

УДК 616-06

## ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХСН НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИО-РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>Мирончук Н.Н., <sup>2</sup>Мирсаева Г.Х., <sup>2</sup>Фазлыев М.М.

<sup>1</sup>Филиал ООО «Клиника ЛМС», Уфа, e-mail: mironchuknn@gmail.com;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Проведен анализ взаимосвязи показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с ХСН. Материалы и методы В исследование было включено 112 человек, из них 30 были условно здоровы и составляли контрольную группу, а 82 человека имели ХСН различных функциональных классов на фоне постинфарктного кардиосклероза. Изучались следующие показатели: количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), относительная ширина распределения тромбоцитов (PDW), спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, концентрация плазменного фактора Виллебранда (VWF). Результаты Оценка взаимосвязи показателей первичного гемостаза и ФВ ЛЖ проводилась в 3 группах: у больных ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  ( $n = 24$ ), у больных с ФВ ЛЖ  $> 45\%$  ( $n = 58$ ) и в группе контроля ( $n = 30$ ). У больных ХСН имелись достоверные изменения показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в рамках референсных значений, выражающиеся в нарастании MPV и концентрации плазменного VWF, а также в снижении количества тромбоцитов в периферической крови по мере ухудшения систолической функции ЛЖ и увеличения функционального класса ХСН. Показатели агрегационной активности тромбоцитов и PDW в 3-х группах значимо не отличались друг от друга. Среди больных ХСН СКФ  $\leq 60$  мл/1,73 м<sup>2</sup> имели 26 чел., СКФ  $> 60$  мл/1,73 м<sup>2</sup> – 56 чел. Статистически значимых различий по всем исследуемым параметрам первичного гемостаза в зависимости уровня СКФ у больных ХСН выявлено не было. Однако наблюдалась отрицательная обратная связь СКФ с VWF ( $r = -0,258$ ,  $p = 0,0089$ ,  $n = 112$ ). Выводы: У больных с ХСН изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза увеличиваются по мере прогрессирования систолической дисфункции ЛЖ. Существование мягкой почечной дисфункции оказывает меньшее влияние на изучаемые показатели гемостаза у больных с ХСН. Определение плазменного VWF можно считать приоритетным в выборе маркеров сосудисто-тромбоцитарных нарушений у лиц с ХСН и мягкой почечной дисфункцией в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** ХСН, кардио-ренальный синдром, скорость клубочковой фильтрации, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, фактор Виллебранда

## FEATURES OF VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH CARDIO-RENAL SYNDROME

<sup>1</sup>Mironchuk N.N., <sup>2</sup>Mirsaeva G.K., <sup>2</sup>Fazlyev M.M.

<sup>1</sup>Branch of LLC «Clinic LMS», Ufa, e-mail: mironchuknn@gmail.com;

<sup>2</sup>SEI HPE «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The interaction analysis of vascular-platelet hemostasis parameters with left ventricular ejection fraction (LVEF) and glomerular filtration rate (GFR) was tested at chronic heart failure (CHF) patients. Material and methods: 112 people were included in the research, among them 30 people were conventional healthy and accrued the control group and 82 people had CHF of different functional classes against the background of postinfarction cardiosclerosis. Next indices were researched: platelet count, middle platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), spontaneous platelet aggregation and ADP-induced platelet aggregation, the concentration of plasma von Willebrand factor. Results: The score of interaction of primary hemostasis conditions and LFEF were observed in 3 patient groups: chronic heart failure with LVEF  $\leq 45\%$  patients ( $n = 24$ ), LVEF  $> 45\%$  patients ( $n = 58$ ) and the control group ( $n = 30$ ). CHF patients had valid changes of vascular-platelet hemostasis indices within the limits of reference values which were consisted in augmentation of MPV and the concentration of plasma von Willebrand factor, as well as decrease of platelet count in peripheric blood as far as the reduction of left ventricular systolic function and the augmentation of functional class of CHF. The indices of aggregation platelet activity and PDW in 3 patient groups had almost the same. Among CHF patients, 26 people had the GFR  $\leq 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup>, 56 patients' GFR was  $> 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup>. The statistically significant changes by any researching definition of primary hemostasis depending on the level of the GFR among the chronic heart failure patients weren't found. However, the negative feedback of the GFR with the concentration of plasma von Willebrand factor was observed ( $r = -0,258$ ,  $p = 0,0089$ ,  $n = 112$ ). General conclusion: The changes in the system of vascular-platelet hemostasis among the chronic heart failure patients are increasing according the progression of left ventricular systolic dysfunction. The existence of mild renal dysfunction has a less influence on studying hemostasis indices among CHF patients. The definition of the concentration of plasma von Willebrand factor can be mainly considered in the choice of vascular-platelet dysfunction markers of vascular-platelet disorder at CHF patients and mild renal dysfunction in routine clinical practice.

**Keywords:** CHF, cardio-renal syndrome, glomerular filtration rate, vascular-platelet hemostasis, von Willebrand factor

Гемостаз – процесс, позволяющий поддерживать целостность циркуляторного русла в случае повреждения сосуда. В нормальных условиях травма сосуда быстро

инициирует серию скоординированных событий, направленных на восстановление целостности сосудистой стенки. У пациентов с ХСН состояние гемостаза оценива-

ется как претромботическое [1], чему способствуют замедление скорости кровотока, повышение тромбогенного потенциала сосудов и активация тромбоцитов [9].

В настоящее время ХСН рассматривают как системную патологию, органами-мишенями которой являются сердце, головной мозг, почки, тонкий кишечник [2]. Кардио-ренальным взаимоотношениям в патогенезе ХСН отводится особая роль. Доказательством этому служит введение в клиническую практику понятия кардио-ренального синдрома [12].

Нарушения в системе первичного гемостаза у больных с ХСН подробно изучены. Однако особенности сосудисто-тромбоцитарного звена свертывающей системы у больных с почечной дисфункцией на фоне ХСН требуют уточнения. В литературе имеется крайне мало сообщений об исследованиях системы гемостаза на фоне хронического кардио-ренального синдрома.

**Целью работы** было изучение особенностей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ХСН, возникшей на фоне постинфарктного кардиосклероза, в контексте с гемодинамическими показателями и маркерами почечной дисфункции.

#### **Материалы и методы исследования**

В одномоментное обсервационное исследование было включено 82 пациента с ХСН различных функциональных классов (ФК) на фоне постинфарктного кардиосклероза с ИБС, проходивших стационарное лечение в 1 и 2 терапевтических отделениях МБУЗ ГКБ № 5 г. Уфы в 2010–2012 гг., и 30 условно здоровых лиц. Диагноз ХСН и ее ФК устанавливался согласно с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности [3]. Критериями исключения из исследования являлись первичная патология почек и мочевыводящих путей, острый коронарный синдром за 2 последних месяца перед обследованием, эндокринная, аутоиммунная, онкологическая патология, воспалительные заболевания в стадии обострения, возраст старше 75 лет и прием антикоагулянтов.

У всех участников исследования выполнялась ЭХО-КГ с определением фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по Тейхольцу, определялся уровень креатинина сыворотки крови (фотометрическо-колориметрическим методом оценки кинетики реакции с пикриновой кислотой по Jaffe), по сокращенной формуле MDRD рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Помимо этого исследовались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), относительную ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW) определяли на гематологическом анализаторе «Cobasmicros». Спонтанную и индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов изучали с помощью агрегометра «Биола» – 230–21 по Габбасову (1989 г.). Исследование уровня фактора Виллебранда (VWF) проводилось набором фирмы «DadeBehring».

Статистическая обработка производилась с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) методами непараметрической статистики. Данные описательной статистики представлены медианой и интерквартильным размахом, который указан в скобках. Оценка межгрупповых значений в двух независимых группах выполнена с помощью критерия Манна-Уитни, при сравнении нескольких независимых групп применялся метод Краскелла–Уоллиса. Сила и направленность корреляции различных показателей исследовалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Основные характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Сравнительные характеристики показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза больных с ХСН и контрольной группы в зависимости от ФВ ЛЖ отображены в табл. 2. При анализе результатов заметны различия между исследуемыми группами по ряду параметров (количество тромбоцитов, MPV, VWF).

Проводя дальнейшее парное сравнение этих показателей в исследуемых группах тестом Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони (уровень статистической значимости  $p < 0,017$ ), выявлены статистически значимые различия показателей у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и с ФВ ЛЖ  $> 45\%$  по среднему объему тромбоцитов ( $p = 0,000053$ ); у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и лиц контрольной группы – по количеству тромбоцитов ( $p = 0,0068$ ), среднему объему тромбоцитов ( $p = 0,000055$ ), уровню VWF ( $p = 0,00031$ ); у пациентов с ФВ ЛЖ  $> 45\%$  и лиц контрольной группы – по количеству тромбоцитов ( $p = 0,0016$ ) и уровню VWF ( $0,012$ ).

Таким образом, снижение фракции выброса ЛЖ и нарастание класса тяжести ХСН закономерно приводит к активации системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Это проявляется постепенным снижением количества тромбоцитов в периферической крови и увеличением их среднего объема. Данный факт косвенно свидетельствует о повышенном расходе тромбоцитов, стимуляции тромбоцитопоза и наличии хронического ДВС-синдрома. Причиной возрастания MPV у больных ХСН считается повышенный уровень различных цитокинов и факторов роста тромбоцитов, способных оказывать влияние на мегакариоцитопоз [15].

Нарастание VWF по мере прогрессирования ХСН указывает на повреждение эндотелия, снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки и активацию тромбоцитов. Доказан постоянно повышенный уровень VWF у больных с ХСН [7, 9], у пациентов с аневризмами левого

желудочка [8]. Однако разницы концентрации плазменного VWF у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией в клинических и эпидемиологических исследованиях не выявлено [10].

**Таблица 1**

Клиническая и лабораторная характеристика исследуемых

Показатели	Больные с ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 45% (n = 24)	Больные с ХСН с ФВ ЛЖ > 45% (n = 58)	Контрольная группа, (n = 30)
Возраст, лет	68 [60,5–74]	59,5 [54–67]	52 [48–55]
Пол, м:ж (абс.)	23:1	48:10	23:7
Хроническая фибрилляция предсердий, чел.	8	2	0
ФК ХСН (абс. (%))			
I	2 (8,4%)	14(24,2%)	0
II	6 (25%)	35 (60,3%)	0
III	11 (45,8%)	9 (15,5%)	0
IV	5 (20,8%)	0 (0%)	0
Лечение препаратами ацетилсалициловой кислоты, чел.(абс. (%))	13 (54,2%)	42 (72,4%)	0
ФВ ЛЖ, %	41,5 [40–44]	55 [50–62]	62 [59–64]
Гемоглобин, г/л	132,0 [112,0–148,0]	135,0 [126,0–149,0]	142,5 [136,0–153,0]
СКФ, мл/мин 1,73 м <sup>2</sup>	64,00 [56,80–76,70]	66,15 [60,00–76,30]	74,0 [68,0–81,0]
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	105,7 [95,4–120,0]	100,0 [90,0–111,2]	88,75 [82,6–96,3]

**Таблица 2**

Сравнительные характеристики параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ХСН и лиц контрольной группы

Показатели	Больные ХСН		Контрольная группа, (n = 30)	p*
	с ФВ ЛЖ ≤ 45%, (n = 24)	с ФВ ЛЖ > 45%, (n = 58)		
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> в 1 л	213,0 [169–262]	215 [185–263]	273,5 [217–304]	0,0031
MPV, fl	9,8 [9,35–10,75]	8,8 [8,4–9,6]	8,95 [7,8–9,3]	0,0001
PDW, %	15,4 [13,8–18,4]	15,8 [14,7–16,6]	15,1 [14,3–16,5]	0,4529
Агрегация тромбоцитов спонтанная, %	0,95 [0,8–1,6]	1 [0,8–1,33]	1 [0,8–1,3]	0,9662
Агрегация тромбоцитов индуцированная АДФ, %	57,5 [53–63]	53,5 [45–61]	63 [47–70]	0,0712
VWF, %	102 [96–120]	98 [82–112]	90,5 [78–96]	0,0023

Примечание. \* уровень статистической значимости p < 0,05.

Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов существенно не отличались друг от друга во всех исследуемых группах (p = 0,9662). При анализе показателей индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов (p = 0,0712) различия между группами также были статистически незначимыми. Максимальные значения показателей зарегистрированы у лиц контрольной группы. У больных с ФВ ЛЖ > 45% результаты оказались самыми низкими. Промежуточное положение заняли больные с ФВ ЛЖ ≤ 45%. Не исключено, что полученный результат являлся следствием влияния препаратов ацетилсалициловой

кислоты на агрегационную способность тромбоцитов. Большинство пациентов с ХСН в исследуемых группах систематически принимало препараты аспирина в дозировке от 50 до 125 мг/сут (среди лиц с ФВ ЛЖ ≤ 45% таких было 15 человек (62,5% группы) и среди лиц с ФВ ЛЖ > 45% – 41 человек (70,7% группы), а исследуемые контрольной группы не пользовались какими-либо антиагрегантными средствами. Уменьшение агрегационной способности тромбоцитов на фоне приема 125 мг/сут ацетилсалициловой кислоты у больных ХСН подтверждается результатами исследования Реброва А.П. с соавт. [4].

Корреляционный анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза обнаружил отрицательные связи количества тромбоцитов с возрастом ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,0004$ ), с функциональным классом ХСН ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,003$ ) и средним объемом тромбоцитов ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,00002$ ), взаимосвязи с ФВ ЛЖ выявлено не было. Средний объем тромбоцитов прямо коррелировал с возрастом ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,009$ ), уровнем VWF ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,001$ ) и обратно коррелировал с ФВ ЛЖ ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,002$ ). VWF имел прямую связь умеренной силы с возрастом исследуемых ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,002$ ), слабую обратную связь с ФВ ЛЖ ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,05$ ). Корреляции исследуемых показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с половой принадлежностью, индексом массы тела выявлено не было. Изучение взаимосвязей агрегации тромбоцитов с другими факторами проводилось у больных, не получавших препараты ацетилсалициловой кислоты ( $n = 45$ ). Между спонтанной агрегацией тромбоцитов имелись умеренные положительные связи с классом тяжести ХСН по NYHA ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,0099$ ), индуцированной агрегацией тромбоцитов ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,0076$ ), уровнем VWF ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,027$ ), индексом массы тела ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,0027$ ) и отрицательная корреляция средней силы с ФВ ЛЖ ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,006$ ). Зависимости между спонтанной агрегацией тромбоцитов и воз-

растом, полом, количеством тромбоцитов, MPV и PDW не прослеживалось.

Исследований, касающихся особенностей системы гемостаза на фоне мягкой и умеренной почечной дисфункции, крайне мало. Имеются сведения о протромботическом статусе у больных с ранними стадиями ХБП [5]. В большинстве же исследований речь идет об особенностях системы свертывания крови у больных с терминальными стадиями почечной недостаточности на фоне тяжелой соматической патологии. Так, у больных с хронической почечной недостаточностью сообщалось о существовании эндотелиальной дисфункции и повышении уровня VWF [11], причем более выраженным почечным нарушениям соответствовали более высокие концентрации VWF в плазме [6]. У лиц с диабетической нефропатией была обнаружена отрицательная корреляция MPV с СКФ и положительная корреляция с сывороточным креатинином и протеинурией [14].

Для уточнения влияния почечной дисфункции на первичный гемостаз у больных с ХСН был проведен анализ изучаемых показателей в зависимости от СКФ. Больные ХСН были разделены на 2 группы: 1-я – с СКФ  $\leq 60$  мл/1,73 м<sup>2</sup> ( $n = 26$ ), 2-я – с СКФ  $> 60$  мл/1,73 м<sup>2</sup> ( $n = 56$ ). Больные из 1-й группы были старше по возрасту и имели более высокие ФК ХСН, нежели больные из 2-й группы. Полученные аналитические данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Клиническая характеристика и показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в зависимости от СКФ

Показатели	Исследуемые больные		$p^*$
	I группа с СКФ $\leq 60$ мл/1,73 м <sup>2</sup> , ( $n = 26$ )	II группа с СКФ $> 60$ мл/1,73 м <sup>2</sup> , ( $n = 56$ )	
СКФ, мл/1,73 м <sup>2</sup>	51,5 [47,0–58,2]	72,0 [65,0–79,7]	0,779
Возраст, лет	70,5 [67,0–75,0]	58,0 [53,0–63,5]	0,000003
Пол, м:ж	18:8	53:3	-
ФК ХСН (абс. (%))			
I	3 (11,5%)	13 (23,2%)	
II	12 (46,2%)	29 (51,7%)	
III	9 (34,6%)	11 (19,6%)	
IV	2 (7,7%)	3 (5,4%)	
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ в 1 л	217 [168–247]	214 [185–265]	0,655
MPV, фл.	9,5 [8,7–10,5]	9,2 [8,6–9,7]	0,154
PDW, %	15,95 [15,2–17,8]	15,5 [14,5–16,6]	0,139
Агрегация тромбоцитов спонтанная, %	1,1 [0,90–1,63]	0,9 [0,80–1,31]	0,229
Агрегация тромбоцитов индуцированная АДФ, %	58 [51–65]	54 [45–61]	0,849
Фактор Виллебранда, %	96 [96–112]	98 [82–114]	0,779

Примечание. \* уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

В ходе проведенного анализа статистически значимой разницы всех исследуемых гемостазиологических показателей между 1 и 2 группами выявлено не было, значение  $p$ , рассчитанное тестом Манна–Уитни, во всех случаях превышало 0,05. Корреляционный анализ позволил обнаружить наличие отрицательной обратной связи между СКФ и VWF ( $n = 112$ ,  $r = -0,258$ ,  $p = 0,0089$ ), с остальными исследуемыми параметрами первичного гемостаза взаимосвязи СКФ установлено не было.

Полученные данные об обратной связи между СКФ и уровнем VWF у больных с мягкой и умеренной почечной дисфункцией без сопутствующего сахарного диабета совпадают с выводами Thijs [13].

### Выводы

Таким образом, у больных с ХСН имеются достоверные изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся повышением функциональной активности тромбоцитов, повреждением эндотелия сосудов и повышением тромбогенного потенциала крови, которые увеличиваются по мере прогрессирования ХСН и возрастания систолической дисфункции сердца. Взаимосвязь снижения функции почек у исследуемых больных с ХСН и изменений в системе первичного гемостаза столь очевидна. Здесь не наблюдается изменений количественных и качественных характеристик тромбоцитов, которые принято исследовать в рутинной клинической практике у больных с ХСН. Возможно, это обусловлено наличием в выборке пациентов только с ранними стадиями ХБП. Тем не менее отрицательная корреляционная связь между уровнем плазменного VWF и СКФ указывает на более выраженную эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитов у больных с хроническим кардио-ренальным синдромом, чем без него. Поэтому определение плазменного VWF можно считать приоритетным в выборе маркеров сосудисто-тромбоцитарных нарушений у лиц с ХСН и мягкой почечной дисфункцией.

### Список литературы

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. Претромботические состояния. Тромбоз и его профилактика. – М.: Зеркало-М, 1999. – 297 с.
2. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1 (17). – С. 9–11.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 3–62.

4. Изменение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне антиагрегантной терапии / А.П. Ребров, В.Ф. Киричук, С.И. Россосанская и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 4. – С. 38–43.

5. Jalal D.I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – № 36(1). – P. 34–40.

6. Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y. et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment n Birmingham (CRIB) study // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – № 43(2). – P. 244–253.

7. Lip G.Y., Gibbs C.R., Blann A.D. et al. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy // Circulation. – 2001. – № 103(13). – P. 1746–1751.

8. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J., et al. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms // Am. J. Cardiol. – 1995. – № 76. – P. 453–458.

9. Lip G.Y.H., Ponikowski P., Andreotti F., et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – № 14(7). – P. 681–695.

10. Lip G.Y.H., Zarifis J. Diastolic dysfunction: a review // Eur. J. Intern. Med. – 1995. – № 6. – P. 145–154.

11. Malyszko J., Malyszko J.S., Myliwiec M. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis // Kidney Blood Press. Res. – 2004. – № 27(2). – P. 71–77.

12. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // Eur. Heart J. – 2010. – № 31(6). – P. 703–711.

13. Thijs A., Nanayakkara P.W., Ter Wee P.M., et al. Mild-to-moderate renal impairment is associated with platelet activation: a cross-sectional study // Clin. Nephrol. – 2008. – № 70 (4). – P. 325–331.

14. Turgutalp K., Ozhan O., Akbay E., et al. Mean Platelet Volume and Related Factors in Patients at Different Stages of Diabetic Nephropathy: A Preliminary Study // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2012. Aug 21. – DOI: 10.1177/1076029612456734.

15. Vizioli L., Muscari S., Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – № 63(10). – P. 1509–1515.

### References

1. Baluda V.P., Baluda M.V., Goldberg A.P. *Претромботические состояния. Тромбоз и его профилактика* [Conditions with high risk of thrombosis. Thrombosis and its prevention]. Moscow, Zerkalo-M, 1999. 297 p.
2. Belenkov Yu.N. *Serdechnaya nedostatochnost* Heart Failure, 2003, vol. 4, no. 1 (17), pp. 9–11.
3. *Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi serdechno inedostatochnosti (tretyiperesmotr)* [National guidelines from All-Russian Scientific Society of Cardiology and Society of Heart Failure for diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision)]. *Serdechnaya nedostatochnost* HeartFailure, 2010, vol. 11, no. 1 (57), p. 3–62.
4. Rebrov A.P., Kirichuk V.F., Rossoshanskaya S.I. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* – Regional blood circulation and microcirculation, 2005, no. 4, p. 38–43.

5. Jalal D.I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010, no. 36(1), p. 34–40.
6. Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y. et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment n Birmingham (CRIB) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, no. 43(2), p. 244–253.
7. Lip G.Y., Gibbs C.R., Blann A.D. et al. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation.* 2001, no. 103(13), pp. 1746–1751.
8. Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J., et al. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 1995, no. 76, pp. 453–458.
9. Lip G.Y.H., Ponikowski P., Andreotti F., et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur. J. Heart. Fail.* 2012, no. 14(7), pp. 681–695.
10. Lip G.Y.H., Zarifis J. Diastolic dysfunction: a review. *Eur. J. Intern. Med.* 1995, no. 6, pp. 145–154.
11. Malyszko J., Malyszko J.S., Myliwiec M. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press. Res.* 2004, no. 27(2), pp. 71–77.
12. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010, no. 31(6), pp. 703–711.
13. Thijs A., Nanayakkara P.W., Ter Wee P.M., et al. Mild-to-moderate renal impairment is associated with platelet activation: a cross-sectional study. *Clin. Nephrol.* 2008, no. 70(4), pp. 325–331.
14. Turgutalp K., Ozhan O., Akbay E., et al. Mean Platelet Volume and Related Factors in Patients at Different Stages of Diabetic Nephropathy: A Preliminary Study. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2012, Aug 21 [Epub ahead of print] DOI: 10.1177/1076029612456734.
15. Vizioli L., Muscari S., Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, no. 63(10), pp. 1509–1515.

---

**Рецензенты:**

Низамова Э.И., д.м.н., профессор кафедры физического воспитания Башкирской академии государственной службы и управления, г. Уфа;

Сыртланова Э.Р., д.м.н., главный врач МБУЗ «Поликлиника № 33», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 11.04.2013.