

## ОБЗОР

**РОЛЬ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ОЧАГОВ ГНОЙНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ**

А.П. Момот, Я.Н. Шойхет

*Алтайский филиал ГУ Гематологического научного центра РАМН,  
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия***ROLE OF HAEMOSTATIC AND INFLAMMATORY REACTIONS FOR FORMATION OF PURULENT DESTRUCTION FOCUSES IN ORGANS AND TISSUES**

A.P. Momot, Ya.N. Shoykhet

*Altai Branch of Hematological Research Center RAMS, Altai State Medical University, Barnaul, Russia*

В настоящее время определено, что синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) является непременным спутником многих критических и летальных состояний, к числу которых относят тяжелые инфекционные поражения органов и тканей, сепсис, политравму и травматические операции, острые отравления и гемолитические кризы, антенатальную гибель плода и эмболию околоплодными водами в родах — доступны описания более 150 клинических ситуаций, закономерно сопровождающихся развитием этой сложной и опасной для жизни больного патофизиологической реакции [2, 5, 15]. Легальность при инфекционно-септическом ДВС-синдроме зависит от своевременности диагностики, адекватности и эффективности этиотропной и патогенетической терапии этого синдрома, выраженности органной (полиорганной) дисфункции и остается до последнего времени весьма высокой — по данным разных авторов от 12% до 60% [4, 25].

Вместе с тем, есть основания полагать, что в дебюте своего развития внутрисосудистое свертывание крови являет собой один из наиболее важных, приобретенных в процессе филогенеза, механизмов стабилизации гомеостаза при взаимодействии с внешней средой. Весьма вероятно, что с помощью данного механизма достигается возможность изоляции инфекционно-патологического очага и поврежденных тканей от тканей функциональных и жизнеспособных, реализуется генетически

заложенная задача сохранения постоянства внутренней среды и жизнеспособности индивида.

Проблемы инфекционной патологии, развития острого гнойного процесса в паренхиматозных органах хорошо изучены с позиций бактериальной инвазии и чувствительности возбудителей инфекции к антибиотикам. При этом роль системы гемостаза, объединяющей тромбоцитарное, коагуляционное, антикоагулянтное и фибринолитическое звенья, как физиологический фактор защиты при инфекционных поражениях органов и тканей, учтена совершенно недостаточно. В современной литературе акценты делаются преимущественно на иммунологических механизмах отражения внешней агрессии [18]. Тем не менее, будет ошибкой учитывать свертывание крови и воспаление как два независимых процесса, поскольку имеется ряд общих звеньев, которые делают их частью единой системы защитного ответа на проникновение в организм бактерий и вирусов. Эндотелий обеспечивает первое связующее звено, так как поврежденный монослой этих клеток при воспалении выполняет роль поверхности, на которой развертывается картина коагуляции и воспаления. В процессе развития воспалительной реакции цитокины модулируют систему свертывания, уменьшая экспрессию тромбомодулина и активацию протеина C, и параллельно способствуют генерации и выбросу в кровотоки тканевого фактора (ТФ), нарушая баланс между прокоагулянтной и антикоагулянтной составляющими системы гемостаза. В то же время в месте повреждения активируются тромбо-

циту, выделяя ряд медиаторов, действие которых направлено на сохранение целостности гемоваскулярного барьера. Тромбин, образующийся на месте экспрессии тканевого фактора, важен для гемостаза (трансформации фибриногена в фибрин, активации тромбоцитов и фактора XIII, протеина С и др.), но в то же время он стимулирует ряд таких клеточных функций, как хемотаксис и митогенез, ответственных за распространение повреждения и репаративные процессы в тканях. Только баланс между биологически активными веществами с противоположной направленностью определяет, по какому пути пойдут процессы компенсации утраченных функций, а затем и восстановления или репарации. Так, достаточная активность плазменных ингибиторов протеиназ ( $\alpha_2$ -макрोगлобулина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и антихимотрипсина,  $C_1$ -ингибитора) в тканях защищает каркас стромы органа от протеолиза лейкоцитарными протеиназами, что сводит к минимуму вероятность гнойного воспаления. Не менее значим в этом процессе и потенциал физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, активированного протеина С, ингибитора

тканевого пути свертывания) и в целом процессы балансировки в реализации эффектов гемостатических реакций, основы и последовательность которых были значительно пересмотрены в последнее десятилетие (рис. 1).

Ниже приведены основные узлы равновесия системы гемокоагуляции.

- 1) агрегация  $\leftrightarrow$  дезагрегация тромбоцитов, связанное с этим взаимоотношение эффектов тромбоксан — простациклин (продуктов метаболизма арахидоновой кислоты) в обеспечении функции тромбоцитов;
- 2) потребление  $\leftrightarrow$  перераспределение тромбоцитов в сосудистых регионах  $\leftrightarrow$  тромбоцитопоз;
- 3) потребление  $\leftrightarrow$  синтез фибриногена;
- 4) тканевой фактор (TF)  $\leftrightarrow$  ингибитор пути тканевого фактора (TFPI);
- 5) гепарин  $\leftrightarrow$  антигепариновый фактор тромбоцитов (PF 4);
- 6) тромбин (фактор IIa) и его антагонизм (через образование коагуляционно неактивных комплексов) с антитромбином III, фибрином

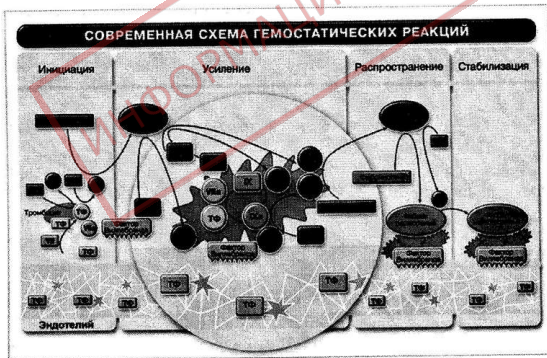


Рис. 1. Современная схема гемостатических реакций. Обозначения: ТФ — тканевой фактор; II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII — факторы свертывания крови, то же с приставкой «а» — активированные факторы свертывания крови.

- (адсорбция), тромбомодулином в комплексе с протеином С;
- 7) факторы IIa, Xa, IXa и XIa ↔ антитромбин III (в т.ч. в комплексе с гепарином);
  - 8) факторы Va и VIIIa ↔ активированный протеин С;
  - 9) низкая или излишне высокая стабилизация фибрина фактором XIIIa;
  - 10) фибрин ↔ плазмин, лейкоцитарные протеазы;
  - 11) тканевой активатор плазминогена (ТРА) ↔ ингибитор активатора плазминогена I типа;
  - 12) урокиназа ↔ ингибитор активатора плазминогена II типа;
  - 13) плазмин ↔  $\alpha_2$ -антиплазмин.

Можно отметить разнообразие точек «перегиба», от которых зависит успех и надежность или, наоборот, низкая эффективность тромбоцитарно-фибринового блока, впрочем это связано со сложностью рассматриваемой системы.

Прежде чем более подробно остановиться на связи гемостатических и воспалительных реакций, напомним читателю, что согласно современным представлениям, к ведущим механизмам развития ДВС-синдрома при сепсисе и эндотоксемии

(при отсутствии терапии или низкой ее эффективности) относятся следующие процессы, отражающие сверхпороговое нарушение физиологического баланса клеточных и протеолитических систем (рис. 2) [15, 23]:

- ♦ начальная активация гемокоагуляционного каскада (прежде всего за счет активации фактора VII) и тромбоцитов эндогенными факторами — тканевым фактором (тромбопластином), лейкоцитарными протеиназами, продуктами распада тканей;
- ♦ персистирующая тромбинемия и первоначальная активация фибринолиза;
- ♦ истощение физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С);
- ♦ образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (легкие, почки, мозг, надпочечники, печень, желудок и кишечник) с развитием в них дистрофических и деструктивных нарушений;
- ♦ активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции, доминирование экспрессии эндотелием кровеносных сосудов ингибиторов активации плазминогена

### Эндотоксин/Продукты бактериального распада/Цитокины

Моноциты, нейтрофилы.  
Эндотелий.

Тканевой фактор —  
обуславливает  
тромбинемию

Депрессия  
физиологических  
антикоагулянтов  
(AT III, APC)

Эндотелиальный  
PAI-1 ингибирует  
ТРА, истощение  
плазминогена

Образование фибрина

Блок фибринолиза

Отложение тромбоцитарно-  
фибриновых депозитов  
(блокада микроциркуляции)

Рис. 2. Условные механизмы развития ДВС-синдрома при сепсисе и эндотоксемии. Обозначения: AT III — антитромбин III, APC — активированный протеин С, ТРА — тканевой активатор плазминогена, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена I типа [24].

(PAI-1) по сравнению с выбросом его активатора (tPA);

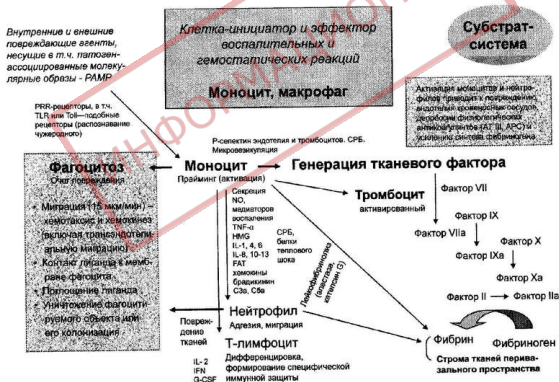
♦ потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и -патия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);

♦ вторичная тяжелая эндогенная интоксикация с прогрессирующей полиорганной недостаточностью (синдром системной воспалительной реакции — SIRS-синдром).

Возможно важную роль в паритете реакций, ответственных за сохранение гомеостаза и процессов инициации локального и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, играют и так называемые микровезикулы — мембранные фрагменты, отделяемые при активации и апоптозе клеток и обладающие прокоагулянтной активностью. Способность образовывать эти ча-

сти присуща преимущественно тромбоцитам, эндотелиоцитам и моноцитам — классическим клеткам-мишеням и эффекторам при вирусной и бактериальной инвазии (рис. 3, 4, 5). В условиях нормы наружные клеточные мембраны ареактивны, однако они приобретают свойства прокоагулянта в результате модификации структуры самой мембраны, тем самым способствуя распространению прокоагулянтной поверхности внутри кровеносных сосудов [1, 27].

Перестройка мембраны происходит следующим образом. Первоначально молекулы отрицательно заряженных фосфолипидов — фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина — обращены во внутреннюю поверхность мембраны, а центральный — фосфатидилхолин — обращен на наружную. При модификации, в результате трансмембранного перемещения («флип-флоп» феномен), головки отрицательно заряженных фосфолипидов выходят на внешнюю поверх-



**Рис. 3.** Моноциты и тканевые макрофаги в инициации воспалительных и гемостатических механизмов защиты при тканевой деструкции. Обозначения **NO** — оксид азота, **TNF-α** — тумор-некротический фактор, **HMG** — белки высокой подвижности, **IL** — интерлейкин, **FAT** фактор, активирующий тромбоциты, **C3a** и **C5a** — компоненты комплекса, **IFN** — интерферон, **G-CSF** — колонии стимулирующий фактор гранулоцитов, **СРБ** — С-реактивный белок, **APC** — активированный протеин С.

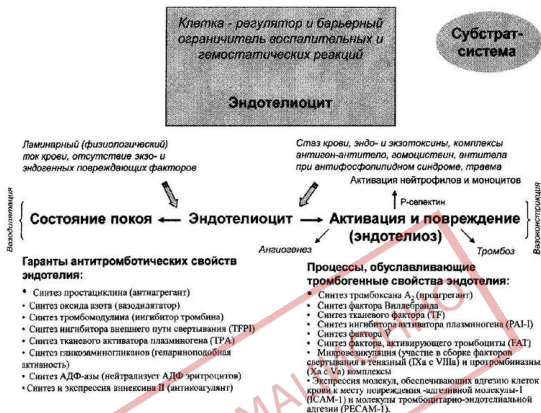


Рис. 4. Место эндотелиальных клеток в обеспечении гемостатических и воспалительных реакций

ность фосфолипидного слоя мембраны. В итоге такого трансформирования участки мембраны (эпитопы) и приобретают указанные свойства [21]. В соответствии с данными, полученными проф. Д.М. Зубаировым и соавт., фрагменты клеточных мембран, образующиеся при экзоцитозе, некрозе и апоптозе, свободно циркулируют в крови и непосредственно участвуют в сборке факторов свертывания в теназный (IXa с VIIIa) и протромбиназный (Xa с Va) комплексы [8–11]. Удаление микровезикул, имеющих размеры от 0,5 до 3 мкм, из плазмы крови *in vitro* методами ультрацентрифугирования или микрофльтрации приводит к выраженной гипокоагуляции, а их избыток сопровождается гиперкоагуляционным сдвигом. Процесс везикуляции *in vivo* запускается локально и кратковременно при низком пороге быстро исчезающего раздражителя и диссеминировано — при мощном по силе и длительно действующем факторе (например,

при эндотоксемии). В целом, высокий уровень микровезикул, по данным исследователей, может рассматриваться в качестве адаптивных изменений в ответ на воздействие внешних и внутренних факторов при различных видах патологии. Исходя из концепции гомеостаза, уровень этих субклеточных образований, вероятно, отражает баланс между пролиферацией, активацией и гибелью клетки. Сдвиг в одном из этих направлений ведет к патологическим нарушениям с существенными изменениями в составе микровезикул, зависящими от природы стимула, а дополнительно образующиеся частицы вызывают усиление ответа в клетках мишенях (тромбоцитах, эндотелии кровеносных сосудов).

Функционирование системы гемостаза включено в эффективное кровоснабжение тканей, предупреждение кровопотерь и тромбозов, ишемий и инфарктов органов, защиту от диссеминации бактерий и токсинов, и как всякая откры-



**Рис. 5.** Место тромбоцитов в обеспечении гемостатических и воспалительных реакций. Обозначения: **FAT** — фактор, активирующий тромбоциты, **TF** — тканевый фактор, **АДФ** — аденозиндифосфат.

тая система в организме, использует различные сценарии развития событий при воздействии различных по выраженности стимулов. Экстремальное воздействие (под влиянием эндогенных и экзогенных факторов) инициирует ряд общепатологических реакций на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, приводя в конечном итоге к блокаде микроциркуляции местной или системной, в зависимости от силы повреждающего агента и соотношения сил, ответа (рис. 6). Блокада микроциркуляции должна рассматриваться как основной компонент важнейших общепатологических процессов в организме, включая воспаление, деструкцию тканей (некрозы, гангрены), сепсис, диссеминацию злокачественных опухолей (формирование ракового эмбола, аппликация его в отдаленном участке тела). Такая окклюзия, усугубленная микротромбозами, сопровождается усилением артерио-венозного сброса, приводящего к развитию гиперкинетического или гиподинамического типа кровообращения со снижением доставки кислорода, ише-

мизацией паренхиматозных органов, а также других тканей, с вовлечением в процесс почек, печени, легких и других жизненно важных органов, т.е. с формированием полиорганной недостаточности.

Особое место в ранней, генетически детерминированной защите тканей от инфекции (в распознавании и элиминации микробных тел) и инициации реакций гемостаза принадлежит моноцитам, а в паренхиме органов — тканевым макрофагам (рис. 3). Эти клетки могут рассматриваться как универсальное пусковое на уровне клетки и связующее звено воспалительных и гемостатических реакций в крови и тканях. Они, как и тромбоциты при ранении сосуда, первыми реагируют на чужеродное (грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы, простейшие) посредством собственных PRR-рецепторов, чувствительных к так называемым патоген-ассоциированным молекулярным образам (PAMP), свойственным подавляющему большинству природных патогенов [25].

Клеточный компонент реакции иммунной системы обусловлен активацией, помимо моноцитов и макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов и проявляется адгезией, хемотаксисом и хемотаксисом этих клеток. В реализации лейкоцитарных механизмов защиты от патогенов немалое значение имеет баланс медиаторов, высвобождающихся из моноцитов и ряда других клеток средств межклеточной сигнализации в месте повреждения или системно-провоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкины 1, 6, 8, 12, фактор, активирующий тромбоциты — FАТ, тумор-некротический фактор- $\alpha$  — TNF- $\alpha$ , белков высокой подвижности и фактор подавления макрофагов) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 4, 10, 11, 13, IRA, тканевой фактор роста и простагландин или PG I<sub>2</sub>), которые, наряду с участием в процессе нейтрализации чужеродного агента способны повышать сосудистую проницаемость и повреждать собственные ткани.

Между кровью и тканевой жидкостью происходит постоянный обмен веществ и транспорт воды, несущей растворенные в ней продукты обмена, гормоны, газы, биологически активные соединения. Следовательно, внутренняя среда организма выглядит как единая система гуморального транспорта, включающая общее кровообращение и движение в последовательной цепи: кровь → интерстициальная жидкость → ткань (клетка) → интерстициальная жидкость → лимфа → кровь. Отек ткани возникает, когда жидкость фильтруется через микроциркуляторное русло быстрее, чем удаляется лимфатической системой. Увеличение проницаемости стенки капилляра связано с функционированием эндотелия кровеносных сосудов и сопровождается любой отек, в т.ч. при воспалении. Очень важно, что перераспределение плазмы крови в перивазальное пространство предшествует миграции фагоцитов в зону тканевого повреждения и микробной инвазии, создавая всякий раз уникальное микроокружение в зоне патологического очага. При этом качественный и количественный состав цитокинов, экспрессируемых лейкоцитами и тромбоцитами, в значительной мере зависит от качественного состава плазмы крови, поступившей в ткани с отечной жидкостью. Таким образом, опосредованное цитокинами межклеточное взаимодействие при воспалении не является самодостаточным, оно зависит от регуляторных влияний компонен-

тов плазмы крови. Каскадные реакции плазмы крови не только в сосудистом русле, но прежде всего в тканях, определяют, останется повреждение локальным или системная реакция всего организма станет ведущим фактором патогенеза, включая развитие тяжелого ДВС-синдрома. К последнему предрасполагает способность макрофагов и нейтрофилов к быстрой активации свертывания крови посредством экспрессии тканевого фактора (TF), повреждению эндотелия, лабильности тромбоцитов и снижению антикоагулянтного резерва плазмы крови.

В физиологических условиях сама анатомическая структура органов обеспечивает достаточные барьерные функции. При воспалении структурно ограничительные функции выполняют другие системы организма. При любом повреждении тканей *основным физиологическим барьером* становится стенка микрососуда и монослой эндотелиальных клеток, проницаемость которых в физиологических условиях для клеток и белковых растворов весьма ограничена. Тем не менее допускается, что в интерстиции возможно присутствие небольших концентраций всех плазменных факторов свертывания, естественных антикоагулянтов, компонентов фибринолиза и других белковых и небелковых составляющих жидкой части крови [12].

Эндотелиоцит является одновременно и инициатором запуска каскада плазменных и клеточных реакций, и мишенью цитокинов, вазоактивных пептидов и гормонов. Локальная или системная дисфункция эндотелия, проявляющаяся в угнетении его антикоагулянтных и усилении прокоагулянтных свойств, играет огромное значение в процессах адантации и дезадаптации, в патологии тканей и органов (рис. 4). Эндотелиальные клетки способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные вещества, модулирующие (способствующие или ингибирующие) тромбообразование. Мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые опосредуют связывание с молекулярными лигандами и клетками, свободно циркулирующими в кровотоке. Эти клетки продуцируют большое количество вазоактивных факторов, большинство из которых, помимо участия в регуляции сосудистого тонуса, влияет на функциональную активность тромбоцитов и других клеточных элементов крови.

Итак, при отсутствии каких-либо повреждений монослой эндотелиоцитов обладает тромборезистентными свойствами, которые обеспечиваются комплексом сложных физиологических механизмов, направленных на предупреждение активации тромбоцитов и лейкоцитов, ограничение образования тромбина и отложений фибрина, защиту от воздействия агрессивных кислородных соединений и проагрегационных нуклеотидов, а также поддержание реологической составляющей в пределах физиологической нормы. Весьма неоднозначным влиянием на противотромботический потенциал сосудистой стенки обладает эндотелин-1, синтезируемый как эндотелиоцитами, так и гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Связывание эндотелина-1 со специфическими рецепторами эндотелиальных клеток стимулирует высвобождение простаглицлина и оксида азота. Результатом этого является снижение реактивности тромбоцитов и повышение тромборезистентности сосудистой стенки. В то же время сам эндотелин-1 является наиболее сильным вазоконстрикторным пептидом, что усиливает риск тромбогенных осложнений.

При действии на внутреннюю выстилку сосудов повреждающих факторов тромборезистентные свойства интимы сменяются на прокоагулянтные или тромбогенные. Обязательным фактором этой трансформации признается экспрессия тканевого фактора (ТФ), выступающего основным инициатором процесса свертывания крови (рис. 1). В результате слушивания эндотелия обнажается субэндотелий, происходит экспрессия адгезивных белков и рецепторов на поверхности клеток, уменьшение генерации простаглицлина, антиагрегационной активности тромбомодулина и др. К белкам субэндотелия, связывающим клетки крови, так называемым адгезивным белкам, относят коллаген, фактор Виллебранда, тромбоспондин и фибронектин. Последний способствует фиксации тромбоцитов и макрофагов к коллагену. Фактор Виллебранда связывается с тромбоцитарными рецепторами (интегринами) — белками I<sub>b</sub> и II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>. С рецепторами II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> связываются и другие адгезивные белки — фибриноген, тромбоспондин, фибронектин, что способствует агрегации тромбоцитов и усиливает тромбогенный сдвиг в циркуляции [17].

Потеря стенкой сосуда тромборезистентных свойств сопровождается экспрессией молекул, обеспечивающих хемотаксис и адгезию клеток крови к месту травмы, в том числе макрофагального хемотаксического и активирующего фактора (МСАФ), внутриклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1) и молекулы тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии (PECAM-1). В результате к поврежденной сосудистой стенке привлекаются моноциты, которые инфильтрируют и при всех других благоприятных условиях путем протеолиза восстанавливают ее целостность. Активированные эндотелиальные клетки выявляют и ряд рецепторов, обеспечивающих связывание их с клеточными элементами крови. Так, E- и P-селектины участвуют в процессах взаимодействия между лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами в качестве антагонистов по отношению друг к другу. Активация клеток эндотелия может повлечь за собой экспрессию гликопротеиновых рецепторов GP1<sub>b</sub>, взаимодействующих с фактором Виллебранда и GP1<sub>b</sub>, опосредующих пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и ангиогенез.

Этот, приведенный выше, краткий и неполный обзор вариантов реакции эндотелия кровеносных сосудов в норме и при его повреждении, тем не менее иллюстрирует и предопределяет важность и сложность драматических событий, развертывающихся на его поверхности и в ближайшем микроокружении при сепсисе, токсемии, массивной травме и других неотложных состояниях. Следует отметить, что обшая направленность реакций эндотелиоцитов в ответ на агрессивное воздействие цитокинов и эндотоксинов носит явно тромбогенный характер, благодаря чему создаются благоприятные условия для формирования интраваскулярного тромбоцитарно-фибринового блока и миграции жидкой и клеточной составляющих крови в перивасальное пространство (табл. 1).

Мы полагаем, что гнойные деструктивные заболевания легких и других органов, протекающие с тяжелым эндотелиозом и деструкцией ткани, могут сопровождаться несостоятельностью указанного блока. При этом макроизменение ткани, по всей видимости, не способно обеспечить образование демаркационной зоны между здоровой и пораженной тканью, и формируются условия для диссеминации деструктив-



Таблица 1

**Основные эффекты эндотоксина и провоспалительных цитокинов, направленные на эндотелий кровеносных сосудов**

1. Экспрессия адгезивных молекул, опосредующих адгезию лейкоцитов
2. Секрция фактора Виллебранда
3. Снижение синтеза оксида азота (NO)
4. Снижение генерации простациклина (PGI <sub>2</sub> )
5. Экспрессия тканевого фактора (TF)
6. Синтез и высвобождение фактора агрегации тромбоцитов (FAT)
7. Снижение секреции TPA и повышение высвобождения PAI-1
8. Снижение выявления тромбомодулина

ного процесса [13, 19]. С другой стороны, нужно учесть, что внутрисосудистые тромбы всегда имеют тромбоцитарно-фибриновую природу с большей или меньшей примесью эритроцитов (в зависимости от сосудистого русла — венозного или артериального). С участием этих двух главных субстратов (тромбоцитов и фибриногена) при формировании тромбов в зоне микроциркуляции возникает риск и нередко реализуется интратромбальная дислокация микроорганизмов, их колонизация в тромбе, приводящая к разрастанию гнойного очага с выбросом микробной массы в кровотоки с формированием хронического и возможностью развития пиогенных метастазов.

В связи с этим следующий персонаж наших событий — тромбоциты, непосредственно участвующие в сложном каскаде гемостатических и воспалительных реакций (рис. 5). Это весьма лабильные клетки, отзываемые активацией, адгезией к коллагену и агрегацией на многие, до-

статочно выраженные по силе и концентрации изменения, касающиеся состава крови, ее ино-родных примесей, а также состояния сосудистой стенки (табл. 2) [22].

В физиологических условиях тромбоциты свободно перемещаются в циркулирующей крови, не прилипают друг к другу и эндотелиоцитам. При соприкосновении с чужеродной поверхностью они прилипают к ней, распластаются, вследствие чего их очертания изменяются — из дискоидных они превращаются в шиповидные с длинными тонкими псевдоподиями, длина которых может превосходить в несколько раз диаметр тромбоцита. В процессе рецепторной активации тромбоцитов происходит дегрануляция этих клеток — высвобождение безбелковых (плотных) гранул, в состав которых входят такие активаторы пластинок, как АДФ, серотонин, адреналин, гистамин и др., и белковых α-гранул, содержащих факторы свертывания крови и фактор Виллебранда. Дегрануляция поддерживает процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Высвобождаемые из тромбоцитов белки — фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин служат своеобразным клеем, который связывает тромбоциты друг с другом, причем тромбоспондин связывает тромбоциты с фибрином, коллагеном, эндотелиоцитами, моноцитами и макрофагами, благодаря чему последние фиксируются в месте повреждения сосуда. Именно благодаря тромбоспондину агрегация приобретает необратимый характер. Фибронектин синтезируется различными типами клеток, он связывается не только с рецепторами форменных элементов крови и эндотелиальных клеток, но и с фибрином, стабилизированным фактором XIIIa, что способствует дальнейшему упрочнению фибринового сгустка. Агрегация тромбоцитов усилива-

Таблица 2

**Субстанции, активирующие тромбоциты в норме и при патологии**

В организме		
здорового человека		больного
в крови, в зоне повреждения сосуда	в поврежденной стенке сосуда	в крови
АДФ, эпинефрин (адреналин), серотонин, вазопрессин, тромбин, плазмин, фактор, активирующий тромбоциты (FAT), тромбоксан A <sub>2</sub> , простагландин G <sub>2</sub> и H <sub>2</sub> , фактор Виллебранда	коллаген, микрофибриллы вокруг эластина, фактор Виллебранда	протеолитические ферменты, эндотоксин, антитромбоцитарные антитела, комплексы антиген-антитело, бактерии, вирусы, опухолевые клетки

ется также под действием ряда веществ, выделяемых эндотелиальными клетками, эритроцитами, макрофагами и тучными клетками при воспалительных и иммунных реакциях (АДФ, адреналин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты — PAF и др.). В ряде клинических ситуаций причиной, способствующей активации тромбоцитов, служит гепарин, вводимый извне в лечебных или профилактических целях.

Цитоплазматические мембраны тромбоцитов и их рецепторы играют важную роль в реализации взаимодействия тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с системой свертывания крови, особенно с пусковым механизмом последней (с комплексом факторов «тканевой фактор-VIIa-Xa-Sa<sup>2+</sup>») и подпороговыми количествами тромбина. Последний выступает и как мощный активатор агрегации кровяных пластинок и образования тромбоцитарной пробки, и как фермент, обеспечивающий свертывание крови — трансформацию фибриногена в фибрин.

Ключевое значение для координации функций кровеносных сосудов и тромбоцитов имеют реакции кровяных пластинок, опосредованные метаболизмом арахидоновой кислоты. Показано, что при активации тромбоцитов в их цитоплазматической мембране активируется фосфолипаза A<sub>2</sub>, в связи с чем часть структурных фосфолипидов, из которых состоят эти мембраны, распадаются до арахидоновой кислоты, последняя под влиянием циклооксигеназы 1 трансформируется в ряд простагландинов, а затем под влиянием тромбоксансинтетазы — в циклический простагландин — тромбоксан A<sub>2</sub>. Последний является очень мощным вазоспастическим агентом и кратковременно действующим интенсивным стимулятором агрегации, причем источником тромбоксана A<sub>2</sub> служат и поврежденные эндотелиальные клетки, тогда как в нормальном состоянии эти клетки вырабатывают простагландин I<sub>2</sub> (простациклин), который препятствует ангиоспазму и агрегации тромбоцитов. Простагландины и другие метаболиты тромбоцитарного происхождения участвуют не только в регуляции функции тромбоцитов, но и в репаративных, защитных реакциях (иммунных, воспалении), а также канцерогенезе (табл. 3).

Агрегация тромбоцитов сопровождается и высвобождением из α-гранул активаторного рецептора P-селектина, который остается ассоции-

рованным с плазматической мембраной тромбоцитов (рис. 5). Экспрессия на мембране лейкоцитов P-селектин-связывающего гликопротеина-1 (PSGL-1) позволяет нейтрофилам присоединять тромбоциты и реагировать экспрессией тканевого фактора (TF). Связь нейтрофилов с тромбоцитами имеет немаловажное значение в реализации репаративных и воспалительных реакций, возникающих в ответ на повреждение. Нейтрофилы после связывания способны секретировать адгезивные молекулы и интерлейкины. Некоторые из интерлейкинов, в частности интерлейкин-1 (И-1) и фактор некроза опухоли-α, активируют, в свою очередь, эндотелиальные клетки [17]. Интересно, что взаимодействие (в контексте описываемых событий) гранулоцитов с эндотелием приводит к перемещению их вдоль сосудистой стенки с последующей транс-эндотелиальной миграцией в субэндотелий и перивазальное пространство.

Эти данные позволяют утверждать, что помимо непосредственного участия в тромбообразовании, тромбоциты способствуют защитным и воспалительным реакциям организма путем удаления из циркулирующей крови эндотоксинов, иммунных комплексов, инородных частиц и бактерий, опухолевых клеток (путем пиноцитоза, агрегации тромбоцитов, элиминации измененных тромбоцитов и их агрегатов) вследствие выделения из тромбоцитов хемотаксических факторов, доступности P-селектина (что приводит к скоплению лейкоцитов), а также факторов повышения сосудистой проницаемости (через 12-гидроксисэйкозатетраеновую кислоту — 12-НЕТЕ, простагландин E<sub>2</sub>, способствующих экссудации).

Отметим, что системное повреждение эндотелия кровеносных сосудов и прогрессирующая тромбоцитопения потребления с одновременным повышением содержания агрегатов тромбоцитов в циркулирующей крови является закономерным проявлением инфекционно-септического ДВС-синдрома. В результате активации этого звена гемостаза основная масса наиболее активных тромбоцитов включается в микротромбы, тогда как в циркуляции остаются более старые и функционально менее полноценные клетки, что при прогрессировании ДВС предрасполагает к развитию тяжелого геморрагического синдрома.

Вторым, а по значимости первым ведущим субстратом свертывания крови, помимо тромбо-

Таблица 3

**Действие активных тромбоцитарных метаболитов и выделяемых субстанций на лейкоциты, реакции гемостаза и воспаления [17]**

Метаболиты/компоненты: семейство, название	Хемогаксис	Эффекты тромбоцитов	
Производные мембранных фосфолипидов	Тромбоксан А <sub>2</sub>	Повышает связь лейкоцитов с эндотелиоцитами и образование в лейкоцитах протеолитических ферментов	
	Простагландин I <sub>2</sub>	Вазодилатация	
	12-НЕТЕ (12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота)	+	В моноцитах увеличивает синтез и экспрессию тканевого фактора, в нейтрофилах — окислительный метаболизм, образование лейкотриена В <sub>4</sub> , агрегацию и адгезию к эндотелию. В обоих клетках стимулирует образование хемокинов. В эндотелиоцитах усиливает генерацию простагландина I <sub>2</sub> , который улавливает ROS нейтрофилов, снижает адгезию лейкоцитов к стенке сосудов и агрегацию тромбоцитов)
	PAF (фактор агрегации тромбоцитов)	+	Усиливает в нейтрофилах продукцию тканевого фактора, ROS, PAF. В тромбоцитах — интерлейкина-1β. Повышает адгезию и агрегацию лейкоцитов, проницаемость стенок сосудов
α-хемокины	PF4 (фактор 4 тромбоцитов)	+	Усиливает воспалительные реакции моноцитов, активность эластазы лейкоцитов. Имеет нейтрализующую гепарин активность.
	В-TG (β-ромбоглобулин)	+++	Имеет слабо выраженную гепарин-нейтрализующую активность.
β-хемокины	MIR-1α (макрофагальный воспалительный белок 1α)	+	Содействует активации и дифференциации тромбоцитов.
	RANTES (регулируемый при активации нормальный Т-лимфоцитов фактор)	+	Образует мосты связи между эндотелиоцитами и моноцитами (задерживает перекатывание моноцитов).
	MCP-1 (моноцитарный хемотаксисный белок-1)	+	Содействует миграции и дифференциации моноцитов.
Цитокины	Интерлейкин-8	+	Содействует задержке лейкоцитов.
	Интерлейкин-1β		Повышает экспрессию клеточных адгезивных молекул (CAM) в эндотелии и адгезию к нему лейкоцитов. Активирует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Способствует гиперкоагуляции и подавлению фибринолиза.
Факторы роста	PDGF	+++	Содействует вазоконстрикции, является митогеном для моноцитов, эндотелиоцитов, фибробластов.
	TGFβ		Способствует заживлению ран, активирует моноциты и нейтрофилы.
	Ангиопоэтин		Стимулирует пролиферацию эндотелия кровеносных сосудов.
β <sub>2</sub> -интегрины	α <sub>IIb</sub> β <sub>3</sub>		Обеспечивает взаимосвязи тромбоцитов друг с другом, с нейтрофилами и моноцитами посредством фибриногена.

цитов, представлен фибриноген — предшественник нерастворимого фибрина. Еще в 1686 году М. Malpighi описал структурную основу кровяного сгустка как белое фибриллярное вещество, которое можно увидеть после промывки красно-

го кровяного сгустка водой [14]. Фибриноген — уникальный белок плазмы крови, присутствующий в плазме крови в сравнительно высокой концентрации (2–4 г/л), универсальность которого проявляется участием как в процессе свер-

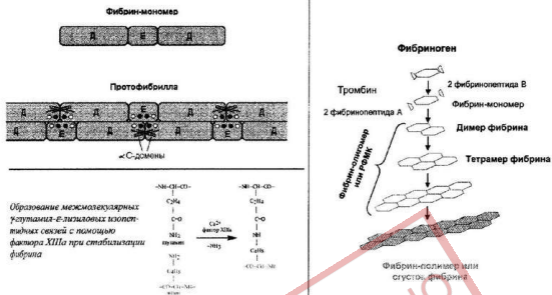
тивания крови, так и в воспалительных и иммунных реакциях (рис. 6). Именно этот протеин, его реакции и взаимодействия, заставляет думать о том, что существующее разграничение понятий свертывания крови и воспаления неадекватно, и предполагать, что реакции гемостаза имеют гораздо более универсальное назначение, протекая как внутри кровеносных сосудов, так и в тканях, окружающих эти сосуды.

Остановимся на некоторых свойствах фибриногена и основных этапах преобразования фибриногена в фибрин. Фибриноген — гликопротеид с молекулярной массой 330–340 кДа, который состоит из двух идентичных субъединиц, каждая из которых представлена тремя полипептидными цепями:  $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$  и  $\gamma$ . В молекуле фибриногена различают три домена: центральный (домен E) и два периферических (домены D). Обе субъединицы фибриногена имеют половину центрального домена E и один периферический — D (рис. 7). Аминотерминальные концы всех цепей находятся в домене E, карбокситерминальные участки цепей

$\beta\beta$  и  $\gamma$  находятся в доменах D, а  $\alpha\alpha$  цепи образуют два особых дополнительных домена —  $\alpha\alpha\text{C}$ , которые, в целом, характеризуют не только структуру белка, но и его функциональные свойства [6]. В частности, в доменах D и E имеются специфические центры, ответственные за стыковку фибрин-мономеров и образование полимера фибрина, а домены  $\alpha\alpha\text{C}$  ответственны за глобулярное строение молекулы фибриногена и играют важную роль в механизме взаимного узнавания мономеров фибрина и в их взаимодействии. При завершении каскадных реакций свертывания крови под действием тромбина происходит преобразование растворимых молекул (фибриногена) в нерастворимые с образованием полимерной сети в виде геля фибрина. Этот процесс принято делить на 3 этапа: 1) ферментативный, в котором тромбин последовательно отщепляет от домена E два фибринопептида A и два фибринопептида B, в результате чего образуется фибрин-мономер, способныйкратно наращивать свою массу при взаимодействии с другими мономерами фибрина или с фи-



Рис. 6. Общая схема взаимодействующих сил, объединяющих эндотелий сосудов, клетки крови и плазменные ферментные и антиферментные системы при локальной и системной воспалительной реакции. Обозначения: **TNF- $\alpha$**  — опухоленекротический фактор, **IL** — интерлейкин, **TGF** — тканевый фактор роста, **PGE2** — простагландин E2, **FAT** — фактор активации тромбоцитов, **HMG-1** — белки высокой подвижности, **MIF** — фактор подавления макрофагов, **PGE2** — простагландин E2.



**Рис. 7.** Схемы полимеризации фибрин-мономера и стабилизации фибрина фактором XIIIa [6]. Примечание: В молекулу фибрин-мономера буквами обозначены домены Д и С; в протофибрилле черные и белые кружки — комплементарные центры сборки (D1, D2, E1 и E2), принадлежащие доменам Д и Е.

бриноген; 2) неферментативный, в ходе которого происходит стыковка фибрин-мономеров по принципу «конец с серединой», при этом образуются остающиеся в растворенном состоянии комплексы (обозначаемые как протофибриллы, олигомеры фибрина, растворимый фибрин или растворимые фибрин-мономерные комплексы — РФМК), состоящие из 2–10 и более субъединиц. Критическая величина молекулярной массы, при которой растворимость протофибрилл еще не утрачивается, составляет 10–12 масс фибриногена или около 3,5–5,0 млн. Да. На третьем этапе, одновременно с образованием олигомеров фибрина происходит дополнительная сшивка фибрин-мономеров плазменной трансглутаминазой или фактором XIIIa, активация которого осуществляется тромбином и ионами кальция. В результате этого сгусток фибрина становится более эластичным и резистентным к плазмину и лейкоцитарным протеиназам [3].

Итак, фибриноген — полифункциональный белок. Кроме того, что он является растворимым предшественником фибрина, который спонтанно полимеризуется с образованием фибриновой сети, фибриноген принимает участие в различных белок-белковых и белок-клеточных взаи-

модействий в организме человека. Важную роль фибриноген играет в процессе агрегации тромбоцитов — его молекулы выполняют функцию «моста», который связывает тромбоциты друг с другом через интегративные рецепторы  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . В интраваскулярном сгустке фибрин всегда связан с активированными тромбоцитами (рис. 8). Время полужизни фибриногена в плазме крови составляет около 4 суток и, вероятно, является отражением его метаболизма (превращения в фибрин и протеолиза), что приводит к исчезновению фибриногена из циркулирующей крови. Фибриноген является острофазным белком, при воспалительных реакциях его концентрация в плазме крови может возрастать в 2–10 раз в ответ на повышение уровня интерлейкина-6, который секретируется макрофагами. Фибрин и продукты его распада (ПДФ — фрагменты D, DD, E) также способны стимулировать образование фибриногена, преимущественно в гепатоцитах, по принципу обратной связи. Интересно и практически значимо то, что D-димеры, высвобождаемые при лизисе поперечносшитого фибрина (рис. 9), одинаково идентифицируются коммерческими моноклональными антителами в случае как плазминового, так и лейкоцитарного протеолиза [12].



Рис. 8. Микрофотография фибрина с инкорпорированными тромбоцитами (по Matx [22]).

цитов. В этом процессе фибриноген также играет роль мостика. С одной стороны, он взаимодействует с интегринами рецепторами лейкоцитов  $\alpha_n\beta_2$  или  $\alpha_v\beta_3$ , а с другой — с рецептором ICAM-1 (внутриклеточной адгезивной молекулы-1) на эндотелиоцитах. Кроме того, фибриноген стимулирует секрецию хемокинов макрофагами в экстраваскулярном пространстве, усиливая иммунный ответ при воспалительных реакциях [26]. Интересно, что данный эффект определяется связыванием фибриногена и фибрина с Toll-like-4 рецепторами макрофагов, которые специфичны, как известно, к липополисахаридам бактерий (эндотоксину). Фибриноген содержит также Arg-Гли-Asp (RGD) последовательность аминокислотных остатков, которые являются известными сайтами взаимодействия с различными интегринами рецепторами. В развитии воспалительных реакций, а также в процессах заживления ран наибольшее значение имеет функционирование данных сайтов в фибриле, которые образуются в местах повреждения тканей и выполняют функцию временного каркаса, на котором происходит адгезия, миграция и пролиферация лейкоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов [20]. При

Ярким примером участия фибриногена в воспалительных реакциях является адгезия и транс-эндотелиальная миграция нейтрофилов и моно-

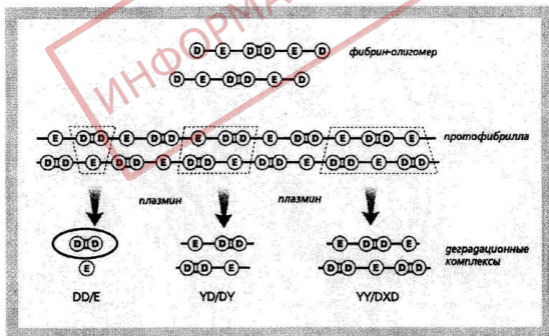


Рис. 9. Схема лизиса поперечно-сшитого фибрина плазмином [7]. Примечание: овалом отмечен D-димер — классический маркер фибринолиза плазмином и лейкоцитарными протеиназами.

этом происходит взаимодействие между RGD-сайтами фибрина и интегринами рецепторами  $\alpha_2\beta_1$  и  $\alpha_5\beta_3$  указанных клеток. С другой стороны, продукты действия тромбина и плазмина на фибриноген (фибринопептид В, D-фрагмент и D-димер) являются хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов с активностью, сравнимой с лейкотриеном  $B_4$  и тромбоцитарным фактором роста. Поскольку данные продукты протеолиза фибриногена и фибрина образуются на участках, где имеет место повреждение целостности тканей, миграция в эти зоны лейкоцитов имеет решающее значение для воспалительных реакций, которые направлены на защиту от инфекции и других патогенных факторов.

Как отмечалось ранее, в процессе воспаления проницаемость стенок кровеносных сосудов значительно увеличивается. Помимо трансэндотелиальной миграции клеток крови, с отечной жидкостью в зону тканевого повреждения поступают ингибиторы протеиназ, антиоксиданты, иммуноглобулины, опсонины и, что особенно важно — фибриноген вместе с другими белками плазмы крови, с переносом коагуляционных реакций с участием тромбина и фибриногена в ткани органов. Следовательно, при инфекционной агрессии может создаваться патологический как внутри-, так и **периваскулярный фибриновый блок**, представляющий собой **второй или патологический барьер** на пути распространения гнойной деструкции тканей, транслокации кишечной микрофлоры и генерализации инфекции. Впрочем, значительная часть фибриногена, который не превратился в фибрин, а также растворимые формы фибрина (РФМК) способны обратно возвращаться в кровотоки через лимфатические сосуды [16].

Фибрин — матрица для фибробластов или основа замещения тканей, необратимо утративших свою структуру и функцию, и при активности протеолиза, приводящего к растворению фибрина, на первый план могут выступать процессы фибриноорганизации и фиброза тканей. Ведущее значение в этом принадлежит веществам лейкоцитарного происхождения (протеазам — эластазе гранулоцитов, катепсину G, катепсину D моноцитов, активным кислородным радикалам, ряду катионных белков), которые обладают не только бактерицидной активностью, но и мощным повреждающим потенциалом по

отношению к собственным тканям. Установлено, что при развитии острого септического ДВС-синдрома уровень и активность трипсिनоподобных протеаз лейкоцитарного происхождения в кровотоке увеличивается в десятки раз [12].

Данные феномены представляют крайне высокий клинический интерес и могут быть доказаны при научном анализе последовательно протекающих в кровотоке и в поврежденных тканях процессов фибринообразования, фибринолизиса и фибриноорганизации или замещения старых фибриновых отложений соединительной тканью при гнойно-деструктивных заболеваниях различных органов человека. При этом целесообразно учитывать следующие критически важные процессы реализации острого гнойного воспаления и гемостатических реакций:

- 1) повреждение эндотелия;
- 2) адгезия к поврежденной сосудистой стенке и агрегация тромбоцитов в кровотоке;
- 3) активация, миграция в ткани (в т. ч. трансэндотелиальная) моноцитов, макрофагов и нейтрофилов;
- 4) завершенность фагоцитоза в крови и тканях;
- 5) степень перфузии и проницаемость сосудов пораженных тканей для плазмы;
- 6) тромбопластическая активность моноцитов, макрофагов и нейтрофилов в крови и тканях;
- 7) превращение фибриногена в фибрин и его стабилизация в крови и тканях;
- 8) протеолитическая активность моноцитов, макрофагов и нейтрофилов в крови и тканях;
- 9) эффективная работа физиологических антикоагулянтов и активаторов фибринолиза (антитромбина III, протеина С, ингибитора тканевого пути свертывания крови, тканевого активатора плазминогена) в крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дистрофия эндотелия и ослабление его тромборезистентности, проявляющееся снижением продукции простациклина, тканевого активатора плазминогена (ТПА) и числа тромбомодулиновых рецепторов, при одновременном повышении поступления в кровь тканевого фактора, тромбосана  $A_2$ , ингибитора ТПА (PAI-1) и других вазоспастических и тромбогенных субстанций, наряду с депрессией антикоагулянтных и фибрино-

литических свойств крови формируют панораму нарушений гемостаза при остром инфекционно-септическом ДВС-синдроме. Блокада микроциркуляции при этом обусловлена патогенным воздействием на эндотелий вазоактивных кининов, эндотелина, лейкоцитарных протеаз, фактора некроза опухоли и ряда других агентов, определяющих развитие системной воспалительной реакции на уровне целостного организма.

В противовес сложившемуся мнению специалистов о трагедии, связанной с развитием ДВС, мы полагаем, что этот синдром на лабораторной (предклинической) стадии является защитным механизмом элиминации корпускулярных тел (макрочастиц), аномальных клеток и продуктов их деградации из организма (в основном через печень — купферовские клетки), переходящий лишь при чрезмерной выраженности в патологию, угрожающую нарушением системного кровотока на микроциркуляторном уровне с переходом в дальнейшем и при отсутствии адекватного лечения из фазы активации и повреждения клеток крови и эндотелия в фазу распространенного тромбообразования в сосудах микроциркуляции.

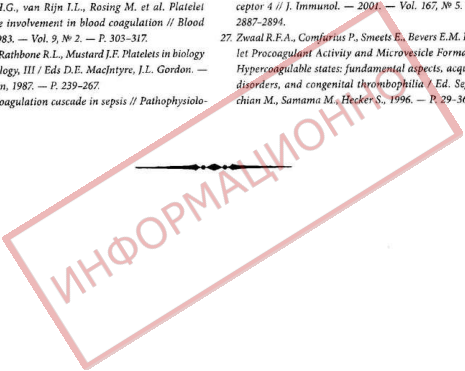
Традиционные представления о двуединой задаче системы гемостаза — сохранении жидкого состояния крови в условиях физиологической нормы и остановке кровотоков при повреждении сосудистой стенки — не вполне отвечают той роли, которую она несет в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла и в толще тканей. Мы полагаем, что не менее важными и принципиальными являются экстравазальные (периваскулярные) реакции гемостаза, которые во взаимодействии с механизмами воспаления обеспечивают за счет фибринового блока отграничение инфекционного начала и пораженной ткани от здоровой, способствуют санации гнойных очагов путем создания условий для успешного фагоцитоза и непосредственно участвуют в репаративных процессах в органах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байкеев Р.Ф. Деструкция тканей и свертывание крови. — Казань: РЕМАРК, 1994. — 217 с.
2. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС синдрома // *Materia Medica*. — 1997. — № 1 (13). — С. 5–14.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // *Вестник гематологии*. — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 5–14.
5. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах // *Гематология и трансфузиология*. — 1989. — № 10. — С. 8–12.
6. Белицер В.А. Домены — крупные функционально важные блоки молекул фибриногена и фибрина // *Биохимия животных и человека*. — Киев, 1982. — № 6. — С. 38–57.
7. Долгов В.В., Саирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.-Тавр: ООО Издательство «Триада», 2005. — 227 с.
8. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: Фэн, 2000. — 364 с.
9. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Зубаирова Л.Д. Патологические и клинико-диагностические значения микровезикул в крови // *Гематология и трансфузиология*. — 1999. — № 5 (44). — С. 24–30.
10. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Сторожев А.Л. Роль сосудистых и тромбоцитарных мембран в гиперкоагуляции // *Кардиология*. — 1974. — № 11. — С. 75–80.
11. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Роль микровезикул в гемостазе — новое направление в изучении патофизиологии гемостаза // *Вестник гематологии*. — 2005. — Т. 1, № 2. — С. 15–20.
12. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. — Чита, 2004. — 336 с.
13. Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Шойхет Я.Н. Некоторые иммуногистохимические исследования при остром абсцессе и загибке легкого // *Проблемы клинической медицины*. — 2008. — № 1 (13). — С. 62–66.
14. Луговой Э.В. Молекулярные механизмы образования фибрина и фибринолиза. — Киев: Наукова думка, 2003. — 224 с.
15. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. / Под ред. А.И.Воробеева. 3-е изд. — М.: Ньюдиамед, 2005. — 416 с.
16. Соболева И.В., Субханкулова Ф.Б., Миннебаев М.М., Зубаиров Д.М. Циркуляция растворимого фибриномера в организме // *Вопр. мед. химии*. — 1978. — № 3 (24). — С. 358–361.
17. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные



- и приобретенные / Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 320 с.
18. Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Рощев И.П. Пневмония и пневмогенный сепсис — новый взгляд на старую проблему // Проблемы клинической медицины. — 2005. — № 1. — С. 120–126.
19. Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Ларионов П.М. и соавт. Структурные особенности сосудистого компартмента при острых абсцессах и гангрене легкого // Проблемы клинической медицины. — 2007. — № 4 (12). — С. 62–68.
20. Clark R. Fibrin and wound healing // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 936. — P. 355–367.
21. Hemker H.G., van Rijn I.L., Rosing M. et al. Platelet membrane involvement in blood coagulation // *Blood cells.* — 1983. — Vol. 9, № 2. — P. 303–317.
22. Kmlough-Rathbone R.L., Mustard J.F. Platelets in biology and pathology, III / Eds D.E. MacIntyre, J.L. Gordon. — Amsterdam, 1987. — P. 239–267.
23. Levi M. Coagulation cascade in sepsis // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. Abstr. From the 20<sup>th</sup> International Congress on Thrombosis, Athens, Greece, June 25–28, 2008.* — Vol. 36. — Suppl. 1 (2007–2008). — P. 108–110.
24. Levi M., Schultz M., Rijneveld A., van der Poll T. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, Suppl. 4. — P. 238–242.
25. Schouten M., Wiersinga W., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 83, Suppl. 3. — P. 536–545.
26. Smiley S., King J., Hancock W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, № 5. — P. 2887–2894.
27. Zwaal R.F.A., Comfurius P., Smeets E., Bevers E.M. Platelet Procoagulant Activity and Microvesicle Formation. Hypercoagulable states: fundamental aspects, acquired disorders, and congenital thrombophilia / Ed. Seghatchian M., Samama M., Hecker S., 1996. — P. 29–36.



ИНФОРМАЦИОННО