

УДК 616.25-002.3-005.2-072-089

ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

Капитулин С.Ю.¹, Момот А.П.², Шойхет Я.Н.¹, Карбышев И.А.³

¹ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40), e-mail: rector@agmi.ru

² Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Барнаул, Россия (656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1)

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр Алтайского края», Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 75а)

В данном проспективном исследовании проведено изучение динамики ведущих участников гемостатических и воспалительных реакций, а также анализа их взаимосвязи в течении острой эмпиемы плевры. При обследовании 102 пациентов был установлен ряд закономерностей, позволяющий раскрыть ранее не известные механизмы развития патологического процесса и уточнить стратегию патогенетически обоснованной терапии. Выявлен гипокоагуляционный сдвиг в сочетании с высоким уровнем D-димеров и С-реактивного белка, а также отставание роста уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF- α) по отношению к концентрации D-димеров в плазме крови. Активация провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α) и С-реактивного белка является ранней реакцией на инфекцию. Уровень провоспалительных цитокинов на всем протяжении исследования оставался значительно повышен у более тяжелых больных.

Ключевые слова: гемостаз, воспаление, острая эмпиема плевры.

IMPORTANCE CURRENT METHODS OF ASSESSMENT HAEMOSTASIS AND INFLAMMATORY REACTIONS FOR PREDICTING THE SEVERITY OF THE EMPYEMA

Капитулин С.Ю.¹, Момот А.П.², Шойхет Я.Н.¹, Карбышев И.А.³

¹Altai state medical University, Russian Ministry of health

²KGBUZ Regional clinical hospital

³GBOU HPE "Altai State Medical University" Russian Ministry of Health

In this prospective study conducted to study the dynamics of the leading members of hemostatic and inflammatory reactions as well as an analysis of their relationship during the acute empyema. In a study of 102 patients had a number of laws, which allows to reveal previously unknown mechanisms of development of the pathological process and clarify the strategy of pathogenesis-based therapy. Identified gipokoagulyatsionnyj shift combined with high D-dimer and C-reactive protein, as well as the gap growth of proinflammatory cytokines (IL-1 and TNF- α) in relation to the concentration of D-dimer in the blood plasma. Activation of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α) and C-reactive protein is an early response to infection. The level of pro-inflammatory cytokines throughout the study remained significantly elevated in patients with more severe

Keywords: hemostasis, inflammation, acute empyema.

Введение

Проблема лечения больных острыми неспецифическими эмпиемами плевры (ЭП) и пиопневмотораксом, осложненными сепсисом, остается крайне актуальной в торакальной хирургии [4; 6]. Это обусловлено общей тенденцией роста заболеваемости ЭП, неудовлетворительными результатами лечения, высокой летальностью - от 13,4 до 24%, а также малым числом исследований, касающихся изучения роли сопряжения гемостатических реакций и воспаления в генезе этого заболевания [3]. Активация свертывания крови тесно

связана с воспалением и необходима для ограничения очага инфекции или инфекционных агентов путем окружения их фибриновыми микросгустками [7].

Нарушения гемостаза при сепсисе характеризуются усилением фибринообразования, снижением активности естественных антикоагулянтов, а также подавлением системы фибринолитического потенциала [1; 10]. Для сепсиса характерна и определенная динамика медиаторов и маркеров воспалительных реакций - цитокинов. Провоспалительные цитокины в числе своих функций стимулируют активацию гемостаза за счет экспрессии тканевого фактора, угнетения антикоагулянтных и фибринолитических систем крови.

Следует отметить, что особенности течения гемостатических и воспалительных реакций при ЭП практически не изучались, отсутствуют ориентиры, позволяющие прогнозировать тяжесть течения этого тяжелого вида патологии.

В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка динамики и связи между собой ряда основных лабораторных параметров, характеризующих реакции гемостаза и воспаления в зависимости от сроков обследования больных и тяжести течения эмпиемы плевры.

Материалы и методы

В данном проспективном исследовании проведено динамическое обследование 128 человек, из них 102 больных с острой эмпиемой плевры, проходивших лечение в отделении торакальной гнойной хирургии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 5 г. Барнаула». Группу контроля составили 26 практически здоровых людей, сходных по полу и возрасту с группой больных.

Больные были разделены на 2 подгруппы с учетом наличия синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). В первую подгруппу вошли больные без СПОН – 78 пациентов (76,5%), во вторую - 24 больных с наличием СПОН (23,5%).

Из исследования исключались пациенты со специфической эмпиемой плевры, онкологическими заболеваниями, болезнями крови, острыми и хроническими вирусными гепатитами, вирусным иммунодефицитом человека (ВИЧ).

Средний возраст пациентов составил $50,6 \pm 1,3$ года. По половому признаку больные разделились следующим образом: 83 (81,4%) составили мужчины, 19 (18,6%) - женщины.

При поступлении в стационар больным проводилось консервативное лечение, включающее в себя адекватное опорожнение гнойных полостей и их санацию (пункции плевральной полости, дренирование полости эмпиемы с промыванием антисептиками и введением антибиотиков), мероприятия, направленные на скорейшее расправление легкого, массивную антибактериальную терапию (цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны, карбапенемы), детоксикационную и иммунокорректирующую терапию.

Исследование крови выполнялось в динамике: в 1, 3-5 и 7-10-е сутки со дня госпитализации в соответствии с имеющимися рекомендациями [2; 8]. Оно включало в себя оценку следующих показателей системы гемостаза:

- подсчет количества тромбоцитов в крови на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 3500 (фирмы Abott);
- определение концентрации фибриногена на коагулометре Start 4 (Roche) с использованием набора реагентов «Тех-Фибриноген-тест» (Технология - стандарт);
- эндогенный тромбиновый потенциал в тесте генерации тромбина (ТГТ), позволяющий измерять динамику образования и инактивации тромбина [9]. Для определения данного показателя был использован планшетный флюориметр Fluoroskan Ascent «ThermoFisher SCIENTIFIC» с программным обеспечением Thrombinoscope 3.0.0.26. Коагуляция исследуемой плазмы крови осуществлялась в присутствии 5 pM тканевого фактора и 4 мМ фосфолипидов, генерация тромбина регистрировалась посредством измерения сигнала от флуорогенного субстрата (Z-Gly-Gly-Arg-AMC). Учитывался основной показатель этого теста - эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП, нМ×мин) – площадь под кривой генерации тромбина;
- уровень D-димеров в плазме крови - измеренный на иммунохимическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens) с использованием тест-системы Immulite 2000 D-Dimer (Siemens).

Наряду с этим оценивались маркеры воспалительной реакции - тумор-некротический фактор- α (TNF- α), интерлейкин 1 (IL-1) и С-реактивный белок (СРБ), для чего применялись соответствующие тест-системы: «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» и «СРБ-ИФА-БЕСТ (высококочувствительный)» производства ЗАО «Вектор-Бест».

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.1. Статистическая значимость различий между средними величинами определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Достоверно значимыми принимались различия $p < 0,05$.

Результаты исследования

Отметим, что у 102 (100%) больных был выявлен сепсис, идентифицируемый по шкале SIRS, у 24 из них (23,5%) – тяжелый сепсис с наличием СПОН.

Как известно, реакциям системы гемостаза отводится важная роль в формировании и прогрессировании органной дисфункции при сепсисе [7]. В связи с этим в первую очередь мы проследили способность плазмы крови больных с острой эмпиемой плевры к генерации тромбина, как интегральному показателю, отражающему общую тромботическую готовность плазмы крови.

В результате динамического наблюдения у больных острой эмпиемой плевры установлено снижение эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП) в сравнении как с контрольной группой, так в динамике заболевания (таблица 1). Важно отметить, что во второй подгруппе больных (с тяжелым сепсисом) в день госпитализации имелся наименьший уровень ЕТР, который оставался сниженным и на 7-10-е сутки наблюдений. Полученные данные свидетельствуют о том, что в наиболее тяжелой группе больных (с сепсисом и СПОН) характерным является подавление генерации тромбина, соответствующее тяжести заболевания.

Таблица 1

Динамика генерации тромбина (по показателю ЕТР) и содержания основных субстратов свертывания крови у больных эмпиемой плевры

Показатель	Сроки исследования (сутки) и «р»	Контрольная группа (n=26) (к)		Подгруппы больных эмпиемой плевры						
				первая (n – 78)		вторая (n – 24)		P ₁₋₂	P _{1-к}	P _{2-к}
		\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$			
ЕТР, нмоль×мин	1	1505,77	94,00	1285,60	44,03	1172,85	51,10	>0,05	<0,02	<0,001
	3-5			1225,46	60,13	1177,12	68,82	>0,05	<0,01	<0,01
	7-10			1145,35	102,98	1082,08	89,11	>0,05	<0,01	<0,001
	P ₁₋₍₃₋₅₎ >	0,05		0,05						
	P ₍₃₋₅₎₋₍₇₋₁₀₎ >	0,05		0,05						
	P ₁₋₍₇₋₁₀₎ >	0,05		0,05						
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	1	202,12	2,58	471,02	21,88	380,38	47,77	>0,05	<0,001	<0,001
	3-5			477,66	26,55	303,66	56,27	<0,01	<0,001	>0,05
	7-10			404,52	30,22	279,61	43,49	<0,02	<0,001	>0,05
	P ₁₋₍₃₋₅₎ >	0,05		0,05						
	P ₍₃₋₅₎₋₍₇₋₁₀₎ >	0,05		0,05						
	P ₁₋₍₇₋₁₀₎ >	0,05		0,05						
Фибриноген, мг/л	1	2,52	0,11	5,73	0,21	5,30	0,27	>0,05	<0,001	<0,001
	3-5			5,78	0,24	5,86	0,38	>0,05	<0,001	<0,001
	7-10			5,82	0,26	6,54	0,25	<0,05	<0,001	<0,001
	P ₁₋₍₃₋₅₎ >	0,05		0,05						
	P ₍₃₋₅₎₋₍₇₋₁₀₎ >	0,05		0,05						
	P ₁₋₍₇₋₁₀₎ >	>0,05		<0,001						

К субстратам свертывания крови, имеющим отношение к развитию СПОН, в соответствии с классической схемой свертывания крови, как известно, относят тромбоциты и фибриноген. Именно они составляют основу сгустков крови в различных сосудистых регионах – артериальном и венозном русле, зоне микроциркуляции [2].

По полученным данным, количество тромбоцитов в крови в целом у больных оказалось выше нормальных значений (таблица 1). Тем не менее относительное снижение числа тромбоцитов, найденное во второй подгруппе больных на 3-5 и 7-10-е сутки наблюдений, может быть следствием преобладания потребления кровяных пластинок над их выработкой у наиболее тяжелых пациентов.

Концентрация другого субстрата свертывания - фибриногена – была значительно повышена, по сравнению с контрольными данными, на протяжении всего периода наблюдений (таблица 1). Причем у пациентов с тяжелым сепсисом (вторая подгруппа) она была более значительной на 7-10-е сутки госпитализации. Вероятно, более выраженная гиперфибриногенемия у данных больных обусловлена опережением синтеза данного белка над его расходом в ходе выраженного воспалительного процесса. Тем не менее потребление фибриногена в процессе внутрисосудистого свертывания крови может быть документировано повышением концентрации D-димеров, играющей роль интегрального показателя активации гемокоагуляции и фибринолиза [2; 7]. Оказалось, что уровень этого маркера у обследованных больных был резко повышен, несмотря на регистрируемую фоновую гипокоагуляцию в тесте генерации тромбина. В частности, уже в начальные сроки наблюдений у больных эмпиемой плевры уровень D-димеров более чем в 20 раз превышал контрольные значения у практически здоровых людей (таблица 2). В дальнейшем уровень D-димеров динамически снижался вне зависимости от тяжести изучаемой патологии. Эти наблюдения свидетельствуют о выраженном напряжении системы свертывания крови при, казалось бы, локальном инфекционном поражении плевры. Отметим также, что сравнительно большая концентрация D-димеров в крови определялась во второй подгруппе больных (с тяжелым сепсисом), что указывает на более выраженный системный протеолиз в отмеченной подгруппе пациентов.

Таблица 2

Динамика уровней D-димеров и СРБ в крови больных эмпиемой плевры

Показатель	Сроки исследования (суток) и «р»	Контрольная группа (к) (n=26)		Подгруппы больных эмпиемой плевры						
				первая (n – 78)		вторая (n – 24)		P ₁₋₂	P _{1-к} <	P _{2-к} <
		– X	± m	– X	± m	– X	± m			
D-димер, нг/мл	1	113,04	6,53	2386,68	181,98	2940,11	207,43	>0,05	0,001	0,001
	3-5			1829,02	169,01	2362,00	266,71	<0,02	0,001	0,001
	7-10			1172,97	156,15	1762,44	189,63	<0,02	0,001	0,001
	P _{1 – (3-5)}	<0,02		> 0,05						
	P _{(3-5) – (7-10)}	<0,02		> 0,05						
	P _{1 – (7-10) <}	0,001		0,001						

СРБ, мг/л	1	0,68	0,13	98,19	7,64	108,92	11,03	>0,05	0,001	0,001
	3-5			87,53	6,23	96,57	14,35	>0,05	0,001	0,001
	7-10			84,91	5,56	91,59	12,24	>0,05	0,001	0,001
	$P_{1-(3-5)} >$	0,05		0,05						
	$P_{(3-5)-(7-10)} >$	0,05		0,05						
	$P_{1-(7-10)} >$	0,05		0,05						

Для определения роли воспаления в генезе эмпиемы плевры было изучено содержание маркеров воспалительной реакции в сыворотке крови больных. Ранее было описано, что провоспалительные цитокины стимулируют гепатоциты, что приводит к увеличению концентрации в плазме крови белков острой фазы воспаления. В их число входит СРБ – классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и повреждения тканей [5; 7]. В проведенных нами исследованиях на всех этапах наблюдений и вне зависимости от особенностей течения заболевания концентрация этого белка была стабильно и резко повышена (в 125–160 раз) по отношению к контрольным данным у практически здоровых людей. Кроме того, концентрация СРБ имела тенденцию к снижению (как и концентрация D-димеров) в ходе заболевания и проводимого лечения (таблица 2).

Проведенные исследования показали также значительное повышение уровней IL-1 и TNF- α в сравнении с контрольными данными (таблица 3). Было установлено, что концентрация IL-1 в 1-е сутки наблюдений превышала норму в 1,6 раза, а TNF- α – в 4,2 раза. В дальнейшем по мере течения заболевания их уровень оставался стабильно высоким.

Таблица 3

Динамика уровней интерлейкина-1 и TNF в крови больных эмпиемой плевры на разных сроках заболевания

Показатель	Сроки исследования (суток) и «р»	Контрольная группа (n=26) (к)		Подгруппы больных эмпиемой плевры						
				первая (n – 78)		вторая (n – 24)		P_{1-2} >	$P_{1-к}$ <	$P_{2-к}$
		\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$			
Интерлейкин-1, пг/мл	1	2,55	0,15	4,55	0,53	6,28	1,63	0,05	0,001	< 0,05
	3-5			4,56	0,59	6,36	0,84	0,05	0,001	< 0,001
	7-10			5,53	0,92	7,94	2,79	0,05	0,001	> 0,05
	$P_{1-(3-5)} >$	0,05		0,05						
	$P_{(3-5)-(7-10)} >$	0,05		0,05						
	$P_{1-(7-10)} >$	0,05		0,05						
TNF- α	1	3,01	0,61	21,57	3,64	28,63	6,55	0,05	0,001	< 0,001
	3-5			18,21	2,40	23,76	2,68	0,05	0,001	< 0,001

	7-10			16,74	2,71	23,07	5,51	0,05	0,001	<0,001
	$P_{1-(3-5)} >$			0,05		0,05				
	$P_{(3-5)-(7-10)} >$			0,05		0,05				
	$P_{1-(7-10)} >$			0,05		0,05				

При дальнейшем анализе мы проследили возможные взаимосвязи между изученными и описанными выше показателями в динамике заболевания. В результате была выявлена прямая связь между увеличением количества тромбоцитов и нарастанием концентрации фибриногена в 1-е сутки наблюдений у больных с тяжелым сепсисом (вторая подгруппа) (таблица 4). Но эта связь была уже обратной на 3-5-е сутки у пациентов с более легким течением заболевания (первая подгруппа).

Другим предиктором неблагоприятного течения рассматриваемого вида патологии явилось параллельное снижение интенсивности генерации тромбина и количества тромбоцитов в крови. Это подтверждается выявленной прямой связью между ростом числа тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) и уровнем показателя ЕТР (нмоль \times мин) на 3-5 и 7-10-е сутки наблюдений у наиболее тяжелых больных (таблица 4).

Таблица 4

Зависимость концентрации тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) от уровня фибриногена (мг/л) и от уровня ЕТР (нмоль \times мин) в крови больных эмпиемой плевры

Подгруппы больных	Показатели	Коэффициенты корреляции (r) в динамике после госпитализации		
		1-е сутки	3-5-е сутки	7-10-е сутки
Первая	Тромбоциты и фибриноген	0,203 (P=0,465)	-0,745 (P=0,037)	-0,304 (P=0,212)
	Тромбоциты и ЕТР	-0,150 (P=0,659)	-0,357 (P=0,431)	0,192 (P=0,241)
Вторая	Тромбоциты и фибриноген	0,678 (P=0,015)	0,142 (P=0,735)	-0,600 (P=0,284)
	Тромбоциты и ЕТР	0,495 (P=0,060)	0,738 (P=0,036)	0,942 (P=0,004)

Интересные данные были получены и при оценке связи между количественным содержанием D-димеров (нг/мл) и уровнем маркеров воспалительной реакции, СРБ (мг/л), IL-1 (пг/мл) и TNF-а. Выявлена обратная связь между показателями гемостаза концентраций (D-димеров) и маркерами уровня воспаления (IL-1 и TNF-а) на ранних сроках заболевания в первой подгруппе больных (с сепсисом без ПОН). Установлена прямая связь между уровнями D-димеров и СРБ – интегральными маркерами реакций свертывания крови и воспаления (таблица 5). Резкое одновременное повышение уровней D-димеров и СРБ в

ранние сроки наблюдений оказалось характерным для более тяжелого течения заболевания (таблица 5).

Таблица 5

Зависимость концентрации D-димеров (нг/мл) от уровня С-реактивного белка (мг/л), интерлейкина 1 (пг/мл) и TNF-а в крови больных эмпиемой плевры

Подгруппы больных	Показатели	Коэффициенты корреляции (r) в динамике после госпитализации		
		1-е сутки	3-5-е сутки	7-10-е сутки
Первая	D-димеры и СРБ	-0,136 (P=0,340)	0,037 (P=0,802)	-0,014 (P=0,931)
	D-димеры и IL-1	-0,578 (P=0,023)	-0,142 (P=0,611)	0,023 (P=0,955)
	D-димеры и TNF-а	-0,545 (P=0,035)	-0,192 (P=0,491)	-0,095 (P=0,822)
Вторая	D-димеры и СРБ	0,495 (P=0,043)	0,115 (P=0,707)	0,079 (P=0,828)
	D-димеры и IL-1	-0,428 (P=0,396)	-0,122 (P=0,223)	0,067 (P=0,852)
	D-димеры и TNF-а	-0,428 (P=0,396)	0,300 (P=0,623)	0,375 (P=0,462)

В то же время опережающее нарастание D-димеров в сравнении с уровнем IL-1 и TNF-а предшествовало благоприятному течению эмпиемы плевры.

Заключение

В представленной работе установлен ряд закономерностей, объединяющих динамику показателей гемостатических реакций и воспаления с тяжестью заболевания и развитием полиорганной недостаточности. Динамическое исследование содержания главных субстратов свертывания крови – тромбоцитов и фибриногена – показало, что их уровень на всех этапах был выше контрольных данных. У больных с тяжелым сепсисом число кровеносных пластинок заметно снижалось на 3-5 и 7-10-е сутки наблюдений по сравнению с больными более легким течением заболевания.

Второй важной закономерностью стало снижение способности плазмы практически у всех пациентов к генерации тромбина, которое было наиболее выраженным у больных с сепсисом без полиорганной недостаточности (первая подгруппа) на 7-10-е сутки наблюдений. Данный гипокоагуляционный сдвиг парадоксально сочетался с высоким уровнем D-димеров и СРБ, что предшествовало неблагоприятному течению эмпиемы плевры. Предиктором более легкого течения заболевания явилось отставание роста уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF-а) по отношению к содержанию D-димеров в крови.

Выявленные в работе закономерности, отражающие реакции и взаимодействия двух важнейших систем (воспаления и гемостаза), можно отнести к общепатологическим

реакциям организма человека, а своевременный учет их позволит повысить эффективность лечения.

Список литературы

1. Аграненко В.А. Клиника тромбоцитопенических геморрагий // Клиническая трансфузиология / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. - М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - С. 127-129.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М. : Ньюдиамед, 2008. - 292 с.
3. Бельских А.Н. Реокоррегирующие перфузии в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких и плевры / А.Н. Бельских, А.Н. Тулупов, В.В. Лищенко // Грудная и серд.-сосуд. хирургия. - 1994.
4. Бирюков Ю.В. Некоторые клинические и рентгенологические аспекты диагностики послеоперационной эмпиемы плевры в легочной хирургии / Ю.В. Бирюков, Л.К. Вронская, А.Л. Юдин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1991. – № 6. – С. 52-54.
5. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. Сообщение 1. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - № 2. - С. 12-23.
6. Шалаев С.А. Нарушение деформируемости эритроцитов у больных острыми гнойно-септическими заболеваниями легких и плевры / С.А. Шалаев и др. // Вестн. хирургии. – 1991. – № 2. – С. 12-15.
7. Шойхет Я.Н. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. - 2008. - № 4 (16). - С. 102-117.
8. Bone R.C. Definitions of sepsis and organ failure / R.C. Bone, C. Sprung, W.J. Sibbald // Crit. Care Med. - 1992. - Vol. 20. - P. 724-726.
9. Hemker H. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / H. Hemker, P. Giesen, R. Al Dieri et al. // Haemost Thromb. - 2003. - Vol. 33. - P. 4-15.
10. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // Hamostaseologie. - 2010. - Vol. 30. - P. 10-16.

Рецензенты:

Лубянский В.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул.

Цеймах Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул.