

© Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, 2003
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:612.115.08]-005.6

Ю.С. Михеева, А.Ш. Румянцев, А.М. Есаян

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ПРОБЛЕМА ТРОМБОЗОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Yu.S. Mikheeva, A.Sh. Rumyantsev, A.M. Essaian

DISORDERS IN HEMOSTASIS SYSTEM AND PROBLEM OF THROMBOSES IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, отделение гемодиализа Республиканской больницы г. Петрозаводска, Карелия, Россия.

Ключевые слова: гемодиализ, гемостаз, гиперкоагуляция, артериовенозная fistula.

Key words: hemodialysis, hemostasis, hypercoagulation, arteriovenous fistula.

В 1999 году диализное лечение получали в России 8792 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) [8]. В настоящее время программный гемодиализ (ГД) является наиболее распространенным методом заместительной терапии не только в России, но и в мире. Одним из важнейших условий проведения ГД является обеспечение эффективного сосудистого доступа.

Общеизвестным доступом для проведения ГД является метод наложения артериовенозной fistулы, разработанный в 1966 году Brescia, Gimino, Appel и Hurgwich [4]. Он позволил решить многие вопросы проведения ГД, но не смог полностью предотвратить различные осложнения со стороны сосудистого доступа, среди которых наиболее частым и серьезным является повышенное тромбообразование.

Хорошо известны общие факторы риска тромбозов. К ним относятся пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, дефицит витамина В₆, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, злокачественные опухоли, повреждение/воспаление интимы сосудов, атеросклероз, хронические интоксикации и хронические воспалительные процессы [10, 12, 20, 21, 36, 39, 46]. Большинство этих факторов выявляются у пациентов терминальной ХПН. Кроме того, имеются специфические причины, способствующие тромбозу при лечении хроническим ГД: замедленный кровоток, высокое венозное давление, высокий уровень гематокрита, большой объем ультрафильтрации, переливания во время диализа компонентов крови, артериальная гипотония [3, 11]. У больных, находящихся на программном ГД, об-

наруживается более высокий уровень антител к антикардиолипину по сравнению с популяцией здоровых людей. Ряд авторов полагают, что увеличение уровня этих антител является фактором риска тромбозов. Однако S. Adler и соавт. [11] на своем материале доказывают, что антитела IgM к антикардиолипину ассоциируются с формированием стенозов сосудистого доступа, не связанных с усилением тромбогенности у пациентов на программном ГД. Еще одним обсуждаемым фактором риска повышенного тромбообразования является взаимосвязь между хламидийной инфекцией и окклюзией/тромбозом сосудистого доступа у пациентов на диализе вследствие гиперплазии эндотелия. Напротив в работе A.W. Zydlewski и соавт. [47] роль хламидийной инфекции в развитии тромбозов не подтверждена. Теория влияния хламидийной инфекции на тромбообразование имеет право на существование, поскольку ее участие в развитии атеросклероза подтверждена рядом исследований. Вероятно, существуют и иные, еще не открытые, причины гиперплазии эндотелия. В частности, предиктором повышенного тромбообразования может служить гипергомоцистеинемия, вызывающая дисфункцию и повреждение эндотелия [10, 36]. Больные, у которых имеется сочетание высокого уровня фибриногена и гомоцистеина, относятся к группе высокого риска развития тромбозов. В этой группе в 3 раза выше смертность от тромбо-эмбolicких осложнений [10]. Гипергомоцистеинемия является фактором риска атеросклероза и сердечно-сосудистых нарушений у больных, получающих диализное лечение [18, 24, 35, 38, 40].

Как специфические, так и общие факторы укладываются в описанную еще в 1910 году Р. Вирховым классическую триаду, в которой выделены следующие основные факторы тромбогенности: 1) патология стенок кровеносных сосудов, 2) нарушение тока крови и 3) изменение свойств крови. Таким образом, диализные пациенты относятся к группе повышенного риска развития тромбоэмбологических осложнений как по наличию общих факторов, так и дополнительных экзогенных факторов, присущих только данной группе больных [3].

Тем не менее литературные данные о состоянии системы гемостаза у больных при лечении методом хронического ГД немногочисленны и противоречивы. Дефекты гемостаза встречаются довольно часто и последовательно развиваются по мере прогрессирования ХПН вплоть до терминальной стадии. Принципиальная их причина – сама уремия. Свидетельство тому – обратное развитие данных нарушений при адекватной заместительной терапии [15].

Для больных с патологией почек характерна как гипо-, так и гиперкоагуляция. Н.А. Лопаткин, М.И. Неймарк и соавт. [5, 7] обращают внимание на разнонаправленность сдвигов в системе гемостаза. Они выявили, что у диализных больных на фоне усиления агрегационно-адгезивных свойств тромбоцитов, угнетения XII-калликреинзависимого фибринолиза и исходной гипокоагуляции развивается хронический ДВС-синдром. Фоновая гипокоагуляция затрудняет своевременную диагностику ДВС-синдрома. Наиболее чувствительным тестом коагуляционного сдвига является АЧТВ [1].

По мнению данных авторов, усиленное тромбообразование может происходить не только на фоне гиперкоагуляции, но и на фоне гипокоагуляции. Именно последнее состояние, по результатам их исследований, характерно для диализных пациентов. Объяснить наклонность к тромбообразованию при состоянии гипокоагуляции можно снижением уровня антитромбина III. Кроме того, большое значение имеет фактор Хагемана (фактор XII) – основной гуморальный механизм запуска свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем.

По данным Е.В. Шутова [9], при ГД под действием эластазы, в большом количестве выбрасываемой активирующими лейкоцитами, происходит непродуктивное истощение калликреин-кининовой системы при снижении уровня антитромбина III. Низкая активность калликреина при значительном потреблении (или разрушении) антитромбина III неизбежно ведет к повышенному тромбообразованию.

С другой стороны, в большинстве исследований показано, что для больных, страдающих ХПН, характерно состояние гиперкоагуляции [13, 14, 15, 23, 33]. Тенденция к гиперкоагуляции выявляется уже в додиализной стадии ХПН с текущим нефротическим синдромом за счет снижения антитромбина III, уровень которого коррелирует со степенью гипоальбуминемии [15, 19]. Основных причин развития гиперкоагуляции несколько. Во время проведения ГД вследствие массивного контакта крови с чужеродной поверхностью внутри экстракорпорального контура происходит активация свертывающей системы. Процесс начинается с импрегнации контактной поверхности плазменными белками с последующей агрегацией тромбоцитов и выбросом в систему тромбоксана A-2, активацией коагуляции и формированием фибринина [5, 7, 9]. Активация свертывающей системы сопровождается усилением фибринолиза и физиологической системы антикоагуляции. Однако интенсивная коагуляция крови часто приводит к истощению фибринолиза, а длительное применение гепарина во время процедуры диализа – к снижению антитромбина III [1, 2, 6, 7]. Дефекты фибринолиза у диализных пациентов происходят на уровне активации плазминогена. Угнетение фибринолиза может быть ответственно и за развитие тромботических осложнений и за прогрессирование атеросклероза [42].

В последние годы при описании нарушений гемостаза у пациентов, получающих ГД, все чаще используется термин «тромбофилия», объединяющий понятия «тромбоэмбологический синдром» и «гиперкоагуляция» [3]. Уремический синдром и непосредственно процедура ГД являются важнейшими причинами развития тромбофилии у пациентов данной группы помимо множества других факторов риска, присущих общей популяции. Поэтому профилактика тромбофилии должна стать важнейшей частью диализного процесса.

Существует определенная зависимость нарушений гемостаза от **вида диализного лечения**. Ряд исследований посвящены сравнению патологии гемостаза у больных на ГД и на перitoneальном диализе. Методы заместительной терапии сами по себе способны вызывать изменения в системе гемокоагуляции. При перitoneальном диализе отмечена высокая частота нарушений фибринолиза [15]. У пациентов данной группы более выражена гиперкоагуляция, чем у больных на ГД [33]. На перitoneальном диализе определяют более высокие концентрации тромбин-антитромбинового комплекса, фрагментов протромбина 1+2, угнетение фибринолиза (по комплексу плазмин-антиплазмин)

[13, 14, 17]. Причиной гиперкоагуляции и вторичного гиперфибринолиза на перitoneальном диализе могут быть нарушения липидного обмена, значительно более выраженные, чем на ГД [30]. При лечении ГД обнаруживаются более высокие концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 [33].

Тип сосудистого доступа для проведения ГД также играет определенную роль в развитии тромбозов. Так, в исследовании J.J. Sands и соавт. [44] показано, что тромбозы чаще бывают у диализных больных с сосудистыми протезами. Сравнивались две группы пациентов: с протезом и с артериовенозной fistулой. В обеих группах обнаружен высокий уровень антител анти-фактору V и анти-b2-гликопротеину. У больных с сосудистым протезом частота тромботических осложнений была достоверно выше. Авторы делают вывод, что причиной тромбозов был не повышенный уровень антител, а вид сосудистого доступа.

Наиболее часто в диализных центрах в качестве антикоагулянта во время процедуры ГД используется гепарин. Однако далеко не всегда он может достаточно полно и эффективно контролировать гиперкоагуляцию, что требует увеличения доз препарата, приводящих к росту числа побочных эффектов и осложнений. Многих этих недостатков лишены низкомолекулярные гепарины, получившие в настоящее время широкое распространение вследствие простоты их дозирования, эффективности применения малых доз и низкой частотой осложнений [3]. Последние годы появились исследования, посвященные применению варфарина вместо гепаринов у гемодиализных пациентов. Доказано, что использование варфарина уменьшает риск тромбозов, особенно при наличии состояния гиперкоагуляции [32, 43] без увеличения вероятности кровотечений [29].

Недостаточная удовлетворенность использованием гепаринов привела к попыткам применения цитрата в качестве антикоагулянта. В исследовании R. Hofbauer и соавт. [26] сравнивается эффективность гепарина, дельтапарина (низкомолекулярного гепарина) и цитрата в качестве антикоагулянтов при проведении ГД на полисульфоновых мембранах. Назначение цитрата сопровождалось меньшей активацией коагуляции, что способствовало улучшению биосовместимости при диализном лечении. Наихудшие же результаты были получены в группе больных, у которых ГД проводился на обычном гепарине.

У больных с уже имеющимися факторами риска тромбозов при выборе диализатора должно учитываться качество мембранны. Так, использование

полисульфоновых диализных мембран ассоциируется с более высоким уровнем протромбина по сравнению с мембранами из гемофана или целлюлозы. При контакте крови с полисульфоновыми мембранами происходит усиление выработки тромбина и увеличивается прокоагуляционная активность [14]. Применение полиакрилнитриловых диализных мембран сопровождается увеличением уровня комплекса тромбин-антитромбин (и, следовательно, усилием коагуляции), тогда как целлюлозные мембранны таким свойством не обладают [16]. В работе R.D. Frank и соавт. [25] приводятся данные о достоверно более высокой частоте тромботических осложнений при использовании мембранны AN69 по сравнению с купрофановой и/или полисульфоновой, что связано с усиленной выработкой фактора Хагемана при контакте крови пациента с мембранный AN69, приводящей к увеличению коагуляции и тромбообразованию при проведении процедуры ГД.

Также не решен вопрос относительно влияния эритропоэтина на систему гемостаза. По мнению А.П. Ильина и В.Ф. Богоявленского [3], использование эритропоэтина может сопровождаться тромбозами за счет усиления коагуляции и снижения фибринолитической активности. В работе B. Jaar и соавт. [28] показано, что в течение первых месяцев терапии эритропоэтином наблюдается снижение протеина S, являющегося физиологическим антикоагулянтом, что также может способствовать тромботическим осложнениям. Эти результаты подтверждены в работе S.V. Bertoli и соавт. [17]: претромботическое состояние при лечении программным ГД обусловлено снижением активности протеина S, вызванным применением эритропоэтина. Противоположные результаты получены P.M. Ambuhl и соавт. [14]. В его исследовании выявлена зависимость между недельной дозой эритропоэтина и состоянием системы гемостаза. Так, при средней недельной дозе эритропоэтина 7027 ± 1002 Ед выявлено снижение концентрации фрагментов протромбина и увеличение АЧТВ, тогда как малые дозы препарата приводили к гиперкоагуляции. В работе шведских ученых N. Clyne и соавт. [22] вообще не обнаружено влияния длительной терапии эритропоэтином (более 3 месяцев) на концентрацию факторов, указывающих на внутрисосудистое свертывание крови и активность физиологических антикоагулянтов, хотя констатировано значительное снижение уровня Д-димеров.

Различные нарушения в системе гемостаза приводят к тромбозам сосудистого доступа у больных, находящихся на хроническом диализном лечении, как сами по себе, так и через механизм быстрого

развития атеросклероза сосудов, в том числе использующихся для проведения сеансов ГД. Этот механизм обусловлен повышенным образованием повреждающих эндотелий субстанций (тромбомодулин, фактор Виллебранда, ингибитор тканевого фактора), а также нарушениями в периферической серотонинергической системе и угнетением фибринолиза [34, 42].

N.D. Vaziri и соавт. [45] выявили сходные нарушения в системе гемостаза у больных терминальной ХПН и кардиальной патологией (прежде всего ишемической болезнью сердца). В литературе, посвященной риску тромботических осложнений у пациентов нефротическим синдромом без ХПН, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, эссенциальной гипертензией, фатальными некоронарогенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, выделено понятие эндотелиальный стресс. Он ассоциируется со снижением индекса активности факторов XII и IX (даже при нормальной или повышенной их концентрации в крови) и увеличением концентрации фактора Виллебранда и фактора VII. Сходные изменения уровня вышеперечисленных факторов находят и уodialизных больных. Для пациентов с кардиальной патологией предикторами повышенного риска тромбозов являются высокие значения в крови Д-димеров, С-реактивного белка и фибриногена. Логично ожидать, что их концентрация у пациентов, получающих заместительное лечение программным ГД, также увеличена [10, 20, 37, 41, 45, 46].

Таким образом, имеется тесная взаимосвязь между претромботическим состоянием, сердечно-сосудистыми осложнениями и обеспечением эффективного сосудистого доступа, что в конечном итоге определяет адекватность и качество лечения хроническим ГД.

Важным представляется не констатация уже существующего тромбоза, а выявление маркеров претромботического состояния (снижение уровня протеинов C и S, увеличение Д-димеров, увеличение плазменного уровня тканевого фактора, увеличение концентрации комплекса тромбин-антитромбин, увеличение концентрации протромбиновых фрагментов F1+F2) [13, 27, 31, 33]. Именно обнаружение маркеров претромботического состояния с последующей коррекцией выявленных нарушений позволит значительно улучшить эффективность функционирования сосудистого доступа у больных на хроническом ГД.

В кратком обзоре мы не смогли остановиться на всех аспектах нарушения гемостаза у пациентов, находящихся на дialisном лечении. Как вид-

но из представленного материала, они достаточно разнообразны и разнонаправлены. Их дальнейшее изучение, с нашей точки зрения, позволит не только добиться обеспечения адекватного сосудистого доступа, но и за счет профилактики кардиальных и легочных тромбозов улучшить качество и длительность жизни больных с терминальной ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. – 528 с.
- Зубаиров Д.М. Тромбофиля // Казанский медицинский журнал. – 1996. – Т. 77. – № 1. – С. 1-5.
- Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Тромбофиля при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика и терапия. Пособие для врачей. Ульяновск-Казань: Корпорация технологий продвижения, 2001. – 33 с.
- Константинов Ю.В., Гуревич К.Я., Абдурахимов С.М. Оценка адекватности хронического гемодиализа. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: ТНЛ, 1999, 52 с.
- Лопаткин Н.А., Румянцев В.Б., Букаев Ю.Н., Голованов С.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при урологических заболеваниях // Урология и нефрология. – 1997. – № 3. – с. 3-8.
- Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М.: Медицина, 1970. – 304 с.
- Неймарк М.И. Нарушения гемокоагуляции и фибринолиза у больных хронической почечной недостаточностью в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции // Тер. архив. – 1984. – № 7. – с. 48-53.
- О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1999 году (Ежегодный отчет по данным Российского регистра) // Нефрология и дialis. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 204-224.
- Шутов Е.В. // Вопросы медицинской химии. – 1994. – № 1. – с. 32-35.
- Acevedo M., Pearce GL, Kottke-Marchant K., Sprecher DL Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22. – № 6. – P. 1042-1045.
- Adler S., Szczecz L., Qureshi A. et al. IgM anticardiolipin antibodies are associated with stenosis of vascular access in hemodialysis patients but do not predict thrombosis // Clin Nephrol. – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 428-434.
- Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // Br J Haematol. – 2002. – Vol. 116, № 1. – P. 173-177.
- Alwakeel J., Gader AM, Hurieb S. et al. Coagulation inhibitors and fibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis // Int Urol Nephrol. – 1996. – Vol. 28. – № 2. – P. 255-261.
- Ambühl PM, Wuthrich RP, Korte W. et al. Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation // Nephrol Dial Transplant. – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 2355-2364.
- Assouad M., Eknayan G. Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease? // Am J Nephrol. – 1998. – Vol. 18, № 3. – P. 175-178.
- Bartels PC, Schoorl M., Schoorl M. et al. Activation of coagulation during treatment with haemodialysis // Scand J Clin Lab Invest. – 2000. – Vol. 60, № 4. – P. 283-290.
- Bertoli SV, di Belgiojoso GB, Trezzi M. et al. Reduced blood levels of coagulation inhibitors in chronic hemodialysis compared with CAPD // Adv Perit Dial. – 1995. – Vol. 11. – P. 127-130.
- Billion S., Tribout B., Cadet E. et al. Hyperhomocysteinemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis

- patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B12 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 455-461.
19. Blavy G., Kouame C. Renal pathology in the Ivory Coast: exploration and functional act of antithrombin III // *Nephrologie.* – 1994. – Vol. 15. – № 6. – P. 387-389.
20. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F. et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 17. – P. 2019-2023.
21. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 36, № 2. – P. 405-411.
22. Clyne N., Lins LE, Egberg N. Long-term effects of erythropoietin treatment on the coagulation system during standardized hemodialysis // *Clin nephrol.* – 1995. – Vol. 43, № 4. – P. 260-267.
23. Coli L., Cianciolo G., Feliciangeli G. et al. Anticoagulation and platelet activation in hemodialysis: clinical results with PMMA // *Contrib Hephrol.* – 1999. – Vol. 125. – P. 111-119.
24. De Vecchi AF, Bamonti-Catena F., Finazzi S. et al. Homocysteine, vitamin B12, serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis patients // *Clin Nephrol.* – 2001. – Vol. 55, N 4. – P. 313-317.
25. Franc RD, Weber J., Dresbach H. et al. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60, № 5. – P. 1972-1981.
26. Hofbauer R., Moser D., Frass M. et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56, № 4. – P. 1578-1583.
27. Inoue A., Wada H., Takagi M. et al. Hemostatic abnormalities in patients with thrombotic complications on maintenance hemodialysis // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 100-103.
28. Jaar B., Denis A., Viron B. et al. Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation // *Am J Nephrol.* – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 399-405.
29. Kim SB, Lee SK, Park JS et al. Effects of fixed low-dose warfarin on hemostatic factors in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 343-347.
30. Kobayashi M., Yorioka N., Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephron.* – 1997. – Vol. 76, № 1. – P. 56-61.
31. Lai KN. Protein C, protein S and antithrombin III metabolism in dialysis patients // *Int J Artif Organs.* – 1993. – Vol. 16, № 1. – P. 4-6.
32. LeSar CJ, Merrick HW, Smith MR. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access // *J Am Coll Surg.* – 1999. – Vol. 189, № 1. – P. 73-79.
33. Malyszko J., Malyszko JS, Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis // *Perit Dial Int.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 158-165.
34. Malyszko JS, Malyszko J., Pawlak K. et al. Importance of serotonergic mechanism in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin // *Nephron.* – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 305-311.
35. Manns B., Hyndman E., Burgess E. et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyper-homocysteinemia // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 3. – P. 1103-1109.
36. Martinelli I., Bucciarelli P., Zighetti ML et al. Low risk of thrombosis in family members of patients with hyperhomocysteinaemia // *Br J Haematol.* – 2002. – Vol. 117, № 3. – P. 709-711.
37. Miozzari M., Wahl C. D-dimers in hemodialysis patients // *Nephron.* – 2001. – Vol. 88, № 3. – P. 278-279.
38. McGregor DO, Dellow WJ, Lever PM et al. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 6. – P. 2267-2272.
39. Nahlawi M., Seshadri N., Boparai N. et al. Usefulness of plasma vitamin B(6), B(12), folate, homocysteine, and creatinine in predicting outcomes in heart transplant recipients // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 89, № 7. – P. 834-837.
40. Nakamura T., Saioji K., Hiejima Y. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype, vitamin B12, and folate influence plasma homocysteine in hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, № 5. – P. 1032-1039.
41. Oda H., Ohno M., Ohashi H. Coagulation and fibrinolysis factors in dialysis patients with and without ischemic heart disease // *Adv Perit Dial.* – 2000. – Vol. 16. – P. 152-155.
42. Opatrný K. Hemostasis disorders in chronic renal failure // *Kidney Int Suppl.* – 1997. – Vol. 62. – P. S87-S89.
43. Sagedal S., Hartmann A., Sundstrom K. et al. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 987-993.
44. Sands JJ, Nudo SA, Moore KD, Ortel TL. Antibodies to prothrombin, factor V, and beta2-glycoprotein I and vascular access thrombosis // *ASAIO J.* – 2001. – Vol. 47, № 5. – P. 507-510.
45. Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J., Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis // *Am J Kidney Dis.* – 1994. – Vol. 23, № 6. – P. 828-835.
46. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 162, № 1. – P. 217-219.
47. Zytlewski AW, Stothard DR, Van Der Pol B. et al. Is there a role for Chlamydia pneumoniae in hemodialysis vascular access thrombosis? // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 1122-1125.

Поступила в редакцию 30.11.2002 г.