

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.151.5(048)

Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н.

Патогенетические особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови различной этиологии

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,
664003, СФО, Иркутская область, г. Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 1

ДВС-синдром — тяжелое осложнение, часто приводящее к полиорганной недостаточности и нередко к летальному исходу. Как и любой синдром, он полиэтиологичен, что закономерно приводит к различным механизмам его формирования. Основные проявления синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — тромбообразование и кровоточивость. Следствием массивного тромбообразования в микроциркуляторном русле внутренних органов является развитие дистрофических изменений и органной недостаточности. Кровотечения, в свою очередь, приводят к уменьшению объема циркулирующей крови, артериальной гипотензии и гемической гипоксии, а в наиболее тяжелых случаях — и к летальному исходу. Однако механизмы развития и степень выраженности вышеуказанных нарушений далеко не всегда одинаковы. Поскольку данный синдром может быть обусловлен большим количеством причин (в настоящее время описано более 150 заболеваний, при которых может развиваться синдром), то наибольшим разнообразием отличаются именно инициальные его звенья. Основными пусковыми механизмами ДВС-синдрома могут быть: активация форменных элементов крови и усиление процесса их микровезикуляции, активация коагуляционного гемостаза по внешнему и внутреннему путям, недостаточность антикоагулянтов и избыточная активность фибринолитической системы. Разные этиологические факторы (сепсис, акушерская патология, лейкозы и другие злокачественные опухоли, травмы и т.д.) неодинаково влияют на функцию компонентов системы гемостаза. В зависимости от степени выраженности нарушений вышеуказанных механизмов может развиваться ДВС-синдром с преобладанием коагуляции или с преобладанием фибринолиза либо с их сбалансированной активацией. Клинические проявления этих форм ДВС-синдрома, а также продолжительность и выраженность стадий (гиперкоагуляция, коагулопатия потребления с компенсаторной активацией фибринолиза, дефибринация крови и гиперактивация фибринолиза) также будут отличаться. Следовательно, знание преобладающего нарушения в системе гемостаза при наличии заболевания, потенциально опасного в плане развития ДВС-синдрома, позволит подобрать наиболее оптимальные способы его профилактики, диагностики и лечения.

Ключевые слова: ДВС-синдром; патогенез; гиперкоагуляция; фибринолиз.

Для цитирования: Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н. Патогенетические особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови различной этиологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(2): 76—81. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.76-81

Для корреспонденции: Гузовская Евгения Владимировна, канд. мед. наук, доцент, каф. патологической физиологии с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО ИГМУ, e-mail: prokopyewa@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.06.2016

Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N.

Pathogenic peculiarities of disseminated intravascular coagulation of various ethiology

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of Ministry of Public Health, Russia

DIC is a severe complication, often resulting in multi-organ failure and fatal outcome. As any syndrome, it is polyethiologic, while a big number of its causes logically leads to various mechanisms of its forming. Main manifestations of the disseminated intravascular blood coagulation syndrome are clottage and haemorrhage. A result of a massive clottage in microcirculatory bed of internal organs is development of dystrophic changes in them and organ failure. Haemorrhage in its turn, results in decreased volume of circulating blood, arterial hypotension and hemic hypoxia, in most severe cases leading to the fatal outcome. Although, development mechanisms and manifestation degree of the disorder mentioned above are not always the same. As the syndrome may result from a great number of causes (currently, over 150 diseases have been described with which it can de-

velop), namely its initial stages are different to the greatest extent. Main triggering mechanisms of the DIC may be: blood formed element activation and increased process of their microvesiculation, activation of coagulative hemostasis in intrinsic and extrinsic pathways, lack of anticoagulants and excessive activity of fibrinolytic system. Various etiologic factors (sepsis, obstetrical pathology, leucosis and other malignant tumours, traumas, etc) have different effect on function of hemostasis system components. Depending on the degree of the above mentioned disorders mechanisms manifestation, the DIC may develop with prevailing coagulation, with prevailing fibrinolysis or with their balanced activation. Clinical manifestations of these DIC forms, as well as duration and manifestation degree of its stages (hypercoagulation, coagulopathy of consumption with compensatory activation of fibrinolysis, defibrination of the blood and excessive activation of fibrinolysis) will be different as well. Consequently, knowing the prevailing disorder in hemostasis system during a disease that is potentially dangerous in terms of the DIC development offers to find optimal methods of its prevention, diagnosing and treatment.

Keywords: disseminated intravascular coagulation; pathogenesis; hypercoagulation; fibrinolysis.

For citation: Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N. Pathogenic peculiarities of disseminated intravascular coagulation of various etiology. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(2): 76–81. (in Russian) DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.76-81

For correspondence: Evgeniya V. Guzovskaya, Candidate of Medical Sciences, Docent of Pathophysiology Department of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of Ministry of Public Health; 1, ul. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russian Federation, e-mail: prokopyewa@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Guzovskaya E.V., <http://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

Serebrennikova S.N., <http://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

Received 22.06.2016

Введение

ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) долгое время рассматривался как протекающий стадийно процесс с универсальной схемой патогенеза, а именно — с обязательной сменой периода гиперкоагуляции и рассеянного тромбообразования на массивные, трудноостанавливаемые кровотечения. Такой подход отражен и в одном из его названий — тромбгеморрагический синдром. Автором данного термина является М.С. Мачабели, долгое время занимавшаяся вопросами патогенеза нарушений гемостаза. Исходя из концепции непрерывного процесса свертывания крови было предложено называть его гипергипокоагуляционным синдромом [1-3]. А учитывая, что нарушения системы гемостаза затрагивают не только кровь, но также лимфу и тканевую жидкость предложен еще один термин — «синдром интравазальной и экстравазальной коагуляции» [4].

На данный момент Комитет научной стандартизации Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза определяет ДВС-синдром как приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистым свертыванием крови в мелких сосудах, без определенной локализации, возникающий под действием различных причин. Это приводит к блокаде микроциркуляторного русла и, в тяжелых случаях, к органной недостаточности. По мере прогрессирования ДВС-синдрома происходит потребление факторов свертывания и тромбоцитов, что приводит к раз-

витию гипокоагуляции (т.н. коагулопатии потребления) и кровотечений. Параллельно этим процессам усиливается и фибринолиз, но степень его активации, в зависимости от причины вызвавшей развитие ДВС-синдрома, может быть различной. Полиэтиологичность синдрома ДВС предполагает существование особенностей его развития при различных патологиях.

С патогенетической точки зрения можно выделить 3 формы ДВС-синдрома [5] (см. Схему). С учетом особенностей патогенеза описаны возможные варианты клинических проявлений ДВС-синдрома [6, 7].

1. ДВС с преобладанием полиорганной недостаточности. Формируется при преобладании явлений свертывания крови над фибринолизом. Наиболее типичные причины — сепсис, синдром Труссо.

2. Асимптоматический или малосимптомный тип ДВС-синдрома. Формируется при незначительной и сбалансированной активации процессов коагуляции и фибринолиза. Характерен для солидных опухолей и большинства лейкозов (за исключением острого промиелоцитарного).

3. Геморрагический тип ДВС-синдрома. В его основе лежит преобладание фибринолиза над свертыванием крови. Наблюдается при остром промиелоцитарном лейкозе.

4. ДВС с массивными кровотечениями. Является следствием сбалансированной гиперактивации процессов свертывания и фибринолиза. Примером может

Сравнительная характеристика патогенетических вариантов ДВС-синдрома

Классификация	Коагуляция (↑ТАТ) Фибринолиз (↑РІС)	Преобладающие признаки	D-димеры	ИАП	Типичные причины
ДВС с подавлением фибринолиза		Органическая недостаточность	Незначительно повышены	Значительно повышен	Сепсис
ДВС при сбалансированных процессах коагуляции и фибринолиза		Кровотечения	Повышены	Слегка повышен	Злокачественные новообразования
ДВС с гиперфибринолизом					

3 формы ДВС-синдрома [5]:

ТАТ – thrombin-antithrombin complex (тромбин-антитромбиновый комплекс), РІС – plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (плазмин-антиплазминовый комплекс), ИАП – ингибитор активатора плазминогена, ОПМЛ – острый промиелоцитарный лейкоз.

служить ДВС при отслойке плаценты. Явления полиорганной недостаточности редко бывают выражены, так как блокада микроциркуляторного кровотока быстро устраняется благодаря активации фибринолиза. Развитие кровотечений обусловлено коагулопатией потребления в сочетании с высокой фибринолитической активностью плазмы крови.

Однако следует учитывать тот факт, что в некоторых случаях вызванный одним и тем же фактором ДВС-синдром у разных пациентов может протекать по-разному. Продолжительность и выраженность традиционно выделяемых в патогенезе ДВС-синдрома 4 стадий [8], может значительно отличаться, и вклад нарушений того или иного звена системы гемостаза при этом будет также неодинаков. Более того, не все стадии могут проявляться клинически, протекая в скрытой форме. Все это затрудняет своевременное выявление, диагностику и лечение синдрома ДВС.

Какие же звенья гемостаза оказываются максимально нарушенными при этиологически и патогенетически различных вариантах ДВС-синдрома?

1 стадия — гиперкоагуляция. Будучи инициальным звеном ДВС-синдрома любой этиологии, данная стадия является основной и обуславливает главные проявления ДВС-синдрома в первую очередь на фоне септических состояний. Несмотря на то, что ее основным механизмом является активация коагуляционного гемостаза по внешнему или внутреннему механизмам [6], развитие данной стадии может осуществляться с участием практически всех звеньев системы гемостаза:

— Активация форменных элементов крови и усиление микровезикуляции. Значительная активация тромбоцитов показана у больных со стафилококковыми и стрептококковыми инфекциями. При этом наблюдается усиление как процессов адгезии тромбоцитов (через взаимодействие с фактором Виллебранда), так и их агрегации (например, через связывание фибриногена и усиления его взаимодействия с IIb-IIIa гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов). Некоторые белки стрептококков усиливают процессы адгезии и агрегации напрямую, связываясь с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов, Toll-подобными рецепторами и рецепторами к компонентам системы комплемента [9]. Грам-отрицательные микроорганизмы содержат эндотоксин, который стимулирует выделение макрофагами тканевого фактора, а тромбоцитами — фактора активации тромбоцитов [2]. Одним из механизмов активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при грам-отрицательных инфекциях является повреждение эндотелия. Так, при эндотоксинемии выявлено значительное увеличение в крови циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток, усиление вазоконстрикторных реакций в ответ на норадреналин, увеличение активности процессов перекисного окисления липидов [10]. Опухолевые микроэмболы вызывают агрегацию тромбоцитов [11]. Повышение агрегационной способности тромбоцитов наблюдается и при беременности [12]. Усиление агрегационной активности тромбоцитов может быть обусловлено избытком гомоцистеина в крови. В качестве наиболее вероятного механизма авторы предполагают изменения в тиол-дисульфидном обмене с поверхностными белками тромбоцитов [13]. Активация тромбоцитов сопровождается многократным усилением

нием образования микровезикул (МВ), содержащих прокоагулянты и проагреганты, вплоть до полного распада кровяных пластинок под действием тромбина [14]. Эндотелиальная микровезикуляция усилена у больных с антифосфолипидным синдромом, что опосредует его тромботические осложнения [15]. Значение микровезикуляции тромбоцитов и эндотелия в развитии гиперкоагуляции известно достаточно давно [16, 17]. Но до сих пор это явление, так же как и роль лейкоцитов и эритроцитов порой недостаточно учитывается при рассмотрении нарушений гемостаза. А она не так уж и мала. В лейкоцитах содержатся вещества, по своим свойствам аналогичные 3-му и 4-му факторам тромбоцитов. Имея больший размер, чем тромбоциты и эритроциты, лейкоциты медленнее движутся в микрососудах и интенсивнее адгезируют к эндотелию, особенно в посткапиллярных венах, что само по себе уже способствует нарушениям кровотока. Так, анализируя истории болезни больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Б.И. Кузник и соавт. пришли к выводу, что чем выше была выраженность лейкоцитоза у них, тем больше наблюдалось летальных исходов. Количество лейкоцитов закономерно увеличивается при инфекциях и лейкозах. Лейкоциты при лейкозах образуют больше Р-селектина, вследствие чего усиливается их агрегация с тромбоцитами. При различных патологических процессах можно наблюдать образование лимфоцитарно-тромбоцитарных, нейтрофильно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов [2, 18]. Активированные лейкоциты, как и тромбоциты, образуют МВ. Микровезикуляция усилена у больных с острыми лейкозами и другими злокачественными опухолями, инфекционными заболеваниями. Эритроциты, не являясь основными участниками гемостаза, тем не менее причастны к его регуляции. Показано, что эритроцитарные МВ здоровых доноров снижают скорость и степень агрегации тромбоцитов. При ожоговой болезни эта их функция выражена в меньшей степени, и, несмотря на то, что количество МВ увеличивается, наблюдается усиление коагуляционного потенциала. Усиление микровезикуляции, судя по всему, обусловлено усилением гликирования гемоглобина и дестабилизацией липидов мембран эритроцитов. При этом повышается вязкость гемоглобина и снижается деформируемость эритроцитов, что закономерно приводит к усилению их агрегационной способности [19, 20].

— *Усиление образования тромбина под действием тканевого фактора (тканевого тромбопластина).* Поступление избытка тканевого фактора в кровоток характерно для акушерской патологии (эмболия околоплодными водами, отслойка плаценты), что на фоне физиологической гестационной гиперкоагуляции сопровождается быстрым тромбообразованием. При воспалении (особенно при септических состояниях), опухолевом росте цитокины стимулируют экспрессию ткане-

вого фактора клетками эндотелия [5]. В макрофагах синтез тканевого фактора усиливается под действием тромбина, церулоплазмينا, ангиотензина II, содержание которых может быть повышено при различных заболеваниях [2]. У пациентов со злокачественными новообразованиями также увеличено образование прокоагулянтных липидов. Опухолевые прокоагулянты являются прямыми активаторами фактора X. Сам тканевой фактор экспрессируется на поверхности опухолевых клеток, а также активно освобождается ими в кровоток в виде микропузырьков диаметром 0,1—1 мкм [11].

— *Контактная активация системы гемостаза.* Исходя из современной концепции свертывания крови [21], внутренний путь активации системы коагуляции в физиологических условиях практически не функционирует. Сомнение в важности внутреннего пути для свертывания крови было высказано более 50 лет назад Д.М. Зубаировым, когда им было обнаружено, что фактор Хагемана может активироваться не только при контакте с субэндотелием, но и на различных поверхностях, которые заряжены отрицательно, а также под действием некоторых веществ [22]. С другой стороны, при некоторых заболеваниях и патологических процессах может наблюдаться аномальная гиперактивация контактного комплекса. Например, при инфекциях в очаге воспаления наблюдается аккумуляция нейтрофилов. Относительно недавно было выяснено, что одним из механизмов бактерицидной активности нейтрофилов является формирование т.н. нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps — NET). При этом из лейкоцитов высвобождаются ДНК, РНК, гистоны, миелопероксидаза и другие вещества, которые формируют «ловушку», обладающую полианионной поверхностью. Аналогичной поверхностью обладают и клетки злокачественных опухолей, в цитоплазматической мембране которых повышено содержание анионных фосфолипидов [11]. В результате этого процесса и происходит контактная активация XII фактора свертывания крови [23-25]. Также свободная ДНК и другие клеточные компоненты обнаруживаются в крови больных со злокачественными опухолями, что тоже является предпосылкой к усилению тромбообразования [26].

— *Недостаточность антикоагулянтов (анти-тромбин III, протеины С и S).* Усиленное разрушение антикоагулянтов, например, под действием лейкоцитарных ферментов, наблюдается при различных воспалительных процессах. Физиологический дефицит антитромбина III формируется при беременности. При бактериальных инфекциях описан дефицит ингибитора тканевого фактора (TFPI — tissue factor pathway inhibitor), что ассоциируется с тяжелым течением пневмоний и создает возможность развития ДВС-синдрома, в то время как применение рекомбинантного TFPI продемонстрировало хороший терапевтический эффект при внебольнич-

ных пневмониях [27]. Наиболее вероятно, что это связано с его противовоспалительной активностью. При злокачественных опухолях TFR1 разрушается ферментом гепаринойазой, что тоже сопровождается избыточной активностью тканевого фактора [11].

— *Недостаточность фибринолиза*. При бактериемии и эндотоксинемии под действием цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-1) повышается синтез ингибитора активатора плазминогена, что сопровождается гиперкоагуляцией. Интерлейкин-2 также ингибирует фибринолиз [2]. С одной стороны, это изменение имеет и защитное значение. Например, показано, что у мышей, имеющих дефицит фибриногена, тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза или ингибитора активатора плазминогена инфекции, вызванные *Y. enterocolitica* и некоторыми другими возбудителями, протекают намного тяжелее, а у плазминоген-дефицитных мышей повышена устойчивость к *Y. pestis* [28]. Снижение фибринолитической активности крови было обнаружено у беременных с метаболическим синдромом [12].

Разобрав подробно ведущие к гиперкоагуляции нарушения системы гемостаза, нельзя не упомянуть о том, что одна из основоположников учения о ДВС-синдроме М.С. Мачабели считает, что инициальным моментом гиперкоагуляции является уменьшение отрицательного заряда клеток и свертывание их цитоплазмы, и лишь затем начинается свертывание плазмы крови. Разделяя эти идеи, Б.И. Кузник тем не менее отмечает, что данные о наличии факторов свертывания в различных структурах клеток пока еще недостаточны, тем более что в цитоплазме клеток тканевой фактор находится в растворимой форме, практически не обладающей прокоагулянтной активностью [2, 29].

2 стадия — **нарастающая коагулопатия потребления с компенсаторным усилением фибринолиза**. Механизм развития гипокреотации наглядно отражен в ее названии — тромбоциты, фибриноген (как основные составляющие компоненты тромбов) и другие факторы свертывания расходуются в процессе тромбообразования. Поскольку процессы гемостаза и антигемостаза функционируют параллельно друг другу, снижается количество антитромбина III и других антикоагулянтов. Также может уменьшаться и их синтез, например, вследствие нарушения функции печени при недостаточном кровотоке в ней (характерно для ДВС с преобладанием полиорганной недостаточности). Компенсаторное усиление фибринолиза, в случае незначительной его активации, имеет защитное значение, снижение тромбообразования предотвращает или уменьшает степень дистрофических изменений внутренних органов. При значительном повышении активности фибринолиза наступает следующая стадия.

3 стадия — **дефибринация крови и гиперактивация фибринолиза**. Повышение активности фибринолиза в сочетании со снижением агрегационной способности тромбоцитов показано у больных хроническим миелолейкозом, но ввиду сбалансированности активности фибринолиза и коагуляции кровотока не наблюдаются [30]. Неотъемлемым и наиболее значимым элементом ДВС-синдрома данная стадия становится при преждевременной отслойке плаценты, остром промиелоцитарном лейкозе, раке простаты, некоторых гемангиомах. В частности, при остром промиелоцитарном лейкозе гиперактивация фибринолиза обусловлена экспрессией аннексина II, являющегося корцептором плазминогена и тканевого активатора плазминогена [11]. Эту стадию ДВС-синдрома (равно как и ДВС с преобладанием фибринолиза) надо дифференцировать от коагулопатии, индуцированной травмой и шоком (СОТ-АСОТС) [31]. Если в основе ДВС-синдрома фибринолитического типа лежит активация фибринолиза, то СОТ-АСОТС возникает как результат блокады свертывания крови посредством усиления синтеза эндотелием тромбомодулина, образующего комплекс с тромбином и активирующего протеин С, который, в свою очередь, ингибирует V и VIII факторы свертывания крови, а также может нейтрализовывать ингибитор активатора плазминогена.

В результате фибринолиза в крови повышается содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ), которые нарушают переход фибриногена в фибрин, поэтому свертывание крови прекращается, несмотря на наличие остальных активных факторов свертывания. В дальнейшем под действием фибринолизина происходит разрушение большинства факторов свертывания крови, тромбоцитарных гликопротеинов, что еще больше нарушает процесс свертывания. Более того, фибринолизин может повреждать компоненты стенки микрососудов, что сопровождается увеличением их проницаемости и развитием диффузной кровоточивости (легочные, желудочно-кишечные, маточные, почечные кровотечения).

4 стадия — **восстановительная**. Характеризуется явлениями органной недостаточности, обусловленной нарушениями кровотока в предыдущие стадии. Происходит постепенное восстановление нормального гемокоагуляционного потенциала.

Таким образом, складывающаяся картина патогенеза различных форм ДВС-синдрома позволяет предположить, что при диагностике и подборе наиболее оптимального его лечения необходимо руководствоваться не столько стадией, сколько ведущими механизмами, участвующими в развитии именно этой этиологической разновидности ДВС-синдрома. При наличии у пациента заболе-

вания, часто ассоциирующегося с развитием ДВС-синдрома, можно подобрать необходимые лабораторные тесты, выявляющие те или иные нарушения системы гемостаза, что особенно важно на самых начальных стадиях развития синдрома или при малосимптомном его течении и вовремя эти нарушения скорректировать.

References

- Zubairov D.M. Current evidence for the concept of continuous blood coagulation. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010; 1: 17-21. (In Russian)
- Kuznik B.I. *Cellular and molecular mechanisms of hemostasis system regulation in physiologic and pathological conditions. [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii]*. Chita: Ekspress-izdatel'stvo; 2010. (In Russian)
- Machabeli M.S. Thrombohemorrhagic Theory of General Pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1986; 2: 56-82. (In Russian)
- Kuznik B.I. Coagulation and fibrinolytic activity of lymph in various pathological conditions (review of own and literature data). *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya*. 2013; 1: 99-109. (In Russian)
- Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J. of Intensive Care*. 2014; 2(1). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267600/> (Accepted: 19 February 2014 Published: 6 March 2014)
- Makacarija A.D., Panfilova O.Ju. On the issue of DIC-syndrome in obstetrics: New on the old one. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 4 (43): 25-37. (in Russian)
- Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J. of Intensive Care*. 2014; 2(1). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267589/> (Accepted: 10 February 2014 Published: 20 February 2014)
- Alekseeva L.A., Ragimov A.A. *DIC: guideline. [DVS-sindrom: rukovodstvo]* Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. (in Russian)
- Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9 (6): 1097-107.
- Milosh T.S., Maksimovich N.Ye. The endothelium of the vessels and prooxidative-antioxidative balans in pregnancy rats with endothoxinaemia. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59 (1): 59-63. (In Russian)
- Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11 (2): 223-33.
- Mochalov A.A., Sokolov E.I., Manuhin I.B., Nevzorov O.B. Coagulation disorders in pregnant women with metabolic syndrome and their correction. *Lechashhiy vrach*. 2011; 3. Available at: <http://www.lvrach.ru/2011/03/15435147> (Accessed 28 March 2011). (in Russian)
- Rotkina A.S., Romanova E.P., Moskovtsev A.A., Kybatiev A.A. Dynamics of changes of ADP-, thrombin-induced platelet aggregation activity in the presence of an excess of homocysteine in vitro. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya*. 2012; 4: 80-8. (In Russian)

- Ponomareva A.A., Nevzorova T.A., Mordakhanova E.R., Andrianova I.A., Litvinov R.I. Structural characterization of platelets and platelet-derived microvesicles. *Tsitologiya*. 2016; 58(2): 105-14. (In Russian)
- Zubairova L.D., Zubairov D.M. Developing conceptions of antiphospholipid syndrome and their meaning for neurology. *Nevrologicheskii vestnik*. 2010; XLII (1): 95-101. (In Russian)
- Kuznik B. I. Development of D.M. Zubairov ideas by the Chita School of Hemostasis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (5): 709-15. (In Russian)
- Zubairov D.M., Andrushko A.A., Storozhev A.L. Role of vascular and thrombocytic membranes in hypercoagulation states. *Kardiologiya*. 1974; 11: 75-80. (In Russian)
- Vitkovsky Yu.A., Kuznick B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006; 8 (5-6): 745-53. (In Russian)
- Levin G.Ya., Sukhareva E.G. The influence of erythrocyte-derived microvesicles on aggregation of platelets in burn injury. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59 (3): 62-8. (In Russian)
- Levin G.Ya., Sukhareva E.G., Egorihina M.N. The role of erythrocyte microvesiculation and hemoglobin glycation in hemorheological disorders during burn injury. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59 (4): 21-5. (In Russian)
- Hoffman M., Monroe III Dougald M. A Cell-based Model of Hemostasis. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 85 (6): 958-65.
- Timerbaev V.N., Kiselev S.V. The development of the blood clotting initiation conceptions: from A.A. Schmidt to D.M. Zubairov. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (5): 755-60. (In Russian)
- Dolgushin I.I., Andreeva Ju.S., Ryzhkova A.I. Neutrophil extracellular traps. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; XVI (2): 14-6. (In Russian)
- Schmaier A.H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2016; 14 (1): 28-39.
- Zawrotniak M., Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) — formation and implications. *Acta biochimica Polonica*. 2013; 60 (3): 277-84.
- Gould T. J., Lysov Z., Liaw P. C. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13 (IS S1): S82-91.
- Maroney S.A., Mast A.E. Tissue factor pathway inhibitor and bacterial infection. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9 (1): 119-21.
- Korhonen T.K. Fibrinolytic and procoagulant activities of *Yersinia pestis* and *Salmonella enterica*. *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13 (Suppl. 1): S.115-20.
- Machabeli M.S., Poleskij V.A., Hvatov B.V., Tihonov V.P. et al. *General Electrocoagulology [Obshchaya elektrokoagulologiya]*. Moscow: 1995. (in Russian)
- Saraeva N.O., Andreeva E.O. Hemostasis and anemia in patients with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2005; 22 (2): 30-4. (in Russian)
- Gando S., Wada H., Thachil J. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J. of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11 (5): 826-35.

Сведения об авторах:

Серебренникова Светлана Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии с курсом клинической иммунологии.