

ИНТЕНСИВНОСТЬ ВНУТРИСОСУДИСТОГО МИКРОСВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АТЕРОТРОМБОЗЕ И ТРОМБОФИЛИИ

Е.А. Шелест, Л.В. Попова, Е.Г. Шуганов, И.Н. Бокарев

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991 Москва

Рост числа тромбофилических состояний, отмечаемый в последние годы, открытие новых форм тромбофилии, вклад интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови в течение и прогрессирование многих заболеваний определяют важность изучения этой патологии, особенно при хронической обструктивной болезни легких и атеротромбозе. Это будет способствовать более детальному пониманию механизмов тромбообразования у таких больных, оптимизации лечения и профилактики.

Ключевые слова: интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови; гемокоагуляция; тромбофилия; хроническая обструктивная болезнь легких; атеротромбоз.

INTENSITY OF INTRAVASCULAR MICROCOAGULATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH ATHEROTROMBOSIS AND THROMBOPHILIA

E.A. Shelest, L.V. Popova, E.G. Shuganov, I.N. Bokarev

I.M. Sechenov First Moscow State University, Russia

The growing occurrence of thrombophilic conditions in recent years, the discovery of new forms of thrombophilia, the involvement of intravascular microcoagulation in the development of many diseases make their study of primary importance especially in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherothrombosis. Such investigations would facilitate a deeper understanding of the detailed mechanisms of thrombosis in these patients and thereby contribute to the optimization of their treatment and prevention.

Key words: intravascular microcoagulation; coagulation; thrombophilia; chronic obstructive pulmonary disease; atherothrombosis.

По данным ВОЗ (2011), ведущими причинами смерти во всем мире являются ишемическая болезнь сердца, инсульт и хроническая обструктивная болезнь легких [1]. Интерес к изучению механизмов развития указанных заболеваний неуклонно возрастает. Особая роль отводится современным представлениям о системе свертывания крови. Тромбоз коронарных артерий сердца выявляется в 95—97% случаев у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда. В 85—90% случаев инсульта обнаруживается его ишемическая природа, обусловленная тромбами и тромбоэмболами. Ежегодно один человек из 1000 умирает вследствие тромбоэмболии легочной артерии, вызванной флеботромбозом.

Для развития венозного и артериального тромбоза необходимы замедление кровотока, повреждение стенки сосуда и нарушение процесса свертывания крови. Перечисленные факторы получили впоследствии название «триада Вирхова».

Тромбоз — патологическое состояние, характеризующееся внутрисосудистым или внутрисердечным формированием кровяных сгустков — тромбов, образующихся за счет фибрина, тромбоцитов и оседающих в том или ином количестве в их структурах эритроцитов и лейкоцитов. Тромбы обычно связаны со стенкой сосудов и в той или иной степени обтурируют их просвет [2].

К развитию тромбоза приводит нарушение свертывания крови. Процесс внутрисосудистого свертывания крови, или гемокоагуляции, происходит постоянно в течение всей жизни человека. В то же время его интенсивность бывает разной. Гемокоагуляция внутри сосудистого русла осуществляется при взаимодействии системы

прокоагулянтов, формирующих фибрин, тромбоцитов и системы фибринолиза. Активированные тромбоциты и мембраны поврежденных клеток участвуют в формировании специфических комплексов, состоящих главным образом из белков-прокоагулянтов, которые и обеспечивают сам феномен свертывания крови.

Современные представления о механизме функционирования тромбоцитарного компонента гемокоагуляции могут быть сформулированы следующим образом. Нормальные тромбоциты имеют дисковидную форму и в циркулирующей крови перемещаются изолированно друг от друга, не вступая во взаимодействие с эндотелием сосудов. При повреждении сосудистой стенки тромбоциты с помощью фактора Виллебранда прилипают к субэндотелиальным структурам — коллагеновым волокнам, миофибриллам, миоцитам; при этом они приобретают сферическую форму. Эта стадия обозначается термином «адгезия тромбоцитов». Через 30—60 с адгезированные тромбоциты выделяют в окружающую среду АДФ, серотонин, адреналин, фибриноген, фактор 4 тромбоцитов и ряд других биологически активных веществ. Происходит стимулирование агрегации тромбоцитов, под которой подразумевается их слипание друг с другом. При этом высвобождение биологически активных веществ из тромбоцитов усиливается. Этот феномен обозначается как «реакция высвобождения». В результате происходит быстрое образование рыхлой тромбоцитарной пробки, которая обеспечивает первичный гемостаз, но является нестойкой и может быть разрушена. В связи с этим указанную фазу принято называть обратной агрегацией тромбоцитов. Благодаря лавинообразному нарастанию концентрации агрегатов обратимая фаза агре-

гации тромбоцитов переходит в необратимую. В этом существенную роль играет тромбин, образующийся в результате активации плазменных факторов свертывания крови. Сами тромбоциты способствуют активации фактора XII, образованию активного фактора X и появлению тканевого фактора. При разрушении мембран тромбоцитов создаются условия для объединения тромбоцитарных агрегатов и уплотнения полученного сгустка.

Одновременно с тромбоцитами в процессе гемокоагуляции участвуют прокаогулянты — группа белков и ионы кальция, которые в процессе своего взаимодействия приводят к образованию фибрина. Именно фибрин является основой как гемостатического, так и тромбоцитарного феномена.

Общепринятым в настоящее время является использование цифрового обозначения факторов свертывания крови, кроме тканевого фактора и ионов кальция, иногда фибриногена и протромбина. Кроме этих факторов, в процессе фибринообразования принимают участие прекалликреин (фактор Флетчера) и кининоген с большой молекулярной массой (фактор Фицджеральда). Предполагается, что процесс формирования фибрина заключается в последовательном взаимодействии всех факторов друг с другом. При этом некоторые из них — проэнзимы превращаются в активные ферменты, а некоторые служат лишь для обеспечения взаимодействия энзима с субстратом [3].

Долгое время главенствовала теория наличия двух путей активации плазменного гемостаза и фибринообразования. Внутренний путь образования фибрина предполагал первоначальную активацию фактора XII, который при участии прекалликреина и высокомолекулярного кининогена активирует фактор XI; далее активируются факторы IX и VIII и в процесс включается активный фактор X. Внешний путь начался с формирования комплекса фактора VIIa и тканевого фактора, который активировал фактор X. Далее следовали формирование протромбиназы (факторы Xa и Va), переход протромбина в тромбин и образование фибринового сгустка.

Дальнейшие исследования показали, что ведущая роль в инициации свертывания крови принадлежит тканевому фактору и внешнему пути формирования фибрина. Детально собственно процесс фибринообразования может быть представлен следующим образом: первоначально происходит образование активаторов факторов XI и VII. Это осуществляется через цепь взаимодействий фактора Хагемана (XII), прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. На следующем этапе происходит активация факторов XI и VII. Новым в современной гипотезе фибринообразования представляется факт объединения внутреннего и внешнего путей активации фактора X, что обосновывается способностью калликреина одновременно влиять на формирование активного фактора VII [4, 5].

Активация фактора IX фактором XIa приводит к возможности образования комплекса, включающего Ca^{2+} , фосфолипиды, фактор IXa, фактор VIII. Комплекс с фосфолипидом и ионами кальция образует также фактор VIIa. Эти комплексы активируют фактор X, который является ключевым в формировании тромбина. Комплекс фактора Xa с фосфолипидами, кальцием и фактором V воздействует на протромбин и приводит к образованию тромбина. Сам тромбин воздействует на молекулу фибриногена, что приводит к образованию фибриновой сети. При этом первоначально от молекулы фибриногена отщепляются низкомолекулярные пептиды — фибринопептид A, отщепляющийся от α -цепи фибриногена, и фибринопептид B, отщепляющийся от β -цепи. Образующиеся мономеры фибрина соединяются друг с другом и формируют фибриновую сеть (полимеризация). После действия фактора XIIIa она укрепляется, стабилизируется и приобретает законченный вид.

Генерация тромбина является ключевой реакцией гемокоагуляции; она осуществляется в 2 этапа. На первом этапе, в фазе инициации, происходит образование небольшого количества тромбина, который катализирует активацию факторов свертывания. На втором этапе, в фазе распространения, происходит так называемый тромбиновый взрыв, который приводит к формированию большого количества фибрина, определяющего размеры тромба [6].

Интенсивность внутрисосудистого свертывания крови контролируется противосвертывающими белками, к которым относятся антитромбин, кофактор гепарина II, α_2 -макроглобулин, ингибиторы α_1 -протеазы и компонента C1-комплемента, а также протеины C и S, тромбомодулин и ингибитор пути тканевого фактора. При этом протеин C, активированный комплексом тромбин—тромбомодулин, вместе с протеином S ингибируют активированные кофакторы (Va и VIIIa), а все остальные подавляют действие самих активированных факторов. Ингибитор пути тканевого фактора ограничивает активность фактора Xa и комплекса тканевый фактор—фактор VIIa.

Величина тромба также зависит от фибринолитической системы крови, состоящей из плазминогена, его активаторов (тканевый t-PA и урокиназный u-PA) и ингибиторов активаторов (PAI-1 и PAI-2), определяющих уровень образующегося плазмينا.

В процессе активации свертывания и формирования фибринового сгустка в крови появляются молекулы, свидетельствующие о том, что этот процесс происходит. Они обозначаются как маркеры постоянно происходящего внутри сосудистого русла процесса микросвертывания крови, который может иметь разную степень интенсивности.

При I степени интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы. При II степени уровень маркеров свертывания крови повышен. Это переходящее состояние, и его влияние на функции органов и систем организма практически незаметно. При III степени уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но при обычной клинической картине заболевания не всегда четко выявляется. Предполагают, что целенаправленная регуляция интенсивности внутрисосудистого свертывания крови может улучшить прогноз заболевания. При IV степени повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного, — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — синдром ДВС.

К маркерам внутрисосудистого свертывания крови относятся продукты деградации фибрина: фибриноген, фибринопептид A, D-димер, растворимые комплексы фибрин-мономера, фибрин-мономер, лишенный фибринопептидов, β -тромбоглобулин, фактор 4 тромбоцитов [7].

Большая роль в формировании тромбов отводится наличию так называемой тромбофилии. Тромбофилией называют наследственную предрасположенность организма к развитию тромбоза или внутрисосудистого свертывания крови вследствие нарушения регуляторных механизмов системы гемокоагуляции либо изменения свойств отдельных ее звеньев [8—10]. Следует подчеркнуть, что тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении этого слова и практически не имеет клинических проявлений [11], что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования. К тромбофилическим состояниям относятся дефект антитромбина III, дефект протеинов C и S, резистентность к активированному протеину C (дефект фактора V — лейденская мутация), дефект молекулы протромбина (протромбин A-20210), дефект фибриногена, кофак-

тора гепарина II, плазминогена, активатора плазминогена, фактора Хагемана, наследуемая гиперактивность тромбоцитов, гипергомоцистеинемия, волчаночный антикоагулянт. Все перечисленные состояния характеризуются повышенной склонностью организма к развитию внутрисосудистых тромбов, однако обязательно приводят к тромбообразованию. По-видимому, для этого нужны какие-то добавочные компоненты — повреждение сосудистой стенки или замедление кровотока. Вероятно, при образовании тромба всегда имеется сочетание нескольких предрасполагающих факторов.

На сегодняшний день факторы риска тромбообразования могут быть идентифицированы более чем у 80% пациентов, причем по крайней мере у половины из них имеется более одного фактора. Так, по данным R. Bertina [12], 50% случаев тромбоза любой локализации у пациентов с наследственной тромбофилией ассоциировано с наличием не менее одного приобретенного фактора риска, в том числе хирургической операции, беременности, приема оральных контрацептивов, курения и др. У пациентов с наследственной тромбофилией тромбоз часто обусловлен сочетанием нескольких генных полиморфизмов системы гемостаза. При этом гомозиготные мутации или сочетание двух и более гетерозиготных полиморфизмов (мультигенная тромбофилия), как правило, приводят к развитию тромбоза в молодом возрасте (до 50 лет) и ассоциированы со склонностью к рецидивам, однако единственная гетерозиготная замена чаще всего не сопровождается тромбозом и может быть выявлена лишь при лабораторном исследовании [10]. Таким образом, тромбофилии обусловлены наличием генетического фактора, предрасполагающего к развитию тромбоза у лиц, имеющих дополнительные факторы риска тромбообразования. Последние весьма многочисленны и включают ряд заболеваний (сахарный диабет, ожирение, истинная полицитемия, инфекции, злокачественные новообразования, васкулиты, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, болезни почек, особенно протекающие с развитием нефротического синдрома и др.) и состояний (иммобилизация, гипогидратация и пр.), включая и физиологические (возраст старше 40 лет, беременность, роды и послеродовой период), применение некоторых лекарственных средств (оральные контрацептивы, андрогены, препараты интерферона, тромболитики, гепарины), гиперлипидемию, курение [13—16]. Очевидно, что сегодня тромбозы следует рассматривать как мультифакториальную патологию, для развития которой необходимо взаимодействие генетической предрасположенности и факторов риска [17—20]. Особый интерес с этой точки зрения представляют атеротромбоз и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск развития атеротромбоза независимо от курения и других сердечно-сосудистых факторов риска. Инфаркт миокарда — главная причина смерти таких больных. Потенциальные механизмы развития атеротромбоза: бронхиальное воспаление, гипоксия, оксидативный стресс [21]. Считается, что ингаляционные глюкокортикостероиды способны снизить смертность больных ХОБЛ за счет уменьшения системного воспаления.

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Шелест Екатерина Алексеевна — аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ; ассистент каф. госпитальной терапии №1 (ГКБ №20), лечебного факультета; лаборант-исследователь лаб. проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза НИЦ; e-mail: sheleste@yandex.ru

Попова Людмила Викторовна — канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии №1 (ГКБ №20), лечебного факультета; мл. науч. сотр. лаб. проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза НИЦ.

Шуганов Евгений Григорьевич — д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, МПФ.

Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 (ГКБ №20), лечебного факультета; зав. лаб. проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза НИЦ.

Установлено, что ХОБЛ в периоде обострения сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов в тромбоцитах и снижением антиоксидантной защиты организма. Показано, что у больных наблюдается активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выражающаяся в повышении спонтанной агрегации тромбоцитов, уровня фактора 4 тромбоцитов и фактора Виллебранда. У таких пациентов обоснована необходимость включения в комплексное лечение ацетилсалицилата [22].

У пожилых пациентов с внебольничной пневмонией и ХОБЛ развиваются однонаправленные нарушения в системе гемостаза и фибринолиза с высокой коагулянтной и низкой фибринолитической активностью, тенденцией накопления в воспалительном очаге стабилизированного фибрина. Это обуславливает возникновение синдрома внутрисосудистого свертывания и развитие пневмосклероза, а в ряде случаев — развитие нагноительных заболеваний. Обнаружение при внебольничной пневмонии и ХОБЛ у больных пожилого возраста такого маркера ДВС-синдрома, как растворимые фибрин-мономерные комплексы, отражает его гиперкоагуляционную фазу. Выявление в сыворотке крови продуктов деградации фибриногена свидетельствует о вторичном фибринолизе с развитием фазы гипокоагуляции и нерезкой коагулопатии потребления [23].

М. Aibar и соавт. [24] обнаружили повышение уровня фибриногена, D-димера, фактора VIII и фактора Виллебранда при обследовании 51 больного ХОБЛ вне обострения по сравнению с группой здоровых лиц.

В опубликованном в 2010 г. исследовании [25] авторы определяли роль гипоксии у 22 больных со стабильной ХОБЛ умеренной степени выраженности. Состояние гиперкоагуляции подтвердилось повышением тромбин-антитромбинового комплекса, активацией фрагментов протромбина 1 + 2 и интерлейкина-6. В то же время уровень D-димера и антигена фактора Виллебранда не отличался от показателей в контрольной группе.

Повышение уровня фибриногена и тромбоцитной массы у больных ХОБЛ показано А. Lekka и соавт. [26]. В то же время уровень D-димера не отличался от такового у здоровых лиц [26, 27].

На основании представленных данных можно заключить, что ХОБЛ приводит к повышению внутрисосудистого микросвертывания крови, особенно в период обострения, однако в этих исследованиях слишком маленькие выборки и авторы не учитывают наличие или отсутствие тромбофилии, которая в общей популяции встречается довольно часто — у каждого шестого жителя планеты.

Дальнейшее изучение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с ХОБЛ, атеротромбозом, принимая во внимание роль тромбофилии, имеет серьезные перспективы. В настоящее время необходима организация крупноцентровых исследований на больших контингентах больных с несколькими контрольными группами с целью изучения влияния тромбофилии на развитие и течение ХОБЛ, атеротромбоза, и наоборот. Все это даст возможность разработать подходы к профилактике развития как артериального, так и венозного тромбоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данные ВОЗ о ведущих причинах смерти. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
2. **Бокарев И.Н.** Внутренние болезни. М.: «Мед. информ. агентство»; 2009: 21—42.
3. **Баркаган З.С., Момот А.П.** Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 3-е. М.: Ньюдиамед; 2008.
4. **Бокарев И.Н., Медведев А.П.** Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. М. Межрегиональная общественная организация специалистов по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта — Б.А. Кудряшова (МООСПИТГИПС): Метод. рекомендации, 2012: 3—8.
5. **Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А.** Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М.; ООО «Авансес солюшнз»; 2012: 43—51.
6. **Al Dieri R., de Laat B., Hemker H.C.** Thrombin generation what have we learned. *Blood Rev.* 2012; 26 (5): 197—203.
7. **Бокарев И.Н., Попова Л.В.** Проблемы постоянного и диссеминированного внутрисосудистого микросвертывания крови. Как их понимать? Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2011; 11: 4—9.
8. **Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И.** и др. Физиология системы гемостаза. М.; 1995.
9. **Schafer A.** Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet.* 1994; 344: 1739—42.
10. **Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A.** et al. Inherited thrombophilia. Part I. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 651—62.
11. **Воробьев А.И.** Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНХТ 12 ноября 2008 г. Московский доктор. Вестник Московского городского научного общества терапевтов. 2009; 3 (92): 1, 4—5.
12. **Bertina R.M.** Genetic approach to thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 92—9.
13. **Nachman R.L., Silverstein R.** Hypercoagulable states. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 819—27.
14. **Whitemann T., Hassouna H.I.** Hypercoagulable states. *Hemat. Oncol. Clin. N. Am.* 2000; 14: 1431—48.
15. **Llach F.** Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985; 28: 429—35.
16. **Rabelink T.J., Zwaginga J.J., Koomans H.A.** et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int.* 1994; 46: 287—98.
17. **Rosendaal F.R.** Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 610—9.
18. **Salomon O., Steinberg D.M., Zivelin A.** et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 511—8.
19. **Козловская Н.Л., Боброва Л.А.** Генетическая тромбофилия и почки. Клиническая нефрология. 2009; 3: 23—34.
20. **Heit J.A.** Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007; 1: 127—35.
21. **Fimognari F.L., Scarlata S., Conte M.E., Incalzi R.A.** Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 89—96.
22. **Камаева Э.Р.** Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2008.
23. **Полунина О.С.** Особенности диагностики и течения неспецифических заболеваний легких и плевры у пожилых: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград; 2007.
24. **Aibar M.A., Laborda K., Conget F., Cornudella R.** Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2010; 33 (1): 43—50.
25. **Sabi R., Thomas P., Shal D.J., Collins P., Linnane S.J.** The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients With COPD. *Chest.* 2010; 138: 47—51.
26. **Lekka A., Dalamaga M., Triantafylli M., Sotiropoulos G., Poulo D.** Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Haematologica.* 2008; 93 (s1): 409. Abs. 1031.
27. **Silva D.R., Coelho A.C., Gazzana M.B., Menna Barreto S.S., Knorst M.M.** D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study. *COPD.* 2012; 9 (4): 426—31.

REFERENCES

1. WHO data on the leading causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
2. **Bokarev I.N.** Internal diseases. Moscow: «Meditsinskoe informatsionnoe agensvo»; 2009: 21—42 (in Russian).
3. **Barkagan Z.S., Momot A.P.** Diagnosis and controlled treatment of hemostatic disorders. Izdanie 3. Moscow: «N'yudiamed»; 2008 (in Russian).
4. **Bokarev I.N., Medvedev A.P.** Laboratory methods of haemocoagulation. Moscow. Mezhregional'naya obshchestvennaya organizatsiya spetsialistov po izucheniyu trombozov, gemorragiy i patologii sosudov im. A.A. Shmidta — B.A. Kudryashova (MOOSPITGIPS): Metodicheskie rekomendatsii. 2012: 3—8 (in Russian).
5. **Lyapina L.A., Grigor'eva M.E., Obergan T.Yu., Shubina T.A.** Theoretical and practical aspects of the study of the functional state of anticoagulation. Moscow; ООО «Авансес солюшнз»; 2012: 43—51 (in Russian).
6. **Al Dieri R., de Laat B., Hemker H.C.** Thrombin generation what have we learned. *Blood Rev.* 2012; 26 (5): 197—203. doi: 10.1016/j.blre.2012.06.001. Epub 2012 Jul 2.
7. **Bokarev I.N., Popova L.V.** The problems of continued and disseminated intravascular microcoagulation. What does that mean? «Tromby, krovotochivost' i bolezni sosudov». 2011; 11: 4—9 (in Russian).
8. **Baluda V.P., Baluda M.V., Deyanov I.I.** et al. Physiology of hemostasis. Moscow; 1995 (in Russian).
9. **Schafer A.** Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet.* 1994; 344: 1739—42.
10. **Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A.** et al. Inherited thrombophilia. Part I. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 651—62.
11. **Vorob'ev A.I.** Hypercoagulation in internal medicine. *Moskovskiy doktor. Vestnik Moskovskogo gorodskogo nauchnogo obshchestva terapevtov.* 2009; 3 (92): 1, 4—5 (in Russian).
12. **Bertina R.M.** Genetic approach to thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 92—9.
13. **Nachman R.L., Silverstein R.** Hypercoagulable states. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 819—27.
14. **Whitemann T., Hassouna H.I.** Hypercoagulable states. *Hemat. Oncol. Clin. N. Am.* 2000; 14: 1431—48.
15. **Llach F.** Hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985; 28: 429—35.
16. **Rabelink T.J., Zwaginga J.J., Koomans H.A.** et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int.* 1994; 46: 287—98.
17. **Rosendaal F.R.** Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 610—9.
18. **Salomon O., Steinberg D.M., Zivelin A.** et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 511—8.
19. **Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A.** Genetic thrombophilia and kidneys. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2009; 3: 23—34 (in Russian).
20. **Heit J.A.** Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007; 1: 127—35.
21. **Fimognari F.L., Scarlata S., Conte M.E., Incalzi R.A.** Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 89—96.
22. **Kamaeva E.R.** Lipid peroxidation in platelets, vascular-platelet hemostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Candidate of Medical Sciences sci. diss. Ufa; 2008 (in Russian).
23. **Polunina O.S.** The diagnostic features and course of non-specific lung and pleura diseases in the elderly: MD sci. diss. Volgograd; 2007 (in Russian).
24. **Aibar M.A., Laborda K., Conget F., Cornudella R.** Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2010; 33 (1): 43—50.
25. **Sabi R., Thomas P., Shal D.J., Collins P., Linnane S.J.** The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients With COPD. *Chest.* 2010; 138: 47—51.
26. **Lekka A., Dalamaga M., Triantafylli M., Sotiropoulos G., Poulo D.** Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Haematologica.* 2008; 93 (s1): 409. Abs. 1031.
27. **Silva D.R., Coelho A.C., Gazzana M.B., Menna Barreto S.S., Knorst M.M.** D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study. *COPD.* 2012; 9 (4): 426—31.

Поступила 23.06.13