

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Анализ данных литературы и собственные исследования позволили выявить новые закономерности нарушений системы гемостаза при различных заболеваниях почек. Показано, что при патологии почек изменения в системе гемокоагуляции следует рассматривать как трансформацию стационарных уровней свертывающего и противосвертывающего звена, а не только как гипер- или гипо гемокоагуляцию согласно концепции ДВС-синдрома. При заболеваниях почек нет коагулопатий потребления, характерных для ДВС-синдрома, а поэтому гепарин и фибринолитики, используемые при лечении нефритов, мало эффективны. Терапия нефритов глюкокортикоидами не дает желаемого результата, ибо вызывает ускорение локальной системы гемостаза почек. Терапевтический эффект получен при назначении плазмы с высоким содержанием АТ-III, которая усиливает выделение из больных почек фракции C_3 -комплемента, т. е. проявляя цитопротекторные свойства, а также фентоламина и продектина, уменьшающих выброс в локальный и общий кровоток активной протромбиназы и инактивирующих калликреин.

Современный уровень знаний о роли почек в физиологии свертывания крови позволяет полагать, что этот орган имеет важное значение в регуляции системы гемостаза. В сосудистом русле функционально-активных почек устанавливается гемостатический потенциал, отличающийся от общего кровотока, что согласуется с концепцией мозаичности системы гемостаза в различных участках сосудистого русла [1, 2, 3].

Исследования последних лет значительно расширили представления о механизмах, сохраняющих кровь в жидком состоянии. Эти процессы хорошо изучены при многих заболеваниях. Некоторые патологические состояния и, в частности, гломерулонефриты, а также другие заболевания почек остались без должного внимания, хотя данные патологические состояния нередко сопровождаются тромбгеморрагическими осложнениями.

В настоящее время получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что важным механизмом патогенеза может быть нарушение гемокоагуляции как местно в почках, так и распространенное с захватом микроциркулярного русла других органов [4, 5, 6].

Исследователи находят при заболеваниях почек гипер- или гипокоагуляцию, т. е. разнонаправленные изменения в системе гемостаза. Такая мозаичность коагулопатических расстройств при патологии почек до настоящего времени не нашла должного объяснения. Поэтому мало разработаны способы коррекции этих осложнений. Лечение гломерулонефрита гепарином оказалось не столь эффективным, как считалось ранее, ибо нередко летальные исходы, а на вскрытии обнаруживается тромбоз сосудов почек и других паренхиматозных органов [7, 8, 9, 10]. По всей вероятности, это

обусловлено тем, что терапия заболеваний почек не учитывает мозаичности системы РАСК. Гемостатический потенциал в сосудистом русле почек и общем кровотоке различен. Поэтому использование регуляторов при коррекции системы РАСК должно проводиться на фоне возможно более точного представления о гемостатических потенциалах в конкретных участках кровотока [1, 2, 3].

Анализ данных литературы и собственных исследований показал, что наиболее выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются при смешанной форме хронического гломерулонефрита, особенно при развитии хронической почечной недостаточности, а также нефротическом синдроме, геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС), гематурическом варианте хронического нефрита, нефропатии беременных и остром гломерулонефрите (остром нефротическом синдроме) [11-19].

Показано, что при многих заболеваниях почек ускорено образование протромбиназы, вследствие высокой активности факторов внешнего и внутреннего пути гемостаза и калликреина.

При хронических же заболеваниях почек концентрация АТ-III резко снижается, что связано с повышением проницаемости мембран клубочков и усиленным выделением этого антикоагулянта в мочу. Не исключено, что АТ-III расходуется на инактивацию активированных факторов гемокоагуляции, а также на образование комплексов с ПДФ и гепарином и выделением в мочу. [10, 11-18].

Несмотря на существенное ускорение I фазы свертывания крови, тромбиногенез значительно ниже ожидаемого. Это связано с тем, что уже на предшественники протромбина – фрагменты F_{1+2} – не обладающие тромбогенным

эффектом, возбуждаются хеморецепторы с последующим освобождением гепарина из его тканевых депо [20]. Наряду с этим гепарин выделяется из воспаленной почечной паренхимы, где его накапливается очень много. Гепарин вступает в комплексы с тромбогенными белками плазмы и катехоламинами. Комплексные соединения гепарина препятствуют образованию стабилизированного фибрина, в связи с тем, что обладают деполимеризационными свойствами. Комплекс плазмин-гепарин может лизировать фибрин даже при большой концентрации антиплазминов [21, 22]. В результате такого действия комплекса плазмин-гепарин на фибрин – образуется ПДФ. Не исключено, что в начальной фазе заболевания увеличению в кровотоке ПДФ способствует и ферментативный фибринолиз, который при развитии ХПН полностью ингибируется. Из этого следует, что термины гипер или гипокоагуляция не совсем точны, ибо в данном случае обращается внимание только на 1 фазу гемокоагуляции, без учета последующих фаз и механизмов, противодействующих этому процессу, то есть поддерживающих кровь в жидком состоянии.

Видимо, правильнее говорить не о гиперкоагуляции, а о переходе (трансформации) стационарной системы гемостаза с одного на другой уровень, определяемый функциональной мобильностью свертывающего и противосвертывающего звена. Эти системы находятся в реципрокных взаимоотношениях. При почечной недостаточности (ХПН) эта сопряженность может нарушаться не столько за счет повышения активности протромбиназы, сколько в результате угнетения механизмов, поддерживающих жидкое состояние крови. Резкое снижение литических и антикоагулянтных свойств комплексов гепарина является важнейшей причиной, вызывающей рассогласование в системе РАСК при заболеваниях почек. Клинически это проявляется тромбоэмболическими осложнениями.

Известно, что концентрация прокоагулянтов в крови здоровых людей также всегда выше, чем это необходимо для полноценной остановки кровотечения. Однако кровь находится в жидком состоянии. Причины этого явления очень хорошо изложены в работах ряда авторов [2, 9, 10, 21, 23]. Чрезмерное повышение комплексообразования, как правило, сопровождается геморрагическими осложнениями. Причина геморрагического диатеза состоит в том, что тромбогенные белки плазмы (фибриноген,

тромбин, фактор XIII) утрачивают свои нативные свойства после того, как они связываются в комплексы с гепарином. Развивается «ложная гипо- и афибриногемия». Термин **«коагулопатия потребления» в принципе неверен**. У больных с кровотечениями фибриноген связан с гепарином в комплекс и определяется только после 2-3-часовой инкубации плазмы или даже на вторые сутки, когда распадаются комплексы и данный белок приобретает способность к свертыванию. Количество тромбоцитов при заболеваниях почек также не уменьшается, но нарушается их адгезия и агрегация [11-18]. Вероятно, это обусловлено тем, что при заболеваниях почек уменьшается выработка простагландинов, снижается уровень циклических эндоперексидов, тромбосана, циклической АМФ, что отражается на функциональной активности тромбоцитов [19]. Высокие концентрации ПДФ потенцируют эти эффекты. Все эти факторы приводят к снижению стабилизации, ретракции, прочности и плотности фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, т. е. создаются благоприятные условия для возникновения у больных геморрагического синдрома [11-18].

Выявленные закономерности в системе РАСК у больных людей окончательно подтверждены на модели экспериментального нефрита в опытах на животных (кроликах). Показано, что в сосудистом русле почек здоровых животных устанавливается определенный гемостатический уровень. При Мазуги-нефрите в сосудистом ложе почек возникает новый стационарный уровень системы гемостаза. В крови, оттекающей от больных почек, повышается, в основном, активность факторов, участвующих в образовании кровяной и тканевой протромбиназы. Увеличивается активность калликреина, который запускает как внешний, так и внутренний путь свертывания крови. Кровь, покидающая сосудистое ложе почек, обогащается гепарином и ПДФ. Содержание C_3 компонента комплемента и АТ-III снижается [11-18].

Казалось бы, на этом фоне должен быть значительно усилен тромбогенез, что, несомненно, сопровождалось бы массивным тромбозом почечных сосудов и гибелью животных. Однако летальности животных при остром нефрите мы не наблюдаем. Кровь в сосудах почек остается в жидком состоянии, чему способствует мобилизация защитных механизмов. Одним из таких защитных барьеров являются комплексные соединения гепарина как проявление актив-

ности противосвертывающей системы (ПСС). Особенно резко увеличиваются литические способности комплекса плазминоген– и плазмин-гепарин (ПГГ и ПГ), за ними следует фибриноген-гепарин (ФГ) и адреналин-гепарин (АДГ).

Ферментативная фибринолитическая активность угнетается. Стабилизированный фибрин лизируется под влиянием комплексов ПГ с образованием ПДФ. Другие же комплексы препятствуют полимеризации фибрина, этим самым поддерживая жидкое состояние крови [11-18]. К тому же ПДФ образуют с фибриногеном соединения, толерантные к действию тромбина, и тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов [24]. Экспериментальные данные явились подтверждением того, что в стадию острого нефрита образование окончательного фибрина мало. Поэтому говорить о доминировании свертывания на данном этапе развития заболевания не совсем точно. Система гемостаза переходит на иной уровень стационарного состояния и зависит от функциональной мобильности свертывающего и противосвертывающего потенциала [11-18].

При хроническом Мазуги-нефрите снижается формирование протромбиназы. Это может быть связано с подавлением активности калликрейна и C_3 компонента комплемента в почках. Несмотря на уменьшение протромбиназообразования, отложение фибрина в почках увеличивается. Это подтверждается также и резким снижением выхода из почек ПДФ. Следовательно, важно не столько влияние факторов, потенцирующих тромбообразование и свертывание крови, сколько уменьшение соединений, угнетающих этот процесс, то есть поддерживающих кровь в жидком состоянии. В крови, оттекающей от почек при их хроническом воспалении, значительно снижается содержание гепарина и активность комплексных соединений. Обращает на себя внимание тот факт, что при глубокой депрессии ферментативного фибринолиза, уровень ПДФ в крови еще высок по сравнению со здоровыми животными, хотя ниже, чем у кроликов с острым нефритом. Эти факты являются подтверждением того, что в хроническую стадию нефрита борьбу с фибринообразованием ведут комплексные соединения гепарина: ФГ, АДГ и другие комплексы тормозят полимеризацию фибрина, а ПГ – растворяет стабилизированный фибрин. Однако в стадию хронического нефрита этих защитных механизмов становится явно недостаточно, судя по тому, что часть животных погибает при явлениях тромбоза почек и других

паренхиматозных органов. Возможен прорыв этого защитного барьера, связанный не столько с повышением свертываемости, сколько с уменьшением соединений, поддерживающих жидкое состояние крови.

Реальнее представлять эти изменения в гемостазе как трансформацию одного стационарного состояния крови в другой, характеризующийся в данном конкретном случае сниженной функциональной мобильностью противосвертывающего звена системы РАСК. Это подтверждается исследованием почечной ткани и мочи больных животных. В почках повышена не только активность прокоагулянтов, но и антикоагулянтов, в частности гепарина, а также неферментативного фибринолиза. В моче увеличено содержание АТ-III и комплексов гепарина, особенно ПГГ и ПГ. В больных почках и моче возрастает уровень ингибиторов ферментативного фибринолиза. Вследствие этого при хроническом нефрите увеличиваются ферментативные литические свойства мочи, а неферментативные – угнетаются, но не исчезают. Последнее, видимо, служит причиной повышенного содержания в моче ПДФ при хроническом нефрите в отличие от таковых у здоровых животных. Подобные изменения гемостатического статуса почек и мочи обнаружены также и у людей [10-19].

Исходя из признания при нефритах коагулопатических синдромов, допускается потребление прокоагулянтов, в том числе и фибриногена, на образование фибрина в их первую стадию – гиперкоагуляции. В связи с этим рекомендуется применение гепарина. Однако последние исследования показали, что такие традиционные препараты, как гепарин, плазмин и т. д. при неправильном применении формируют нарастание готовности к свертыванию и тромбообразованию. Эти «рикошетные» или медикаментозные тромбозы отличаются тяжестью и резистентностью к дальнейшей терапии [9, 25, 27, 28].

Доказано, что нефрит сопровождается резким повышением в крови гепарина. В то же время часто этим больным вводят с целью лечения экзогенный гепарин [7, 8, 29, 34]. Однако введение экзогенного гепарина сопровождается или геморрагиями, или тромбозами. Повышение коагулирующего потенциала крови объясняют рефлекторным выбросом в кровоток прокоагулянтов [21, 23, 32], а также истощением плазменных кофакторов гепарина и, в частности, АТ-III [9, 10, 23, 26]. Наряду с этим установлено, что комплексы гепарин-тромбо-

циты обуславливают синтез антител, которые в присутствии гепарина агрегируют тромбоциты, с образованием тромбов в артериях и венах, а также происходит образование криоглобулинов, преципитация крупномолекулярных иммунных комплексов, ухудшающих микроциркуляцию [2, 9, 10, 25, 26].

Данные исследования явились одной из предпосылок для более глубокого изучения регуляции локальной системы гемостаза почек и, в частности, влияния на этот процесс гепарина [11-18].

В крови кроликов больных Мазуги-нефритом обнаружено снижение АТ-III. Подобный фон явился моделью для определения антикоагулянтных возможностей гепарина при экспериментальном нефрите. Эти исследования показали, что введенный животным гепарин вызывает парадоксальные реакции. С одной стороны, экзогенный гепарин непосредственно воздействует на все фазы гемостаза, несколько подавляет активность участвующих в этом процессе энзимов. Но с другой стороны, он потенцирует активность протромбиназообразующих факторов вследствие прокладывания калликреин-кининового «моста» между внешним и внутренним путем системы гемокоагуляции, повышая активность калликреина. Двойственное влияние гепарина, отчасти, является причиной того, что снижение протромбиназообразующих факторов при инъекции животным этого антикоагулянта мало заметно [10-19].

Вторая, обнаруженная нами парадоксальная реакция от введения гепарина – это снижение литической активности комплексных соединений, то есть веществ, в образовании которых он является необходимым компонентом. По всей вероятности, это связано с избыточным количеством гепарина. Дело в том, что только оптимальные концентрации гепарина способствуют его комплексообразованию с тромбогенными белками плазмы, катехоламинами и плазминами, а высокие – подавляет эту реакцию [21, 22].

Из этих экспериментов следует, что вводить гепарин в острую фазу заболевания, когда его и так много, **нецелесообразно** из-за опасности получить негативный эффект вопреки ожидаемому результату.

Правильность этих выводов подтвердилась при назначении больным животным плазмы, богатой АТ-III. После такого лечения существенно снижается активность протромбиназообразующих факторов и скорость образования активного тромбина. Увеличивается активность фермен-

тативного и неферментативного фибринолиза.

Применение же плазмينا с целью ликвидации отложений фибрина наряду с положительной (лизис фибрина в почках) дает и отрицательную реакцию – ускорение образования протромбиназы из-за повышения активности калликреина. Поэтому мы полагаем, что назначение фибринолитиков в острый период развития нефрита **патогенетически мало обосновано**, хотя и рекомендовано для клинического применения [33]. Видимо для организма более целесообразной и экономной является мобилизация комплексных соединений. Экономной в том плане, что неферментативные реакции идут с минимальными затратами энергии. Поэтому добавлять к терапии нефритов фибринолитики при высоком неэнзиматическом фибринолитическом потенциале **неэффективно**. При хроническом нефрите, когда угнетается не только ферментативный, но и неферментативный фибринолиз, дополнительное введение плазмина, видимо, вполне возможно. Не исключено, что в этот момент более целесообразным является стимулирование неэнзиматической литической активности или назначение средств, подавляющих действие ингибиторов ферментативного фибринолиза. К сожалению, сведений о последних препаратах в доступной нам литературе не обнаружено.

Учитывая иммунологический компонент многих нефропатий ясно, что лечение должно проводиться и в этом плане. Экспериментально установлено, что гидрокортизон уменьшает в почках содержание C_3 компонента комплемента, а, следовательно, тормозит иммунные процессы, направленные на разрушение клеточных элементов почечной ткани. Введение в организм животных гидрокортизона способствует также увеличению литической активности комплекса ПГГ и ПГ. Однако гидрокортизон **значительно усиливает протромбиназообразование**, особенно в почках, а также подавляет ферментативный фибринолиз, усугубляя тромбообразование в сосудах почек. Следовательно, применение гидрокортизона для лечения нефритов **нецелесообразно**.

Известно, что при заболеваниях почек имеет место активация комплемента по классическому и альтернативному пути. Под влиянием гепарина классический путь активации комплемента угнетается, а альтернативный – нередко активируется. Поэтому ингибирующее воздействие гепарина на фиксацию комплемента в почках незначительно. Вероятно, поэтому гепарин не предотвращает разрушение мембран

клеток почечной ткани. В то же время АТ-III оказывает влияние на этот процесс, усиливая выделение из почек фракции C_3 комплемента (возможно за счет диссоциации комплексов). Не исключено, что гепарин, соединяясь с АТ-III в комплекс, приобретает необходимую цитопротекторную активность, достаточную для подавления цитолитического действия компонентов комплемента на клеточные мембраны почечной паренхимы. Видимо, терапия нефритов глюкокортикоидными гормонами патогенетически мало обоснована. Более целесообразно в этом случае назначение антитромбина-III.

В качестве препарата, угнетающего протромбинаобразование, можно использовать фентоламин. Наши исследования показали, что выключение альфа-адренорецепторов понижает в почках формирование протромбиназы, особенно по внешнему пути.

Снижение протромбиназы отмечается при лечении нефрита продектином – ингибитором кининовой системы. Продектин, подавляя активность калликреина, мало влияет на антикоагулянтные и фибринолитические свойства крови, несколько увеличивая активность комплексных соединений гепарина.

Сочетанное применение этих препаратов (нативной плазмы с АТ-III, фентоламина и продектина) благоприятно отражается на системе локального гемостаза, особенно при десятидневном лечении Мазуги-нефрита. Уменьшается не только образование протромбиназы, но и, что очень важно, восстанавливается уровень АТ-III, увеличивается ферментативный фибринолиз. Неферментативная литическая активность возрастает в основном в почках, где уровень ферментативного фибринолиза при этом не меняется. По-видимому, лечение комплексом препаратов нужно продолжать до момента восстановления уровня ферментативного фибринолиза. Это в какой-то степени может стать критерием для определения сроков терапии нефритов, а также для установления тех границ, до которых можно повышать неферментативный фибринолиз. Чрезмерное усиление литической активности комплексных соединений опасно вследствие развития геморрагических осложнений [11-18].

Состояние локального гемостаза отражается на коагуляционных свойствах мочи. Коагуляционные показатели мочи можно изучать не только с целью диагностики течения патологического процесса в почках, но также с целью контроля за эффективностью проводимой терапии.

Установлено, что показатели агрегатного состояния крови в сосудистом русле почек во многом отличается от таковых в общем кровотоке. Поэтому, исследуя кровь общего сосудистого русла, можно получить данные, неадекватно отражающие локальную гемокоагуляцию. Так, в крови прошедшей через больные почки, более значительно идет процесс формирования протромбиназы. В почках выше активность калликреина и C_3 компонента комплемента; ниже концентрация фибриногена, ПДФ, гепарина и АТ-III. В крови, оттекающей от почек, сильнее ингибирован ферментативный и стимулирован неферментативный фибринолиз. Можно полагать, что в почечной крови содержание гепарина находится на более оптимальном уровне, нежели в артериальном русле, вследствие чего выше неэнзиматическая активность комплексов ПГГ, ПГ и ФГ. В крови же, притекающей к почкам, более высок уровень комплекса АДГ [11-18].

Подобные особенности локального и общего гемостаза наблюдаются также при лечении нефрита. Так, комплексная терапия приводит к более существенному подавлению протромбинаобразования в почках, нежели в артериальном русле. Однако активность калликреина значительно снижается в крови, поступающей к почкам. В артериальном русле на фоне лечения существенно уменьшается концентрация фибриногена, чем в венозном (в почках). В крови, оттекающей от почек, понижается содержание гепарина, а в притекающей – не меняется. В венозной крови возрастает ферментативная литическая активность, а в артериальной – неферментативная. Видимо, на фоне комплексного лечения необходимость в неферментативных соединениях гепарина сохраняется в основном в почках. Эти эксперименты показали, что судить о гемостатическом потенциале только на основании исследования показателей общего кровотока нельзя. Сведения о локальных процессах в почках можно получить при исследовании коагуляционного баланса мочи. Особое внимание следует обратить на тот факт, что в моче на фоне повышенного содержания АТ-III и гепарина высока концентрация прокоагулянтов, участвующих в образовании протромбиназы. Следует думать, что при нефрите содержание в моче АТ-III должно быть еще более велико, чем обнаруживаемое. Видимо, значительная часть АТ-III расходуется на снижение активности протромбиназообразующих факторов. Вероятно, что высокая концентрация в моче прокоагулянтов и АТ-III – это своеобразная

приспособительная реакция. Почки освобождают организм от избытка гемостатических факторов, уровень их в крови при нефрите очень высок. Для стабилизации гемостатического потенциала необходимы более значительные концентрации АТ-III и гепарина, которые начинают в избытке переходить из крови в мочу. Однако эта защитная реакция переходит границы целесообразности, особенно в хроническую стадию нефрита. Падение уровня АТ-III в крови, а также литической активности комплексных соединений гепарина, может вести к рассогласованию и нарушению реципрокных взаимоотношений между свертывающим и противосвертывающим звеном системы РАСК [10-19]. Эти данные являются практическим подтверждением концепции о системе РАСК, представляющей диалектическое единство и борьбу двух противоположностей – свертывания и противосвертывания, то есть обеспечения жидкого состояния крови [1, 2, 3].

В данной работе на обсуждение выносятся концепция трансформации агрегатных уровней стационарного состояния системы гемостаза при заболеваниях почек. Становление гемостатических уровней в определенном диапазоне условий базируется на реципрокности, единстве и функциональной мобильности свертывающих и противосвертывающих механизмов. Анализ данных литературы, клинических и экспериментальных исследований показал, что механизмы нарушений агрегатного состояния крови при изменении функциональной способности почек не укладывается в рамки тромбгеморрагического синдрома (ТГС) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Исторические вопросы и клиническая значимость ДВС (впервые описанного К. Раби [23] глубоко рассмотрена в монографии З.С. Баркагана [25]. Концепция ТГС не учитывает реципрокности свертывающего и противосвертывающего потенциалов крови, что приводит к выделению фаз гиперкоагуляции и гипокоагуляции тромбгеморрагического син-

дрома или коагулопатии потребления [6]. В этом наглядно выявляется метафизичность теории ТГС, которая игнорирует единство противоположностей, а, следовательно, отходит от фундаментальных законов диалектики. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что определять нарушения в системе гемостаза как гипер– или гипокоагуляционные неверно, ибо это единые процессы, диалектично связанные друг с другом. Не может одна из сторон противоположностей сосуществовать до другой и без другой. Последнее положение диалектики лежит в основе концепции о системе РАСК – регуляции агрегатного состояния крови [1, 2, 3]. Вместе с тем концепция системы РАСК апеллирует понятиями диалектического равновесия и гемостатического баланса. Наряду с этим, известно, что система крови – это открытая система, а поэтому стационарное состояние ее важнейшая биореологическая особенность [21, 30, 31, 32].

При патологии почек меняется не стационарное состояние, а лишь уровни стационарного состояния крови, приобретающие иные потенциальные знаки свертывающего и противосвертывающего звена, что принципиально меняет подходы к лечению этих заболеваний, изложенного в описании патента на изобретение: «Способ лечения заболеваний почек» [19]. Гепарино– и плазминотерапия, как это считали ранее [29, 33, 34], мало эффективна или даже опасна для больного. Не эффективно также лечение глюкокортидными гормонами. Патогенетически обоснованным является лечение заболеваний почек (гломерулонефрита) активатором эндогенного гепарина – антитромбином-III, ингибитором калликреина – продектином и блокатором альфа-адренорецепторов – фентоламином. В настоящее время начали применяться низкомолекулярные гепарины – НМГ [35, 36, 37, 38]. Однако, как справедливо замечено, НМГ не ускоряют инактивацию тромбина антитромбином-III, что ограничивает их клиническое применение [10].

Список использованной литературы:

1. Гаврилов О.К. Мозаичность гемостатических потенциалов и патология системы РАСК. – В: Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. М: Медицина; 1981. 25-38.
2. Гаврилов О.К. Теория системной регуляции агрегатного состояния крови. – В: кн.: Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. М: 1982. 5-13.
3. Горбунова Н.А. Функциональное состояние системы гемостаза на различных уровнях сосудистого русла в экспериментальных условиях. В кн.: Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. – М.: 1982. 67-81.
4. Vassali P., Vc. Gluskey R.T. The pathogenic role of the coagulation in rabbit. Masugi-nephritic. Amer. J. Patholog 1984; 45 (4): 653-677.
5. Vassali P., Vc. Gluskey R.T The coagulation process and glomerular disease. Amer. J. Med. 1965; 39 (2): 179-183.
6. Vassali P., Vc. Gluskey R.T Galle G. Pathogenic role of coagulation in human glomerulonephritis. Clin. Res. 1965; 13 (2): 316.
7. Шульцев Г.П., Панченко В.М., Базгадзе В.М. К характеристике синдрома латентного диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных гломерулонефритом. В: II Всес. съезд нефрологов в Баку. М.– Л: 1980. 263.
8. Кожемкулова Б.Ж., Панченко В.М., Гилунова Н.И. Гемокоагуляция у больных гломерулонефритом при лечении гепарином в сочетании с преднизолоном. Клини. Мед. 1979; т. 57, 7: 66-72.

9. Баркаган З.С., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Фармакотерапия и профилактика тромбозов в терапевтической практике. Метод рекомендации. -М.: 1997. 44.
10. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – 2-е перераб., испр. И доп. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1998. 191
11. Сократов Н.В. Роль почек в регуляции свертывания крови и фибринолиза. В: кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. IV Всес. конф. Саратов: 1975. 357-358.
12. Сократов Н.В., Башков Г.В. Состояние неферментативного фибринолиза при различных заболеваниях почек. В: II Всес. съезд нефрологов в Баку. М.– Л: 1980. 251-252.
13. Сократов Н.В. Состояние ферментативного и неферментативного фибринолиза при различных заболеваниях почек. Тер. архив 1983; 6: 55-58.
14. Сократов Н.В. Состояние свертывания крови и фибринолиза при остром гломерулонефрите. Врач. дело 1983; 4: 70-73.
15. Сократов Н.В., Кирсанов В.Ф. Состояние гемостаза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Врач. дело 1983; 10: 106-108.
16. Сократов Н.В. Показатели тромбоэластографии и неферментативного фибринолиза при различных заболеваниях почек. Клин. мед. 1983; 10: 43-48.
17. Сократов Н.В. Состояние систем гемостаза калликреина и комплемента при заболеваниях почек. Нефрология 2004; 2; т.8: 40-43.
18. Сократов Н.В. «Способ лечения заболеваний почек». Патент на изобретение №218283 от 27 мая 2002 года, действующий с 5 мая 1999 года. Изобретения. Полезные модели 2002; 15: 210.
19. Андреев С.В., Кубатиев А.А. Молекулярные механизмы активации и дезактивации тромбоцитарных мембран. В кн.: Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. М, 1982: 19-22.
20. Активация противосвертывающей системы протромбином 2 – предшественником тромбина (Струкова С.М., Умарова В.А., Грибкова Н.Н. и др.). Бюлл. эспер. бол. и мед. 1980; 3: 270-272.
21. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывание. М: Медицина; 1975.
22. Ляпина Л.А. Физиологические растворители нестабилизированного фибрина как гуморальные агенты противосвертывающей системы. Автореф. дис. ...докт. биол. наук. М: 1982.
23. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М: Медицина; 1974.
24. Андреев Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). М: Изд. Моск. ун-та; 1979.
25. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М: Медицина; 1980.
26. Момот А.П. Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых диагностических тестов). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.– Барнаул: 1997. 38.
27. Тараненко И.А., Момот А.П. Новый метод контроля терапии антикоагулянтами непрямого действия по протромбиновому тесту в капиллярной крови. //Клин. лаб. диагностика, 2002, №10. 33.
28. Тараненко И.А. Оптимизация оценки механизма гемокоагуляции и контролируемой терапии антикоагулянтами непрямого действия. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул: 2002. 24.
29. Грицюк А.И. Клиническое применение гепарина. Киев: Здоровье; 1981.
30. Зубаиров Д.М. Теория непрерывного свертывания крови. Казанский мед. журнал 1976, т. 57, 1: 62-67.
31. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М: Медицина; 1978.
32. Калишевская Т.М. Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания. М.: Изд-во Моск. ун-та; 1982.
33. Монастырский В.А., Амбарова Л.И. Функциональное состояние почек при экспериментальном иммунном нефрите в условиях применения гепарина, урокиназы и уроплазмина. Урол. и нефрол. 1997; 4: 23-25.
34. Панченко В.М. Свертывающая и противосвертывающая системы крови в патогенезе и лечении внутрисосудистых тромбозов. М: Медицина; 1976.
35. Макаров В.А., Кондратьева Т.Б. Применение гепаринов в клинической практике. Российский медицинский журнал. 1998; 6 №3.
36. Сидоренко Б.А., Преображенская Д.В. Низкомолекулярные гепарина: возможности применения. Кардиология. 1995; т.35, 10: 86-90.
37. Анохина Т.Ю., Соловьев О.Н. и др. Низкомолекулярные гепарина: характеристика, возможности применения у больных с ДВС-синдромом. Педиатрия. 2001, 4: 92-96.
38. Чупрова А.В., Шмаков А.Н., Соловьев О.Н. и др. Интенсификация терапии ДВС-синдрома у детей на основе применения низкомолекулярных гепаринов. Анестезиология и реаниматология. 2002, 1: 29-31.