелиальная дисфункция участвует в прогрессировании гломерулонефритов, стимулируя системную гиперкоагуляцию и артериальную гипертензию. В литературе имеются сведения о том, что степень выраженности гиперкоагуляции, равно как и эндотелиальной дисфункции, в значительной степени зависят от клинко-морфологического варианта гломерулонефрита [10]. Подтверждением этому явилась выявленная нами неоднородность нарушений в системе гемостаза у

больных обследуемой группы. Признаки гиперкоагуляции, равно как и развитие эндотелиальной дисфункции в соответствии с увеличением активности фактора Виллебранда, отмечались далеко не у всех пациентов с ХГН. Неоднородность выявленных изменений объяснялась тем, что обследованная группа в целом включала пациентов с различными вариантами ХГН. Анализ результатов исследования гемостаза в зависимости от варианта ХГН показал следующее. Признаки гиперкоагуляции были характерны для больных: с гормоночувствительным нефротическим синдромом (1-я группа) и вторичным гломерулонефритом, ассоциированным с системным васкулитом (3-я группа).

Угнетение фибринолитической активности, установленное лишь у пациентов 1-й группы, свидетельствовало о большей выраженности гиперкоагуляции при гормоночувствительном нефротическом син-

дроме по сравнению со вторичным гломерулонефритом, ассоциированным с системным васкулитом. Отличительной особенностью больных 2-й группы с первичным хроническим гломерулонефритом было отсутствие признаков гиперкоагуляции. Все изученные показатели у них не отличались от таковых в группе контроля за исключением умеренного повышения активности антитромбина.

Таким образом, для больных с различными клинико-морфологическими вариантами ХГН характерна различная степень выраженности изменений в системе гемостаза, что подтверждает гетерогенность этиопатогенеза хронического гломерулонефрита. Учитывая роль активации системы гемостаза в прогрессировании заболевания почек, не вызывает сомнения значимость выявления ранних признаков гиперкоагуляции у больных ХГН для оценки степени тяжести и прогнозирования заболевания.

Литература

1. Алексеев Н. А. Гематология и иммунология детского возраста. СПб.: Гиппократ, 2009. 1044 с.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 285 с.
3. Детская нефрология: рук-во для врачей / под ред. М. С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. аг-во, 2011. 696 с.
4. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
5. Лыскина Г. А., Зиновьева Г. А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 6. С. 131–136.
6. Мовчан Е. А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом // Бюлл. сибир. мед. 2008. Прил. 2. С. 88–96.
7. Муравлёва Л. Е., Молотов-Лучанский В. Б., Клюев Д. А. Гемостаз при хронической болезни почек. Миниобзор // Современные проблемы науки и образования. 2010. № 4. С. 36–42. URL: www.science-education.ru/92-4498.
8. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста: рук-во для врачей. СПб.: Левша, 2008. 600 с.
9. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищевой. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–38.
10. Сергеева Т. В., Маргиева Т. В., Смирнов И. Е. и др. Эндотелиальная дисфункция при хронических гломерулонефритах у детей // Вестник Росс. акад. мед. наук. 2008. № 12. С. 10–14.
11. Шейман Джеймс А. Патофизиология почки. М.: Бином, 1997. 224 с.
12. Шитикова А. С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / под ред. Л. П. Папаян, О. Г. Головиной. СПб.: ИИЦВМА, 2008. 320 с.
13. Bauman M., Massicotte M. P., Yiu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders, Chapter 26 in the book "Comprehensive pediatric nephrology" / eds by D. F. Geary, F. Schaefer. 1st ed. Mosby, 2008. P. 385–394.
14. Colucci M., Semeraro N., Montemurro P. et al. Urinary procoagulant and fibrinolytic activity in human glomerulonephritis. Relationship with renal function // Kidney Int. 1991. Vol. 39. P. 1213–1224.
15. Gipson D. S, Massengill SF, Yao L., Nagaraj S., et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome // Pediatrics. 2009. Vol. 124. № 2. P. 747–757.
16. Joist J. H., George J. N. Hemostatic abnormalities in liver and renal disease. Chapter 58, in Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice / eds by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder [et al]. 4th ed. Philadelphia; Baltimore; N.-Y.: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

**Papayan K. A.¹, Savenkova N. D.¹, Golovina O. G.²,
Papayan L. P.², Kachanova T. L.³**

Laser Doppler flowmetry in the assessment of the microcirculation in patients with acute and chronic cerebrovascular insufficiency

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
194100, Litovskaya str. 2, St. Petersburg, Russia

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
191024, 2-Sovetskaya str. 16, St. Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Electrotechnical University "LETI",
197376, Professora Popova 5, St. Petersburg, Russia
e-mail: aikrup@mail.ru

Abstract

This study included 151 patients with different variants of glomerulonephritis. The 1-st group consisted of 31 patients with hormone-sensitive nephrotic syndrome, the 2nd — of 95 patients with primary chronic glomerulonephritis and the 3-d — of 25 children with secondary glomerulonephritis in systemic vasculitis. The purpose of the study was to estimate state of hemostasis according to variant of glomerulonephritis. The common blood coagulation tests had been analyzed. Comparison with the results in the control group showed statistically significant signs of hypercoagulability only in patients of group 1 and 3. In patients with hormone-sensitive nephrotic syndrome, a statistically significant increase in coagulability measures was found. Conclusion. The study of hemostasis in patients with different variants of glomerulonephritis showed statistically significant signs of hypercoagulability only in two groups of patients primarily with hormone-sensitive nephrotic syndrome (group 1) and with secondary glomerulonephritis associated with systemic vasculitis (group 3).

Keywords: hemostasis, chronic glomerulonephritis, hypercoagulability.

References

1. Alekseev N.A. Gematologija i immunologija detskogo vozrasta. [Children's haematology and immunology]. – Saint-Petersburg: Gippokrat. 2009. – 1044p. [In Russian].
2. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaja terapija narushenij gemostaza. [Diagnostics and controlled therapy of haemostasis lesions]. Moscow: Newdamed. 2001. 285 p. [In Russian].
3. Detskaja nefrologija: Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. Ignatovoj M.S. 3-d ed., pererab. i dop. [Children's nephrology: The guideline for doctors. Under the editorship of Ignatova M. S. the 3rd edition., reprocessed and supplemented.] – Moscow: LLC Medical Information Agency. 2011. 696 p. [In Russian].
4. Kuznik B.I. Kletochnye i molekularnye mehanizmy reguljacii sistemy gemostaza v norme i patologii. [Cellular and molecular mechanisms of haemostasis system regulation in normal and pathology.]. Chita: Express publishing house. 2010. 832 p. [In Russian].
5. Lyskina G.A., Zinov'eva G.A. Nekotorye aspekty razvitiya, techenija i lechenija bolezni Shenlejn-Genoha u detej. [Some aspects of origin, current and treatment of Shonleyn-Genokh's illness in children] // *Pediatrija* [Pediatrics]. – 2010. V. 89. N 6. P. 131-136. [In Russian].
6. Movchan E.A. Disfunkcija jendotelija i trombocitov pri hronicheskoj bolezni pocek: novyj vzgljad na staruju problemu narushenij v sisteme gemostaza u bol'nyh glomerulonefritom. [Endotelium and platelets dysfunction in chronic illness of kidneys: a new view on an old problem of lesions in system of a haemostasis in patients with glomerulonephritis] // *Bjulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of the Siberian medicine]. 2008. Appendix 2. P. 88-96. [In Russian].
7. Muravljova L.E., Molotov-Luchanskij V.B., Kljuev D.A. Gemostaz pri hronicheskoj bolezni pocek. Miniobzor. [Haemostasis in chronic illness of kidneys. Minireview] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern problems of science and education]. 2010. N4. P. 36-42. [In Russian].
8. Papajan A.V., Savenkova N.D. Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej. [Clinical nephrology of children's age. The guideline for doctors]. Saint-Petersburg: Levsha [Saint-Petersburg: Lefthander]. 2008. 600 p. [In Russian].
9. Petrishhev N.N., Vlasov T.D. Fiziologija i patofiziologija jendotelija. V kn.: Petrishhev N.N. (red.). Disfunkcija jendotelija, prichiny, mehanizmy, farmakologicheskaja korrekcija. [Physiology and pathophysiology of endotelium. In book: Petrishchev N. N. (edition). Dysfunction of endotelium, causes, mechanisms, pharmacological correction]. Saint-Petersbutg. Publishing house of I.P.Pavlov's State medical university. 2003. P.4-38. [In Russian].
10. Sergeeva T.V., Margieva T.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Cygin A.N. Jendotelial'naja disfunkcija pri hronicheskikh glomerulonefritah u detej. [Endotelial dysfunction in chronic glomerulonephritis in children] // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. [Bulletin of the Russian academy of medical sciences]. 2008. N 12. P. 10-14. [In Russian].
11. Shejman Dzhejms A. Patofiziologija pochki. [Patophysiology of kidneys]. – Moscow: Binomial. 1997. 224p. [In Russian].
12. Shitikova A.S. Trombocitopatii, vrozhdjonnye i priobretjonnye. Pod red. L.P. Papajan, O.G. Golovinoj. [Thrombocytopathy congenital and acquired. Under the editorship of L.P. Papayan, O. G. Golovina]. St. Petersburg: Military medical academy. 2008. 320p. [In Russian].
13. Bauman M., Massicotte M.P., Yiu V. Disordered Hemostasis and Renal Disorders, Chapter 26 in the book "Comprehensive pediatric nephrology" edited by Geary DF, Schaefer F.-1st ed. Mosby. 2008. P. 385-394.
14. Colucci M., Semeraro N., Montemurro P. et al. Urinary procoagulant and fibrinolytic activity in human

glomerulonephritis. Relationship with renal function// Kidney Int.- 1991.- V. 39.- P.1213- 1224

15. Gipson D.S, Massengill SF, Yao L., Nagaraj S., et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome // *Pediatrics*. – 2009. - V.124. – no 2. – P. 747-757

16. Joist J.H., George J.N. Hemostatic abnormalities in liver and renal disease. Chapter 58, in *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice* /eds R.W.Colman, J Hirsh, V.J Marder et al. 4-th ed. Philadelphia, Baltimore, New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.