

Г.А. Афанасьева, А.Н. Симонова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Российская Федерация

# Особенности нарушений коагуляционного потенциала крови в условиях развития системного воспалительного ответа при гнойных tuboовариальных образованиях

До настоящего времени отсутствуют систематизированные сведения о нарушениях коагуляционного гемостаза при развитии гнойных tuboовариальных образований и их взаимосвязи со сдвигами цитокинового, метаболического статуса организма. **Цель исследования:** изучить особенности нарушений коагуляционного потенциала крови, изменений цитокинового статуса, формирования острофазного ответа при развитии гнойных tuboовариальных образований у женщин. **Методы:** в основную группу включены 32 пациентки с гнойным tuboовариальным образованием, в группу сравнения — 30 небеременных женщин без признаков болезней органов репродуктивной системы в возрасте 18–40 лет. **Результаты:** у больных обнаружены укорочение активированного частичного тромбопластинового, тромбинового времени свертывания плазмы крови, увеличение продолжительности XIIa-калликреинзависимого фибринолиза, содержания в плазме продуктов паракоагуляции. В крови пациенток основной группы увеличено содержание интерлейкина (ИЛ) 1β ( $p = 0,00023$ ), фактора некроза опухоли (ФНО) α ( $p < 0,001$ ), С-реактивного белка (СРБ) ( $p < 0,001$ ), гаптоглобина ( $p < 0,001$ ), фибриногена ( $p < 0,001$ ), малонового диальдегида ( $p < 0,001$ ), гидроперексидов липидов ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями группы сравнения. Одновременно уменьшалось содержание альбуминов ( $p < 0,001$ ), трансферрина ( $p < 0,001$ ) в крови больных основной группы по сравнению с показателями группы сравнения. **Заключение:** обнаружены активация внешнего и внутреннего пути формирования протромбиназной активности, снижение активности фибринолиза у больных с гнойными tuboовариальными образованиями на фоне накопления в крови ИЛ 1β, ФНО α, гаптоглобина, СРБ, малонового диальдегида, гидроперексидов липидов. Результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований роли сдвигов цитокинового, метаболического, оксидативного статуса в инициации прокоагулянтных нарушений, а также целесообразности использования показателей ответа острой фазы воспаления в качестве объективных критериев прогнозирования тромботических осложнений у женщин с гнойными tuboовариальными образованиями.

**Ключевые слова:** гнойное tuboовариальное образование, гемостаз, фибринолиз.  
(Вестник РАМН. 2014; 11–12: 5–10)

## Обоснование

Как известно, при остром воспалении происходит активация сложного комплекса локальных и системных защитно-приспособительных реакций, включающих нейроэндокринные, иммунные, метаболические сдвиги,

изменения тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза, активности фибринолиза, калликреин-кининовой и ряда других ферментативных систем. Этот комплекс известен в литературе как «ответ острой фазы» или «синдром системного воспалительного ответа» [1–3]. Взаимосвязь между иммунными, гемо-

G.A. Afanasyeva, A.N. Simonova

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Russian Federation

## Features of Coagulative Blood Potential Disorder in Acute Constitutional Inflammatory Response of Septic Tubo-ovarian Formations

**Background:** There are no any systemized studies of relationship between the coagulative haemostasis' disorders and metabolic and cytokine status in patients with septic tuboovarian formations. **Objective:** The aim of the present work was to study the mechanisms of blood coagulation disorders and their relationships with changes of cytokine status and acute phase of inflammatory response in septic tubo-ovarian formations in women. **Methods:** 32 patients with purulent tuboovarian formations and 30 healthy women were examined. **Results:** Shortening of activated partial thromboplastin, prothrombin and thrombin clotting time, increasing the duration of XIIa-kallikrein-dependent fibrinolysis, as well as the elevation of paracoagulation products in blood plasma were observed. IL-1β ( $p = 0.00023$ ), TNF-α ( $p < 0.001$ ), C-reactive protein ( $p < 0.001$ ), haptoglobin ( $p < 0.001$ ) and fibrinogen ( $p < 0.001$ ) levels were higher in peripheral blood of patients in comparison with healthy women. Accumulation of lipid hydroperoxides ( $p < 0.001$ ) and malonic dialdehyde ( $p < 0.001$ ) occurred in the blood plasma of patients. Serum albumin ( $p < 0.001$ ) and transferring ( $p < 0.001$ ) levels were lesser in patients with purulent tuboovarian formations in comparison with healthy women. **Conclusion:** The obtained results showing an initiating role of cytokine and oxidative metabolic status changes in blood coagulation potential's and fibrinolysis activity's disorders developing. This biochemical signs may be used as objective criteria which may serve to determine the risk of thrombosis in case of acute inflammatory response in women with purulent inflammation.

**Key words:** purulent tuboovarian formation, hemostasis, fibrinolysis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 5–10)

статическими сдвигами, изменениями механизмов неспецифической резистентности происходит посредством гормонов, биологически активных веществ клеточного и плазменного происхождения, а также цитокинов [1, 2, 4]. В том случае, когда цитокиновые эффекты при остром воспалении чрезмерны и разбалансированы, возможно развитие гиперергических, угрожающих жизни состояний: септического шока, тромбгеморрагического синдрома, иммуноаллергических, цитолитических реакций и др. [4–6].

При развитии гнойных осложнений воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин закономерно возникает сложный комплекс локальных и системных структурных, метаболических, функциональных нарушений, который во многом зависит от влияния про- и противовоспалительных цитокинов [7–9]. При острых гнойно-воспалительных заболеваниях изучены изменения цитокинового статуса и профиля белковых маркеров острой фазы воспаления [9]. Однако в отечественной и зарубежной литературе до настоящего времени отсутствуют систематизированные сведения о нарушениях коагуляционного потенциала крови при развитии гнойных tuboовариальных образований и их возможной патогенетической взаимосвязи со сдвигами цитокинового, метаболического статусов организма.

Целью нашего исследования было изучить особенности сдвигов коагуляционного потенциала крови в условиях изменений цитокинового статуса и формирования ответа острой фазы воспаления при развитии гнойных tuboовариальных образований у женщин репродуктивного возраста.

## Методы

### Дизайн исследования

Для решения поставленной задачи было проведено одномоментное пассивное проспективное неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу исследования были результаты клинического, лабораторно-инструментального и ультразвукового обследования, характерные для острого сальпингоофорита, осложненного формированием гнойного tuboовариального образования. Критериями исключения из исследования послужили беременность, эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, легочная и сердечная недостаточности у пациенток.

Критериями исключения из группы сравнения, помимо перечисленных, явились также клиничко-лабораторные и инструментальные признаки болезней органов репродуктивной системы.

### Условия проведения

Исследования пациенток основной группы проводили на базе гинекологических отделений №№ 1 и 2 ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Специфические факторы, способные повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования, отсутствовали.

### Продолжительность исследования

Оценка интегративных показателей состояния коагуляционного гемостаза, фибринолиза, метаболического и цитокинового статусов женщин основной группы была

проведена в момент поступления их в стационар до начала лечения на фоне выраженных клинических проявлений патологии.

### Исходы исследования

Исходом исследования явилось определение наиболее чувствительных объективных критериев оценки риска развития тромбгеморрагических осложнений у больных с гнойными tuboовариальными образованиями.

### Методы регистрации исходов

Показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза исследованы коагулометрическими методами посредством коагулометра серии Thrombotimer фирмы Behnk-Elektronik (Германия), а также общепринятыми мануальными методами с применением реагентов фирмы «Ренам» (Россия) [10]. Цитокиновый статус оценивали по содержанию интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  в сыворотке периферической крови пациенток методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы Bender Medsystems (Австрия). Универсальным иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови обследуемых женщин определяли содержание С-реактивного белка (СРБ) (тест-система фирмы DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия), концентрацию церулоплазмينا и трансферрина (реагенты фирмы Sentinel, Италия). Количество альбуминов в сыворотке крови женщин определяли колориметрическим методом в реакции с бромкрезоловым зеленым с применением реактивов фирмы ЗАО «Диакон-ДС» (Россия). Состояние активности процессов липопероксидации оценивали по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей липидов в плазме крови пациенток с использованием общепринятых спектрофотометрических методов [11].

### Этическая экспертиза

Исследования проводили с согласия обследуемых на основании ст. 32 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утверждены ВС РФ от 22.07.1993 № 5487-1 в редакции от 30.12.2008 г.). Комитет по этике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского заключил, что данное исследование может считаться не противоречащим основам медицинской этики. Дополнительных рекомендаций комиссии не дала (протокол от 03 октября 2011 г.).

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения вариационных рядов (соответствие закону Гаусса) изучали с помощью критериев согласия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При выполнении гипотезы нормальности распределения применяли параметрические статистические методы с использованием параметров среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (SD). При невыполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали медиану с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Между собой выборки сравнивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни для анализа малых выборок, а также двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова [12]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

**Участники исследования**

В основную группу вошли 32 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет с острым сальпингоофоритом, осложнившимся формированием гнойного tuboovariального образования. Группу сравнения составили 30 практически здоровых небеременных женщин, сопоставимых по возрасту с женщинами основной группы исследования. Характеристика пациенток представлена на рис. 1.

**Основные результаты исследования**

Как оказалось, в период выраженных клинических проявлений tuboovariального образования происходило статистически значимое ( $p < 0,001$ ) укорочение активированного частичного тромбопластинового времени свертывания по сравнению с группой сравнения, что свидетельствовало об активации внутреннего механизма формирования протромбиназы (табл. 1). Одновременно происходило достоверное ( $p < 0,001$ ) возрастание протромбинового индекса больных женщин по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения, что указывало на активацию внешнего механизма формирования протромбиназы (см. табл. 1).

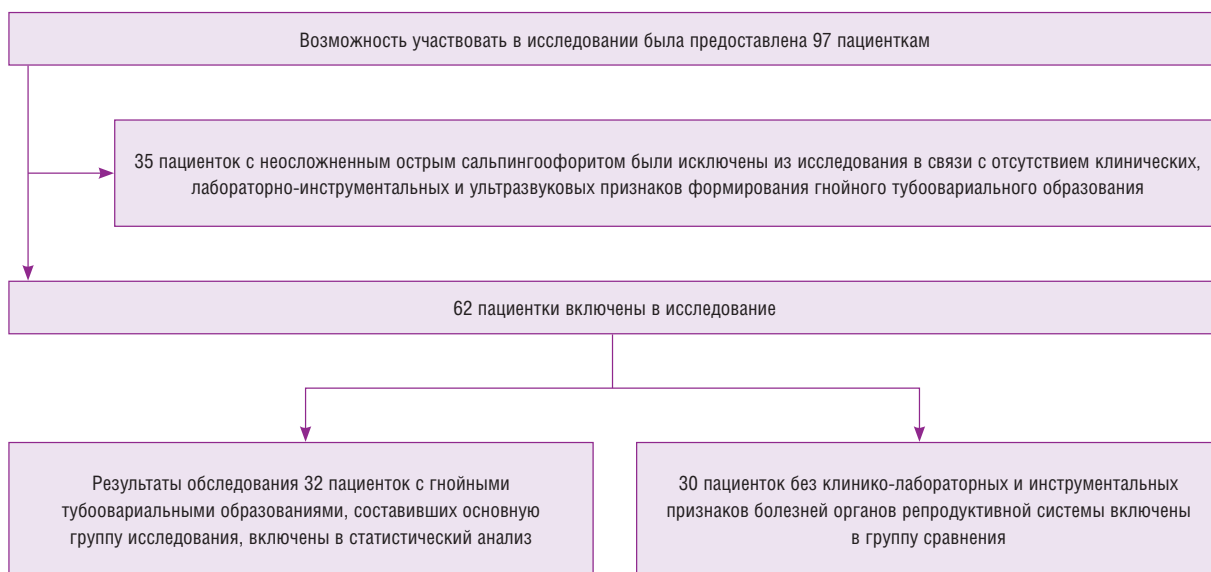
Наряду с нарушением первой фазы свертывания крови у больных с клиническими проявлениями гнойно-

воспалительного tuboovariального образования было установлено укорочение тромбинового времени свертывания плазмы ( $p < 0,001$ ), характеризующего этап превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина (см. табл. 1).

При активации прокоагулянтных механизмов у больных с гнойным tuboovariальным образованием происходило увеличение относительно соответствующих показателей группы сравнения содержания в плазме крови фибриногена ( $p < 0,001$ ), а также продуктов паракоагуляции — растворимых фибрин-мономерных комплексов ( $p < 0,001$ ). Значительное удлинение времени ХПа-калликреинзависимого лизиса фибринового сгустка свидетельствовало об угнетении активности фибринолиза ( $p < 0,001$ ; см. табл. 1).

Как оказалось, в плазме крови больных с гнойными tuboovariальными образованиями происходило увеличение содержания D-димеров ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о накоплении продуктов расщепления поперечно-сшитого нерастворимого фибрина (см. табл. 1).

Как показали результаты, у женщин с гнойно-мешотчатыми образованиями в придатках матки до начала комплексного лечения было обнаружено значительное увеличение содержания провоспалительных цитокинов в плазме крови. Так, уровень ИЛ1 $\beta$  превышал аналогичный показатель плазмы крови женщин группы



**Рис. 1.** Клиническая характеристика участников исследования.

**Таблица 1.** Изменения показателей коагуляционного гемостаза и активности фибринолиза у больных с гнойными tuboovariальными образованиями

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n = 30)	Пациентки с гнойными tuboovariальными образованиями (n = 32)	
	M ± SD	M ± SD	p
АЧТВ, с	30,73±2,03	18,36±1,63	<0,001
ПТИ, %	88,47±5,30	121,70±5,90	<0,001
Тромбиновое время, с	16,32±1,05	10,12±0,93	<0,001
Фибриноген, г/л	2,95±0,20	6,58±0,61	<0,001
ХПа-калликреинзависимый фибринолиз, мин	7,03±0,68	31,82±2,47	<0,001
РФМК, Ч10 <sup>-2</sup> г/л	3,57±0,39	21,34±2,38	<0,001
D-димеры, нг/мл	175,3±19,32	635,1±51,3	<0,001

Примечание. p — по отношению к группе сравнения.

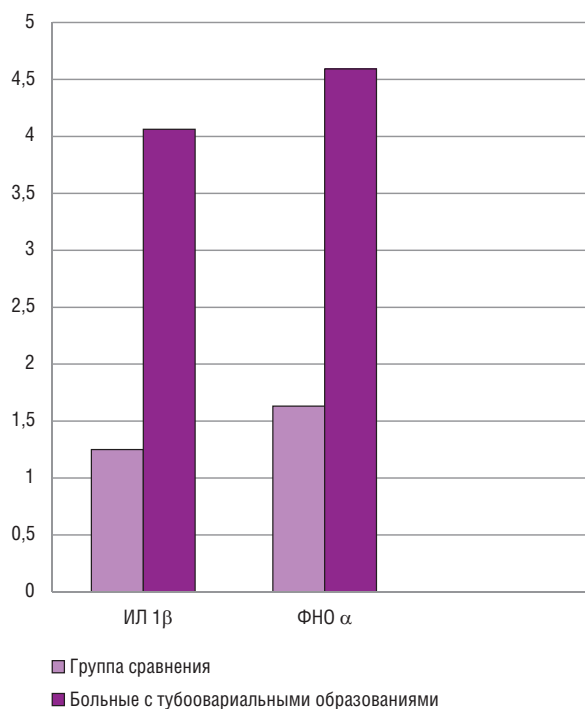


Рис. 2. Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови больных с гнойными тубоовариальными образованиями.

сравнения в 3,25 раза ( $p = 0,000023$ ), уровень ФНО α — в 2,82 раза ( $p < 0,001$ ; рис. 2). Как оказалось, при развитии гнойного тубоовариального образования содержание альбуминов в сыворотке крови больных было снижено в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ), а трансферрина — в 2,92 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями здоровых женщин (табл. 2). В то же время происходило нарастание уровней позитивных белковых маркеров острой фазы воспаления: СРБ — в 20,33 раза ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2), гаптоглобина — в 1,71 раза ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2), фибриногена в плазме крови — в 2,23 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем (см. табл. 1).

Оценка активности процессов липопероксидации в период выраженных клинических проявлений гнойно-воспалительного процесса позволила обнаружить на-

копление малонового диальдегида в плазме крови пациенток, превышающее показатели контрольной группы в 2,99 раза ( $p < 0,001$ ), и гидроперекисей липидов, превышающее соответствующие показатели здоровых женщин в 4,11 раза ( $p < 0,001$ ; табл. 3).

### Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют об одновременной активации внешнего и внутреннего пути формирования протромбиназной активности, а также превращения фибриногена в фибрин в плазме крови больных с гнойными тубоовариальными образованиями (см. табл. 1). Обнаружение накопления избытка D-димеров в периферической крови больных представляет интерес в связи с тем, что этот показатель — один из наиболее чувствительных маркеров активации свертывающей системы [13].

Из работ отечественных и зарубежных авторов известно, что провоспалительные цитокины обладают способностью изменять адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, эритроцитов, инициировать экспрессию факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови и активности фибринолиза, эндотелием и клетками, обеспечивающими специфические и неспецифические защитные реакции [3, 4, 7].

Так, важнейшим регулятором сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза является ИЛ 1β, который ингибирует образование дезинтегрина, металлопротеиназы эндотелиальными клетками и гепатоцитами, увеличивает содержание стимуляторов агрегации, прокоагулянтов, ингибиторов фибринолиза, в частности фактора Виллебранда и фактора активации тромбоцитов [4, 14, 15]. ИЛ 1α, ИЛ 1β и ФНО α активируют процесс свертывания крови, стимулируя экспрессию тканевого фактора на эндотелиоцитах и моноцитах, препятствуя образованию тромбомодулина, уменьшая активирующие влияния на протейн С [2, 4]. При развитии воспаления ИЛ 1 и ФНО α поддерживают процессы активации калликреина, комплемента и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Образующийся при этом ангиотензин II обеспечивает сосудосуживающие эффекты, а также выброс из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток ингибитора активатора плазминогена, тканевого фактора, что сопровождается агрегацией тромбоцитов и торможением фибринолиза [4].

Таблица 2. Показатели содержания белков острой фазы воспаления в сыворотке крови пациенток с гнойными тубоовариальными образованиями

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n = 30)		Пациентки с тубоовариальным образованием (n = 32)	
	Ме (ИКР)		Ме (ИКР)	p
С-реактивный белок	1,5 (1,3; 1,6)		30,5 (27,2; 33,2)	<0,001
Гаптоглобин, г/л	1,49 (1,21; 1,69)		2,55 (2,26; 2,81)	<0,001
Трансферрин, мкг/мл	24,89 (22,81; 28,29)		8,51 (8,10; 9,95)	<0,001
Альбумины, г/л	37 (36; 39)		30 (26; 30)	<0,001

Примечание (здесь и в табл. 3). Ме — медиана, ИКР — интерквартильный размах (нижний и верхний квартили, 25%; 75%); p — относительно группы сравнения.

Таблица 3. Показатели активности процессов липопероксидации в плазме крови пациенток с гнойными тубоовариальными образованиями

Исследуемые показатели	Группа сравнения (n = 30)		Пациентки с гнойными тубоовариальными образованиями (n = 32)	
	Ме (ИКР)		Ме (ИКР)	p
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	2,57 (2,41; 2,77)		7,68 (6,91; 8,73)	<0,001
Гидроперекиси липидов, Ед/мл	1,30 (1,26; 1,36)		5,34 (4,31; 6,05)	<0,001

До настоящего момента механизмы сдвигов коагуляционного потенциала крови больных с осложнениями сальпингоофорита в виде гнойных tuboовариальных образований остаются в значительной мере неизученными.

Обнаруженное нами увеличение содержания ИЛ1 $\beta$  и ФНО  $\alpha$  в крови больных женщин свидетельствует о том, что в условиях инфекционного воспалительного процесса в придатках матки происходит локальная и системная активация антигенстимулированных макрофагов, НК-клеток, лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов.

Полученные нами данные о нарастании уровней ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  могут свидетельствовать о том, что прокоагулянтные эффекты провоспалительных цитокинов, реализующиеся при ряде заболеваний и патологических процессов воспалительного генеза, могут стимулировать сдвиги коагуляционного потенциала крови у больных при формировании гнойных tuboовариальных образований [3, 4].

В то же время известно, что ИЛ 1 $\beta$ , ФНО  $\alpha$  оказывают существенное влияние на способность гепатоцитов, клеток Купфера и ряда клеток перипортальной мезенхимы печени продуцировать позитивные (СРБ, фибриноген, лактоферрин, апоферритин и др.) и негативные (трансферрин, альбумины и др.) маркеры острого воспаления [9]. В связи с этим возникла необходимость изучить нарушения белкового спектра плазмы крови при развитии tuboовариальных образований у пациенток.

Касаясь биологической значимости обнаруженного нами накопления СРБ в периферической крови пациенток с гнойными tuboовариальными образованиями, следует отметить, что СРБ активирует компоненты комплемента, стимулирует экспрессию тромбоцитарного фактора моноцитов, макрофагами и эндотелиальными клетками, способствует агрегации тромбоцитов, образованию тромбосана А<sub>2</sub>, обеспечивая активацию механизмов гемостаза при гнойных tuboовариальных образованиях у женщин.

Существуют литературные данные об активирующем влиянии СРБ на продукцию ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  [2, 4, 9]. Эти факты позволяют предположить возможность формирования порочного круга в механизмах развития сдвигов коагуляционного потенциала крови при гнойных осложнениях воспалительных заболеваний придатков матки.

Что касается обнаруженного нами накопления промежуточных продуктов липопероксидации в периферической крови больных с гнойными tuboовариальными образованиями, необходимо отметить, что в очаге воспаления происходит усиление генерации свободно-радикальных форм кислорода и галогенов, которое поддерживается эффектами цитокинов, СРБ, гаптоглобина и других белков острой фазы воспаления [1, 4]. Повы-

шение интенсивности липопероксидации при гнойных tuboовариальных образованиях может опосредовать повреждение биологических мембран эндотелия, форменных элементов крови, что, как известно, сопровождается активацией механизмов гемостаза [1].

В то же время инициация механизмов тромбогеморрагического синдрома в условиях острого воспаления способствует развитию нарушений системного, регионального кровотока и микроциркуляции [4, 6]. Следовательно, в условиях гнойно-воспалительных поражений придатков матки возможно прогрессирование системной гипоксии и усиление вторичной генерации свободно-радикальных форм кислорода. Следует отметить, что в случаях накопления продуктов липопероксидации происходит усиление гемолиза эритроцитов, на мембранных фосфолипидах которых интенсивно сорбируются факторы свертывающей и фибринолитической систем, выполняющих роль матриц в механизмах формирования протромбиназной активности, что усугубляет гемостатические сдвиги [10]. Анализ полученных данных позволяет сделать предположение о возможности патогенетической взаимосвязи накопления продуктов липопероксидации и прокоагулянтных сдвигов в острый период воспалительного процесса в придатках матки.

## Заключение

Обнаружена одновременная активация внешнего и внутреннего пути формирования протромбиназной активности, превращения фибриногена в фибрин в сочетании со снижением активности фибринолиза в плазме крови больных с гнойными tuboовариальными образованиями на фоне накопления в периферической крови ИЛ 1 $\beta$ , ФНО  $\alpha$ , гаптоглобина, СРБ, малонового диальдегида, гидроперекисей липидов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований возможностей участия сдвигов цитокинового, метаболического, оксидативного статусов в инициации развития нарушений коагуляционного потенциала крови, активности фибринолиза, а также целесообразности использования показателей формирования ответа острой фазы воспаления в качестве объективных критериев прогнозирования развития тромботических осложнений у женщин при формировании гнойно-воспалительных tuboовариальных образований.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2008. 656 с.
2. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005; 2: 3–16.
3. Semeraro N., Colucci M. Inflammation and thrombosis. In: *Thrombosis: Fundamental and Clinical Aspects*. J. Arnout, G. de Gaetano, M. Noyлаerts, K. Peerlinck, C. van Geet, R. Verhaeghe (eds.). Leuven (Belgium): University Press. 2003. 342 p.
4. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. *Чита: Экспресс-Издательство*. 2010. 828 с.
5. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. М.: Вузовская книга. 2004. 286 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М. 2001. 704 с.
7. Strukova S. Effect of activated protein C on secretory activity of rat peritoneal mast cells. *Frontiers in Bioscience*. 2006; 11: 59–80.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролирующая терапия нарушений гемостаза. М.: *НьюДиамед*. 2008. 292 с.
9. Кондранина Т.Г., Горин В.С., Григорьев Е.В., Степанов В.В., Молоткова Е.Д. Белки острой фазы воспаления



- и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике. *Российский Вестник акушера-гинеколога*. 2009; 3: 26–30.
10. Кизилова Н.С. Клинико-лабораторная диагностика системы гемостаза, принципы и схемы исследования. *Новосибирск*. 2007. 216 с.
  11. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. *СПб.: Интермедика*. 2002. 600 с.
  12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. *М.: Медиасфера*. 2003. 312 с.
  13. Reber G., de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: Quality in laboratory hemostasis and thrombosis. *Wiley-Blackwell Publishing, Sheffield, UK*. 2009. P. 99–109.
  14. Cao W.J., Niiya M., Zheng X.W., Shang D.Z., Zheng X.L. Inflammatory cytokines inhibit ADAMTS13 synthesis in hepatic stellate cells and endothelial cells. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6 (7): 1233–1255, 1538–7933.
  15. Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Moake J.F., Dong J.F. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004; 104: 100–106.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Афанасьева Галина Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии им. акад. А.А. Богомольца Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского  
**Адрес:** 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, **тел.:** +7 (8452) 66-97-68, **e-mail:** gafanaseva@yandex.ru  
**Симонова Антонина Николаевна**, заочный аспирант кафедры патологической физиологии им. акад. А.А. Богомольца Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, врач акушер-гинеколог Областной клинической больницы г. Саратова  
**Адрес:** 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, **тел.:** +7 (8452) 66-97-68, **e-mail:** antonina090780@mail.ru