

ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ДИСФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

М.В. Осиков, Т.А. Григорьев
ЧелГМА, г. Челябинск

Проведен анализ нарушений функциональной активности тромбоцитов у 24 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. У больных хронической почечной недостаточностью зафиксировано угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. На этом фоне зафиксировано увеличение содержания уремических токсинов, веществ низкой и средней молекулярной массы, первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления (ПОЛ) липидов, угнетение активности каталазы и супероксиддисмутазы, а также рост содержания конечных стабильных метаболитов NO и повышение активности фактора Виллебранда в плазме. Установлено, что падение агрегационной способности тромбоцитов прогрессирует по мере увеличения содержания в гептановой фракции плазмы вторичных продуктов ПОЛ (кетодиенов и сопряженных триенов), снижения активности каталазы и супероксиддисмутазы, а также накопления конечных стабильных метаболитов NO в плазме. Процедура гемодиализа еще больше угнетает функциональную активность тромбоцитов независимо от снижения концентрации уремических токсинов в плазме.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, диализ, дисфункция тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, механизмы, продукты ПОЛ, оксид азота (II).

Общепринято, что больные ХПН, находящиеся на хроническом гемодиализе составляют группу риска по развитию нарушений гемостаза [23, 27]. Основной клинической формой нарушений гемостаза является геморрагический синдром с развитием подкожных кровоизлияний, кровоизлияний в слизистые и серозные оболочки, а также в брюшинное пространство и полость черепа [16, 19, 22]. Одним из наиболее доказанных и важных нарушений системы гемостаза при ХПН является дисфункция тромбоцитов, включающая изменение активации, адгезии, секреции, агрегации [22]. Однако далеко не все авторы согласны с фактом развития уремической дисфункции тромбоцитов: так, Viener и другие обнаружили повышенную агрегационную способность тромбоцитов в ответ на адреналин и АДФ [31], Maejima, Tanakashi и Hatana установили существенное снижение агрегации тромбоцитов в цельной крови у больных ХПН [24].

Необходимо отметить, что до настоящего времени не достигнуто консенсуса в отношении механизмов, лежащих в основе развития дисфункции тромбоцитов при уремии, представления по этому вопросу эволюционировали от предположения о снижении уровня АДФ и серотонина в α -гранулах, нарушении секреции АДФ в ответ на стимуляцию [16], нарушении обмена метаболитов арахидоновой кислоты [25] и вторичного мессенджера цАМФ [17] до более современных теорий о наличии дефектов рецепторного аппарата тромбоцитов [14, 25, 32].

Сведения о влиянии процедуры гемодиализа на реактивность уремических тромбоцитов также неоднозначны. Так, в исследовании Sabovic, Salobir, Zupan и других (2005) было установлено полное отсутствие влияния диализа на агрегацию тромбоцитов, измеряемую стандартным турбидиметрическим методом, в ответ на коллаген, адреналин и АДФ [26]. Есть и другие результаты: процедура диализа достоверно повышает агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro*, при условии, что исходная агрегация была снижена. У части больных наблюдается даже нормализация функции тромбоцитов сразу после процедуры [18]. Есть и третье мнение: процедура диализа еще больше ухудшает состояние тромбоцитов, снижается сдвиг-индуцированная агрегация, экспрессия гликопротеинов Ib и IIb-IIIa на мембране [29].

Цель работы – исследовать вклад некоторых патохимических изменений в патогенез дисфункции тромбоцитов у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Материалы и методы исследования. Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 22 до 72 лет (средний возраст 45,5 лет), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включено 48 больных, из них 24 женщины и 24 мужчины. Критерии исключения: декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной сис-

тем; наличие в анамнезе туберкулеза, венерических заболеваний, гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологической патологии; острые нарушения церебрального кровообращения; наличие острого воспалительного процесса; беременность; гемоглобин ниже 80 г/л; тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Все больные получали гемодиализную терапию на аппаратах «Fresenius» 2 раза в неделю сеансами по 5 часов, $\text{Kt/v } 1,37 \pm 0,06$. Группа 1 – контроль ($n = 25$), здоровые люди – доноры областной станции переливания крови. Группа 2 – больные ХПН до процедуры гемодиализа ($n = 24$). Группа 3 – больные ХПН после процедуры гемодиализа ($n = 24$). Кровь для исследований у больных ХПН забирали из артериального колена артериовенозной фистулы до и после сеанса гемодиализа. Для исследования вклада мочевины и креатинина в дисфункцию тромбоцитов при уремии проведены исследования *in vitro*, где использованы концентрации мочевины 30 ммоль/л, креатинина – 1 ммоль/л, показатели оценивали после 30 мин инкубации тромбоцитарной плазмы при 37 °С. Обогащенную тромбоцитами плазму получали центрифугированием цельной крови и стандартизировали количество тромбоцитов в полученной плазме на гематологическом анализаторе «Orphee» (Япония). Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре АЛАТ2-«Биола» (Россия). В качестве индуктора агрегации, использовали динатриевую соль АДФ в концентрации 0,109 М. Регистрировали амплитуду агрегации (%), время агрегации (мин), скорость агрегации (%/мин). Активность фактора Виллебранда оценивали по его способности вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии ристоцетина («НПО РЕНАМ», Москва), результат выражали в %. Определение веществ средней и низкой молекулярной массы в плазме крови оценивали методом В.В. Кирковского и соавт. [4]. Концентрацию мочевины (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л) в сыворотке определяли энзиматическим колориметрическим методом и кинетическим методом без депротеинизации на аппарате «Roki-6T» (Россия, Санкт-Петербург) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия). Уровень продукции эндогенного оксида азота (II) оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов NO (NO_x^-) с помощью

реакции Griess в модификации Э.Н. Коробейниковой, результат выражали в мкмоль/л [3]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли спектрофотометрическим методом в изопропанольной и гептановой фракциях липидного экстракта [11]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови определяли по методу С. Чевари, И. Чаба, И. Секей [9]. Активность каталазы сыворотки крови исследовали по способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный продукт желтого цвета [5]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [9]. Для анализа вида распределения данных применяли критерий Шапиро–Уилка, для проверки равенства дисперсий в группах – критерий Левена. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Вальда–Вольфовитца. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициенты корреляции Спирмена (R), Тау Кэндалла (TK).

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у больных ХПН угнетается агрегационная способность тромбоцитов периферической крови (табл. 1).

Скорость агрегации замедляется за счет снижения амплитуды процесса, что свидетельствует об уменьшении количества тромбоцитов, активно взаимодействующих друг с другом в единицу времени. На этом фоне отмечено повышение активности фактора Виллебранда в плазме ($165,00 \pm 3,41$ %; в контрольной группе – $114,46 \pm 5,68$ %; $p < 0,05$). Полагают, что данный факт может рассматриваться как компенсаторный ответ на снижение функциональной активности тромбоцитов [32]. По данным других исследователей, на поверхности тромбоцитов определяется повышенное количество связанного фибриногена, повышенное количество рецептора GPIb и фактора Виллебранда. В модельном эксперименте плазма больного уремии оказывала ингибирующее влияние на сдвиг-индуцированную агрегацию нормальных тромбоцитов, а «уремические» тромбоциты после инкубации в нормальной плазме человека частично восстанавливали свою функцию [30].

Можно предположить, что именно уремические токсины ответственны за развитие дисфункции

Таблица 1

Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диализа ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)
Амплитуда агрегации, %	$86,59 \pm 2,08$	$33,27 \pm 3,18^*$	$22,52 \pm 6,02^* \#$
Время агрегации, мин	$4,85 \pm 0,13$	$3,91 \pm 0,24^*$	$3,79 \pm 0,17^*$
Скорость агрегации, %/мин	$18,24 \pm 0,69$	$8,44 \pm 0,55^*$	$5,62 \pm 1,26^* \#$

Примечание. Здесь и далее * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1, # – с группой 2.

тромбоцитов при ХПН. У больных ХПН наблюдается увеличение концентрации мочевины и креатинина, а также повышение концентрации континуума веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в сыворотке (табл. 2).

Химический состав ВНиСММ весьма неоднороден и объединяет гетерогенную группу веществ. В состав ВНиСММ входят пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, эндорфины, аминокислоты, полиамины, многоатомные спирты, некоторые гуморальные регуляторы – инсулин, глюкагон, витамины, нуклеотиды, олигосахариды, производные глюкуроновых кислот и другие. Показано, что изучение ВНиСММ в плазме позволяет объективно оценить степень эндогенной интоксикации организма и эффективность эфферентных мероприятий [6, 8, 10]. Нами не обнаружено статистически значимой корреляции интегрального показателя функциональной активности тромбоцитов – скорости агрегации – с содержанием в плазме мочевины ($R = -0,23$; $p > 0,05$), креатинина ($R = -0,27$; $p > 0,05$) и ВНиСММ ($R = -0,17$; $p > 0,05$). Кроме того, в аналитических экспериментах *in vitro* уремические токсины мочевина и креатинин не изменяют агрегационную способность тромбоцитов (табл. 3).

Известно, что метаболиты свободно-радикального окисления (СРО) выступают в роли регуляторов функциональной активности тромбоцитов [1]. Нами выявлено, что у больных ХПН наблюдается активация процессов СРО, о чем свидетельствует накопление продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях плазмы (табл. 4), а также снижение активности основных антиоксидантных систем плазмы. В частности, увеличивается абсолютное содержание диеновых конъюгатов ацилгидроперекисей, кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой и изопропанольной фракциях плазмы, кроме того, зафиксирован рост относительного содержания

диеновых конъюгатов (E_{232}/E_{220}), относительного содержания кетодиенов и сопряженных триенов (E_{278}/E_{220}) и шиффовых оснований (E_{400}/E_{220}), т. е. соответственно первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ.

У больных ХПН снижается активность Cu, Zn – зависимой изоформы супероксидсмутазы ($0,44 \pm 0,02$ Ед/мл; в контрольной группе – $0,87 \pm 0,11$ Ед/мл; $p < 0,05$) и каталазы ($6,52 \pm 0,47$ мкат/л; в контрольной группе – $17,88 \pm 0,72$ мкат/л; $p < 0,05$) в плазме. Ранее с использованием метода хемилюминесценции нами было показано, что у больных ХПН до сеанса гемодиализа происходит усиление процессов свободно-радикального окисления в плазме и в эритроцитах и угнетение оксидативного потенциала лейкоцитов. Процедура гемодиализа частично восстанавливает оксидативные процессы у больных ХПН [8]. Корреляционный анализ позволил установить, что угнетение агрегационной функции тромбоцитов по показателям скорости агрегации связано с увеличением содержания вторичных и продуктов ПОЛ в гептановой фракции плазмы по показателям: E_{278} ($R = -0,48$; $p < 0,05$), E_{278}/E_{220} ($R = -0,71$; $p < 0,05$). Угнетение агрегационной функции тромбоцитов нарастает по мере падения активности каталазы ($R = 0,51$; $p < 0,05$) и супероксидсмутазы ($R = 0,54$; $p < 0,05$) в плазме.

В настоящее время оксид азота (II) рассматривается как один из ключевых регуляторов реакций гемостаза и антигемостаза. NO опосредует изменение адгезии и агрегации тромбоцитов через экспрессию Р-селектина на эндотелии и адгезивных гликопротеинов на тромбоцитах. Установлено, что eNOS и iNOS присутствует в тромбоцитах, их активация происходит при агрегации и стимуляции β_2 -адренорецепторов на кровяных пластинках [2, 13, 18]. Установлено, что у больных ХПН увеличивается суммарное содержание продуктов оксида азота (II) в сыворотке за счет преимущественного прироста нитритов (табл. 5).

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации
в крови у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n=24)	Группа 3: ХПН после диализа (n=24)
Мочевина, ммоль/л	$4,98 \pm 0,17$	$34,57 \pm 1,94 *$	$8,28 \pm 0,72 * \#$
Креатинин, мкмоль/л	$69,77 \pm 2,09$	$1109,59 \pm 43,42 *$	$606,54 \pm 30,58 * \#$
ВНиСММ, г/л	$0,61 \pm 0,02$	$1,58 \pm 0,05 *$	$0,70 \pm 0,06 * \#$

Таблица 3

Влияние уремических токсинов
на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях *in vitro* ($M \pm m$)

Показатель агрегации	Контроль (n = 8)	+ Мочевина (n = 8)	+ Креатинин (n = 8)
Амплитуда агрегации, %	$18,86 \pm 2,50$	$17,96 \pm 2,37$	$18,20 \pm 1,53$
Время агрегации, мин	$7,18 \pm 1,01$	$6,78 \pm 0,91$	$6,20 \pm 0,66$
Скорость агрегации, %/мин	$2,75 \pm 0,37$	$2,65 \pm 0,33$	$2,98 \pm 0,14$

Таблица 4

Содержание продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракциях плазмы у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Показатель		Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)
E ₂₂₀ , у.е./мл	гептановая	4,82 ± 0,59	9,68 ± 0,86*	8,79 ± 1,10*
	изопропанольная	1,72 ± 0,17	1,98 ± 0,17	1,95 ± 0,19
E ₂₃₂ , у.е./мл	гептановая	2,39 ± 0,30	7,08 ± 0,49*	6,02 ± 0,65*
	изопропанольная	1,03 ± 0,08	1,94 ± 0,15*	1,77 ± 0,14*
E ₂₇₈ , у.е./мл	гептановая	1,42 ± 0,11	2,94 ± 0,15*	2,37 ± 0,30* #
	изопропанольная	0,19 ± 0,02	0,44 ± 0,06*	0,49 ± 0,05*
E ₄₀₀ , у.е./мл	гептановая	0,26 ± 0,03	0,27 ± 0,04	0,30 ± 0,04
	изопропанольная	0,16 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,19 ± 0,01
E ₂₃₂ / E ₂₂₀	гептановая	0,51 ± 0,02	0,78 ± 0,09*	0,75 ± 0,07*
	изопропанольная	0,64 ± 0,02	1,10 ± 0,13*	1,34 ± 0,25*
E ₂₇₈ / E ₂₂₀	гептановая	0,30 ± 0,01	0,35 ± 0,03*	0,39 ± 0,07*
	изопропанольная	0,11 ± 0,01	0,24 ± 0,03*	0,29 ± 0,04*
E ₄₀₀ / E ₂₂₀	гептановая	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01*	0,06 ± 0,01*
	изопропанольная	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,02*	0,15 ± 0,03

Таблица 5

Содержание стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	14,68 ± 0,85	19,72 ± 1,53 *	12,14 ± 0,63 *
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	3,01 ± 0,22	4,89 ± 0,32 *	3,15 ± 0,19
NO _x ⁻ , мкмоль/л	11,71 ± 0,81	14,78 ± 1,36 *	9,49 ± 0,68

Прирост уровня продуктов оксида азота (II) в сыворотке значимо и сильно коррелирует с изменением функции тромбоцитов, причем угнетение агрегации тромбоцитов прогрессирует по мере увеличения концентрации в сыворотке нитритов ($R = -0,75$; $p < 0,05$) и общего содержания продуктов NO ($R = -0,71$; $p < 0,05$), но не нитратов ($R = -0,19$; $p > 0,05$). Получены убедительные доказательства того, что гуанидиноянтранная кислота, накапливающаяся вследствие усиления метаболизма L-аргинина по альтернативному пути у больных ХПН, способна ингибировать агрегацию тромбоцитов. Этот механизм опосредован активацией NO-синтазы в тромбоцитах и повышением уровня внутриклеточного NO [15, 26, 28].

Установлено, что процедура гемодиализа усугубляет дисфункцию тромбоцитов у больных ХПН, скорость агрегации статистически значимо уменьшается за счет снижения амплитуды процесса (см. табл. 1). Активность фактора Виллебранда после процедуры гемодиализа достоверно не изменяется ($166,25 \pm 4,01$ %; до гемодиализа $165,00 \pm 3,41$ %; $p > 0,05$). После гемодиализа в плазме больных значимо снижается концентрация мочевины, креатинина и ВНиСММ (см. табл. 2), содержание продуктов ПОЛ не изменяется (см. табл. 4), равно как и активность ферментов антиоксидан-

тельной системы плазмы по показателям активности Cu, Zn – зависимой изоформы супероксидс-мутаза ($0,47 \pm 0,02$ Ед/мл; до процедуры диализа – $0,44 \pm 0,02$ Ед/мл; $p > 0,05$) и каталазы ($9,79 \pm 2,49$ мкат/л; в контрольной группе – $6,52 \pm 0,47$ мкат/л; $p > 0,05$). Процедура гемодиализа достоверно не изменяет концентрацию стабильных конечных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке (см. табл. 5). Нами не установлено значимых связей между показателями агрегации тромбоцитов у больных ХПН после процедуры и гемодиализа и концентрацией исследуемых биохимических показателей. Полагаем, что контакт тромбоцитов с мембраной диализатора приводит к неспецифической активации, секреции и истощению их функции. Рядом исследователей было установлено, что процедура гемодиализа оказывает двухфазный эффект на реактивность тромбоцитов, оцениваемой по их способности к экспрессии GP IIb-IIIa и Р-селектина в ответ на стимуляцию АДФ. Реактивность тромбоцитов после прохождения через диализатор возрастала, однако к концу процедуры достоверно снижалась, при этом на тромбоцитах определялись фибриновые депозиты. Авторы предположили, что именно этот фактор, а не функциональная перестройка тромбоцитов приводит к их повышенной агрегационной способности [14].

Таким образом, установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на постоянной заместительной терапии гемодиализом, угнетается функциональная активность тромбоцитов по показателям АДФ-индуцированной агрегации и одновременно повышается активность фактора Виллебранда в сыворотке. Выявлено, что замедление агрегационной способности тромбоцитов нарастает по мере увеличения в гептановой фракции плазмы вторичных продуктов ПОЛ-кетодиенов и сопряжённых триенов, снижения активности основных ферментов антиокислительной защиты – каталазы и Cu, Zn – зависимой изоформы супероксиддисмутазы, а также активации нитроксидагических процессов и накопления конечных стабильных метаболитов оксида азота (II). Процедура гемодиализа еще больше угнетает агрегацию тромбоцитов независимо от изменения концентрации уремических токсинов в плазме.

Литература

1. Бышевский, А.Ш. Связь гемостаза с перекисным окислением липидов / А.Ш. Бышевский, М.К. Умунтбаева, Р.Г. Алборов. – М.: Медицинская книга, 2003. – 95 с.
2. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при термической травме / П.П. Голиков, С.В. Смирнов, Н.Ю. Николаева и др. // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 2. – С. 113–117.
3. Емченко, Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.О. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19–20.
4. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – С. 347–351.
5. Коралюк, М.А. Определение активности каталазы / М.А. Коралюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Малахова, М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – № 1. – С. 61–64.
7. Осиков, М.В. Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2007. – № 16(88). – С. 95–97.
8. Оценка состояния эндогенной интоксикации при развитии экспериментального желчного перитонита / Э.А. Петросян, В.И. Оноприев, Т.Л. Павлиева и др. // Вестник хир. им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 4. – С. 28–30.
9. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
10. Чевари, С. Спектрофотометрический метод определения супероксиддисмутазы / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1981. – № 11. – С. 678–680.
11. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников и др. – Челябинск: Изд-во Челябинского гос. пед. ун-та, 2000. – 167 с.
12. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients / K.E. Chan, J.M. Lazarus, R. Thadhani et al. // J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 872–881.
13. β_2 -Adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human platelets / L. R. Queen, B. Xu, K. Horinouchi et al. // Cellular Biology. – 2000. – Vol. 87. – P. 39–44.
14. Biphasic effects of hemodialysis on platelet reactivity in patients with end-stage renal disease: a potential contributor to cardiovascular risk / A. Aggarwal, S.S. Kabbani, J.M. Rimmer et al. // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 315–322.
15. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis / R. Sreedhara, I. Itagaki, B. Lynn et al. // Am J Kidney Dis. – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 555–563.
16. Eberst, M.E. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management / M.E. Eberst, L.R. Berkowitz // Am J Med. – 1994. – Vol. 96, № 2. – P. 168–179.
17. Enhanced in vitro platelet aggregation in hemodialysis patients / A. Viener, M. Aviram, O.S. Better et al. // Nephron. – 1986. – Vol. 43, № 2. – P. 139–143.
18. Evidence for a NO synthase in porcine platelets which is stimulated during activation/aggregation / R. Berkels, A. Bertsch, T. Zuther et al. // Eur. J. Haematol. – 1997. – Vol. 58, № 5. – P. 307–313.
19. Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA 100 / A.U. Bilgin, I. Karadogan, M. Artac et al. // Med Sci Monit. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 141–145.
20. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood / J.J. Zwaginga, M.J. Ijsseldijk, N. Beeser-Visser et al. // Blood. – 1990. – Vol. 75, № 7. – P. 1498–1508.
21. Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uremic patients / V. Moal, P. Brunet, L. Dou et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 1834–1841.
22. Janssen, M.J. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients / M.J. Janssen, J. van der Meulen // Neth J Med. – 1996. – Vol. 48, № 5. – P. 198–207.
23. Kaw, D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease / D. Kaw, D. Malhorta // Semin. Dial. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 317–322.

24. Livio, M. Coagulation abnormalities in uremia / M. Livio, A. Benigni, G. Remuzzi // *Semin. Nephrol.* – 1985. – Vol. 5, № 2. – P. 82–90.
25. Maejima, M. Platelet aggregation in chronic renal failure-whole blood aggregation and effect of guanidino compounds / M. Maejima, S. Takahashi, M. Hatano // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* – 1991. – Vol. 33, № 2. – P. 201–212.
26. Noris, M. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? / M. Noris, G. Remuzzi // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, № 8. – P. 2569–2574.
27. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis / G. Di Minno, J. Martinez, M.L. McKean et al. // *Am. J. Med.* – 1985. – Vol. 79, № 5. – P. 552–559.
28. Platelet surface receptor activation in patients with chronic renal failure on hemodialysis, peritoneal dialysis and those with successful kidney transplantation / A. Ballow, A.M. Gader, S. Huraib et al. // *Platelets.* – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 19–24.
29. Reduction of platelet glycoprotein Ib in uremia / E.M. Sloand, J.A. Sloand, K. Prodouze et al. // *Br. J. Haematol.* – 1991. – Vol. 77, № 3. – P. 375–381.
30. Reduced platelet thromboxane formation in uremia / G. Remuzzi, A. Benigni, P. Dodesini et al. // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 71. – P. 762–768.
31. Sreedhara, R. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors / R. Sreedhara, I. Itagaki, R.M. Hakim // *Am J Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27, № 3. – P. 355–364.
32. The Influence of the Haemodialysis Procedure on Platelets, Coagulation and Fibrinolysis / Mišo Šabovič, Barbara Salobir, Irena Preložnik Zupan et al. // *Pathophysiol Haemost Thromb.* – 2005. – Vol. 34. – P. 274–278.
33. Vlachoyannis, J. Adenylate cyclase activity and cAMP content of human platelets in uremia // J. Vlachoyannis, W. Schoeppe // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1982. – Vol. 12, № 5. – P. 379–381.

Поступила в редакцию 19 января 2011 г.