

## ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИОЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ СОПРЯЖЕНИЕ

Момот А.П.<sup>1,2</sup>, Балацкая И.В.<sup>2</sup>, Мартыненко Т.И.<sup>3</sup>, Капитулин С.Ю.<sup>2</sup>, Карбышев И.А.<sup>4</sup>, Шойхет Я.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия (656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1), e-mail: [xyzan@yandex.ru](mailto:xyzan@yandex.ru)

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40), e-mail: [rector@agmu.ru](mailto:rector@agmu.ru)

<sup>3</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №5», г. Барнаул, Россия (656000, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75), e-mail: [gb5barnaul@mail.ru](mailto:gb5barnaul@mail.ru)

<sup>4</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр Алтайского края», г. Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 75-а), e-mail: [ikar80@rambler.ru](mailto:ikar80@rambler.ru)

В основу положены данные о 68 больных тяжелой пневмонией (ТП). Целью настоящей работы явилось изучение показателей системного воспаления, нарушений в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции при различных исходах ТП и их сопряженности. При ТП развиваются: системное воспаление, проявляющееся значительным возрастанием уровня С-реактивного белка (СРБ), нарушения системы гемостаза в виде снижения тромбинообразования по данным теста генерации тромбина (ТГТ), эндотелиальная дисфункция, выраженная повышением концентрации эндотелина-1. Получена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией СРБ и Peak thrombin у больных ТП на 3-5 и 7-10 сутки госпитализации ( $r = -0,35$ ;  $p=0,04$  и  $r = -0,59$ ;  $p=0,027$  соответственно). Определено статистически значимое снижение Peak thrombin у умерших больных по сравнению с выжившими на 3-5 и 7-10 сутки заболевания. Показано прогрессирующее снижение эндогенного тромбинового потенциала в течение первых 7-10 суток заболевания в группе больных ТП с летальным исходом, в связи с чем указанные тренды может рассматриваться как предикторы неблагоприятного исхода ТП.

Ключевые слова: тяжелая пневмония, тест генерации тромбина, С-реактивный белок, эндотелин-1.

## INDICATORS OF INFLAMMATORY REACTIONS, HEMOSTASIS AND ENDOTHELIOISIS IN SEVERE PNEUMONIA DEPENDING ON THE DISEASE OUTCOME AND THEIR CONJUGATION

Momot A.P.<sup>1,2</sup>, Balatskaya I.V.<sup>2</sup>, Martynenko T.I.<sup>2,3</sup>, Kapitulin S.Y.<sup>2</sup>, Karbyshev I.A.<sup>4</sup>, Shoikhet Y.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altaysky branch of State Organization "Hematology Research Center," the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia (656045, Barnaul, ul. Lyapidevsky 1), e-mail: [xyzan@yandex.ru](mailto:xyzan@yandex.ru)

<sup>2</sup>State budgetary educational Institution of Higher Professional Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenina, 40), e-mail: [rector@agmu.ru](mailto:rector@agmu.ru)

<sup>3</sup>Regional state the budget health agency "City Hospital of № 5", Barnaul, Russia (656000, Barnaul, Zmeinogorsky tract, 75), e-mail: [gb5barnaul@mail.ru](mailto:gb5barnaul@mail.ru)

<sup>4</sup>Regional state budgetary institution of public health "Diagnostic center of Altai Krai", Barnaul, Russia (656038, Barnaul, etc. Komsomol, 75-a), e-mail: [ikar80@rambler.ru](mailto:ikar80@rambler.ru)

The study is based on the data of on 68 patients with severe pneumonia (SP). The aim of this study was to evaluate indicators of systemic inflammation, disorders of hemostasis and endothelial dysfunction in different outcomes of SP and their conjugation. During severe pneumonia developed: systemic inflammation, manifested by a significant increase in the level of C-reactive protein (CRP), violations of the hemostasis system in the form of reduced thrombin formation according to the test of thrombin generation (TGT), endothelial dysfunction, marked increasing concentration of endothelin-1. A strong inverse correlation between CRP and Peak thrombin in patients with SP by 3-5 and 7-10 day of hospitalization ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,04$  and  $r = -0,59$ ;  $p = 0,027$ , respectively) was obtained. We have determined a statistically significant decrease in Peak thrombin in the deceased patients compared to survivors on day 3-5 and 7-10 of the disease. It was shown a progressive decline in endogenous thrombin potential during the first 7-10 days of the disease in SP patients with lethal outcome and therefore these trends can be considered as predictors of adverse outcome of SP.

Keywords: severe pneumonia, thrombin generation test, C-reactive protein, endothelinum-1.

## **Введение**

Появляется все больше доказательств сопряжения системного воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции при развитии тяжелой патологии в органах и тканях, сопровождающихся инфильтративными и некротическими процессами. Системная воспаление и активация свертывания крови у больных в критическом состоянии может сопровождаться развитием тяжелого сепсиса, нередко приводящего к неблагоприятному исходу [7].

Пневмония относится к наиболее частым причинам синдрома системной воспалительной реакции человека и является одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний [5, 9].

В отделениях интенсивной терапии и реанимации летальность при тяжелой пневмонии (ТП) достигает 15-30% [12, 13].

Активацию системного воспаления и реакции системы гемостаза в легочных сосудах и тканях, можно считать важными для поддержания активности в месте инфекционного повреждения, делая эти отношения необходимыми с точки зрения формирования патологического барьера между здоровой и поврежденной тканью [6]. Вызванная воспалением активация гемостатических реакций играет важную роль в снижении риска генерализации инфекции и развития септических осложнений.

В современной концепции патогенеза ТП обобщены результаты множества экспериментальных и клинических исследований, в которых было показано формирование синдрома системного воспаления и идентичность его механизмов при агрессии различных инфекционных агентов [2, 3]. В то же время роль сопряжения системного воспаления, реакций в системе гемостаза и дисфункции эндотелия при этой патологии изучена мало.

Отметим также, что в настоящее время становится доступным высокотехнологичный метод интегральной оценки и мониторинга системы гемостаза - тест генерации тромбина (ТГТ), позволяющий оценить концентрацию и скорость образования, а также инактивации тромбина – ведущего фермента системы свертывания крови [1, 4, 10].

**Целью настоящей работы** явилось определение сопряженности системного воспаления, нарушений в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции у больных ТП.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели проведено когортное, проспективное, сравнительное, контролируемое исследование. В основу работы положены данные об исследовании 94 человек, из которых 68 больных были с ТП, находившихся на лечении в Алтайском краевом пульмонологическом центре. Диагноз ТП был подтвержден в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению внебольничной пневмонии [5].

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой и группой сравнения.

С учетом исхода заболевания больные были стратифицированы на две группы: первая группа (основная) – выжившие больные (58 пациентов; 85,3%) пациентов, вторая группа (сравнения) – умершие (10 пациентов; 14,7%) пациентов.

Возраст больных варьировал от 18 до 83 лет, средний возраст составил 47,8±2,6 лет. Мужчин было 41 (60,3%), женщин 27 (39,7%).

Согласно современной классификации сепсиса [8] сепсис без полиорганной недостаточности выявлен у 4 (5,9%) больных, тяжелый сепсис диагностирован у 64 (94,1%) больных, из них септический шок – у 17 (25,0%) больных. Бактериемия установлена в 7 (10,3%) наблюдениях.

Исследование основных маркеров воспаления, гемостаза, эндотелиальной дисфункции проведено трижды: при поступлении (1 точка исследования), на 3-5 сутки госпитализации (2 точка исследования) и 7-10 сутки госпитализации (3 точка исследования).

ТГТ выполнялся на планшетном флуорометре Fluoroskan Ascent «Thermo Fisher SCIENTIFIC» (Финляндия) с программным обеспечением «Thrombinoscope 3.0.0.26».

В числе других параметров крови определялись содержание эндотелина-1, с помощью набора реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа «ENDOTHELIN (1-21)» (BIOMEDICA) и уровень С-реактивного белка (СРБ) методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» «СРБ-ИФА-БЕСТ».

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.1 и Medcalc 12.2.1. Достоверность различий между средними величинами определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Нормальность распределений в группах оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Статистически значимыми принимались различия  $p < 0,05$ .

В ТГТ учитывались следующие показатели: *Peak thrombin* (пиковая концентрация тромбина, нмоль/л) – максимальная концентрация тромбина в единицу времени; *ETP* (эндогенный тромбиновый потенциал, нмоль×мин) – площадь под кривой генерации тромбина, являющийся результирующим показателем скорости образования и интенсивности распада тромбина [4].

**Результаты исследования.** Выраженность воспалительной реакции определялась по концентрации СРБ в сыворотке крови. Анализ данного показателя продемонстрировал его увеличение у всех больных ТП, но в большей степени у пациентов группы сравнения (таблица 1). В основной группе больных в 1 точке исследования данный показатель был выше

контрольного на 134,31 мг/л ( $p < 0,0001$ ), во 2 точке – на 96,05 мг/л ( $p < 0,0001$ ), а в 3 точке исследования – на 97,89 мг/л ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 1

**Динамика концентрации СРБ (мг/л) при различных исходах ТП**

Точка исследования/ статистическая значимость различий	Контрольная группа		Группа больных				$p_{I-II}$
			основная (I)		сравнения (II)		
	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	
1	0,68	0,13	134,99	9,58	122,21	22,05	$>0,05$
			$p_k < 0,0001$		$p_k < 0,0001$		
2			96,73	8,93	141,60	15,20	$<0,01$
			$p_k < 0,0001$		$p_k < 0,0001$		
3			98,57	14,00	152,00	16,33	$<0,01$
			$p_k < 0,0001$		$p_k < 0,0001$		
$p_{1-2}$	-		$<0,05$		$>0,05$		-
$p_{2-3}$			$0,05$		$0,05$		
$p_{1-3}$			$<0,05$		$>0,05$		

Примечание: здесь и в таблицах 2, 3, 4

$p_k$  – статистическая достоверность различий по сравнению с данными в контрольной группе

У больных группы сравнения имелось повышение показателя концентрации СРБ по сравнению с контрольной группой в 1 точке исследования на 121,53 мг/л ( $p < 0,0001$ ), во 2 точке – на 140,92 мг/л ( $p < 0,0001$ ) и в 3 точке исследования – на 151,32 мг/л ( $p < 0,0001$ ).

Выявлено, что во 2 и 3 точках исследования в группе сравнения показатель концентрации СРБ был статистически значимо выше на 44,87 мг/л ( $p < 0,001$ ) и на 53,43 мг/л ( $p < 0,001$ ) соответственно при сопоставлении с основной группой.

При анализе показателя концентрации СРБ у больных ТП в динамике установлено, что в основной группе имелось статистически значимое снижение данного показателя в динамике во 2 и 3 точках исследования на 38,26 мг/л ( $p < 0,001$ ) и на 36,42 мг/л ( $p < 0,001$ ) соответственно, по сравнению с 1 точкой исследования.

В группе сравнения данный показатель оставался неизменно высоким на всем протяжении исследования.

Оценка выраженности эндотелиальной дисфункции проведена по уровню эндотелина-1 в сыворотке крови. При изучении данного показателя, выявлено значительное повышение его концентрации у больных ТП (таблица 2).

Таблица 2

**Динамика концентрации эндотелина-1 (фмоль/л) при различных исходах ТП**

Точка исследования/ статистическая значимость различий	Контрольная группа		Группа больных				$p_{I-II}$
			основная (I)		сравнения (II)		
	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	
1	0,56	0,08	1,00	1,18	1,74	0,42	$>0,05$
			$p_k < 0,05$		$p_k < 0,01$		
2			1,04	0,24	2,31	0,58	$<0,01$
			$p_k < 0,05$		$p_k < 0,01$		
3			0,90	0,27	3,05	0,34	$<0,01$
			$p_k > 0,05$		$p_k < 0,001$		
$p_{1-2 >}$	-		0,05		0,05		-
$p_{2-3 >}$			0,05		0,05		
$p_{1-3}$			$>0,05$		$<0,05$		

При оценке показателя уровня эндотелина-1 в сыворотке крови выявлено, что в основной группе больных в 1 и во 2 точках исследования данный показатель был выше контрольного на 0,44 фмоль/л ( $p < 0,05$ ) и на 0,48 фмоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно, а в 3 точке исследования не отличался от контрольных данных.

У больных группы сравнения имелось повышение уровня концентрации эндотелина-1 по сравнению с контрольной группой в 1 точке исследования на 1,18 фмоль/л ( $p < 0,01$ ), во 2 точке – на 1,75 фмоль/л ( $p < 0,01$ ) и в 3 точке исследования – на 2,49 фмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Определено, что во 2 точке исследования в группе сравнения показатель концентрации эндотелина 1 был статистически значимо выше на 1,27 фмоль/л ( $p < 0,01$ ), а в 3 точке – на 2,15 фмоль/л ( $p < 0,01$ ) при сопоставлении с основной группой.

В рамках интегральной оценки системы гемостаза были учтены показатели ТГТ. При оценке пиковой концентрации тромбина (Peak thrombin) определено, что у больных группы сравнения имелось ее статистически значимое снижение по отношению к контрольной группе во всех трех точках исследования (таблица 3).

Таблица 3

### Динамика показателя Peak thrombin (нмоль/л) в ТГТ при различных исходах ТП

Точка исследования/ статистическая значимость различий	Контрольная группа		Группа больных				$p_{I-II}$
			основная (I)		сравнения (II)		
	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	
1	266,24	19,73	235,52	16,42	263,91	30,06	$>0,05$
			$p_k > 0,05$		$p_k > 0,05$		
2			261,02	26,19	178,72	27,27	$<0,01$
	$p_k > 0,05$		$p_k < 0,01$				

3			241,86	26,14	117,10	18,00	<0,01
			$p_k > 0,05$		$p_k < 0,01$		
$p_{1-2}$	-		>0,05		<0,01		-
$p_{2-3}$			0,05		0,05		
$p_{1-3}$			>0,05		<0,01		

Выявлено, что во 2 точке исследования в группе сравнения показатель Peak thrombin был ниже на 82,3 нмоль/л ( $p < 0,01$ ), а в 3 точке – на 124,76 нмоль/л ( $p < 0,01$ ) по отношению к основной группе, отражая тенденцию к снижению генерации тромбина.

При оценке показателя Peak thrombin у больных ТП в динамике установлено, что в группе сравнения имелось статистически значимое снижение данного показателя во 2 и 3 точках исследования по отношению к первой. В основной группе данный показатель в течение всего срока исследования значимо не менялся.

При оценке показателя ЕТР, выявлено, что в основной группе больных в 1 и во 2 точках исследования данный показатель был статистически значимо ниже контрольного, а в 3 точке исследования уровень ЕТР не отличался от показателей контрольной группы (таблица 4).

У больных группы сравнения имелось прогрессирующее в динамике снижение ЕТР по отношению к контрольной группе на протяжении всего периода исследования.

Выявлено, что во 2 точке исследования в группе сравнения показатель ЕТР был статистически значимо ниже на 396,87 нмоль×мин ( $p < 0,01$ ), а в третьей точке – на 811,14 нмоль×мин ( $p < 0,01$ ) по отношению к основной группе.

При оценке показателя ЕТР у больных ТП в динамике установлено, что в основной группе имелось статистически значимое повышение данного показателя в 3 точке исследования по сравнению с 1 и со 2 точками исследования.

Таблица 4

#### Динамика показателя ЕТР (нмоль×мин) в ТГТ при различных исходах ТП

Точка исследования/ статистическая значимость различий	Контрольная группа		Группа больных				$p_{I-II}$
			основная (I)		сравнения (II)		
	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	$\bar{X}$	$\pm m$	
1	1505,77	94,00	984,16	95,50	838,00	86,74	>0,05
			$p_k < 0,01$		$p_k < 0,01$		
2			966,70	73,11	569,83	78,83	<0,01
			$p_k < 0,01$		$p_k < 0,01$		
3			1336,40	116,47	525,00	71,91	<0,01
			$p_k > 0,05$		$p_k < 0,01$		
$p_{1-2}$	-		>0,05		<0,05		-
$p_{2-3}$			<0,05		>0,05		
$p_{1-3}$			0,05		0,05		

Противоположная тенденция прослеживалась в группе сравнения: определено статистически значимое прогрессивное снижение ЕТР во 2 точке по сравнению с 1-й на 268,17 нмоль×мин ( $p < 0,05$ ), а в 3 точке исследования – на 313,00 нмоль×мин ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, процесс тромбообразования оказался статистически значимо замедлен по сравнению с генерацией тромбина у практически здоровых людей. И это нарушение в большей степени касалось больных с летальным исходом. Концентрационные показатели ТГТ (Peak thrombin и ЕТР) статистически значимо различались у выживших и умерших больных ТП на 3-5 и 7-10 сутки наблюдения.

Корреляционный анализ особенностей гемостазиологических и воспалительных реакций у больных ТП продемонстрировал обратную связь между концентрацией СРБ и пиковой концентрацией тромбина в ТГТ (Peak thrombin) на 3-5 сутки и на 7-10 сутки госпитализации ( $r = - 0,35$ ;  $p = 0,044$  и  $r = - 0,59$ ;  $p = 0,027$ , соответственно).

Обсуждение. Анализ полученных данных показал значительное повышение уровня СРБ у всех больных ТП, в большей степени у больных с летальным исходом, причем у последних он оставался высоким на протяжении всего исследования. Напротив, у больных с благоприятным исходом отмечена положительная динамика и статистически значимое снижение данного показателя. При изучении концентрации СРБ в клинических исследованиях, (Кукес В.Г., 2003) установлено, что у пациентов с наиболее тяжелым течением пневмонии имелась более высокая концентрация СРБ [7].

Маркер эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1, имел значительное повышение концентрации, в большей степени у больных группы сравнения с летальным исходом заболевания. На протяжении всего срока исследования в основной группе значения данного показателя оставались практически на одном уровне, а в группе сравнения значимо возросли на 7-10 сутки. Таким образом, были выявлены признаки системного эндотелиоза у больных ТП, более выраженный в группе больных с летальным исходом.

В литературе имеется крайне мало информации о результатах ТГТ при сепсисе и в процессе развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). По данным Collins et al. [14] у всех выживших больных с сепсисом (с тяжестью состояния по шкале АРАСНЕ II 20,6+6,6 баллов) в течение первых 7 дней от начала заболевания определялась повышенная генерация тромбина, в то время как у умерших – лишь в течение несколько первых суток. Однако, в отличие от данных зарубежных исследователей, снижение интегрального показателя ЕТР в нашей работе наблюдалось у всех больных ТП, а динамичное снижение концентрационных показателей (ЕТР, Peak thrombin) наблюдалось лишь у больных с летальным исходом.

По данным Кречетовой А.В. [1] повышенный уровень ЕТР регистрировался у 53% онкогематологических больных в период миелотоксического агранулоцитоза с сепсисом и септическим шоком. Seo et al. [11] показали, что генерация тромбина сохраняется в пределах нормальных величин у всех больных с сепсисом и была снижена лишь при тромбоцитопении. Предполагается, что снижение эндогенного тромбинового потенциала наиболее явно проявляет себя при развитии септического ДВС-синдрома [1, 10; 11]. Таким образом, очевидно, что динамика показателей ТГТ имеет свои типовые особенности при различных видах органной патологии, протекающей с тяжелым сепсисом и септическим шоком, а учет результатов данной теста имеет прогностическое значение при ТП.

### **Выводы**

1. При ТП развиваются системное воспаление, проявляющееся значительным возрастанием уровня СРБ, нарушения системы гемостаза в виде снижения тромбообразования по данным ТГТ, эндотелиальная дисфункция, выраженная повышением концентрации эндотелина-1.
2. Получена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией СРБ и Peak thrombin у больных ТП на 3-5 и 7-10 сутки госпитализации ( $r = - 0,35$ ;  $p=0,04$  и  $r = - 0,59$ ;  $p=0,027$  соответственно).
3. Определено статистически значимое снижение Peak thrombin у умерших больных по сравнению с выжившими больными на 3-5 и 7-10 сутки заболевания. Показано прогрессирующее снижение ЕТР в течение первых 7-10 суток заболевания в группе больных ТП с летальным исходом, в связи с чем, указанные тренды могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного исхода при ТП.

### **Список литературы**

1. Кречетова А.В. Система свертывания крови при сепсисе / А.В.Кречетова, Г.М. Галстян, С.А. Васильев // Гематол. и трансфузиол. - 2010. - №5. - С. 20-34.
2. Кукес В.Г. Критерии синдрома системного воспалительного ответа у больных тяжелой пневмонией / В.Г. Кукес, А.А. Игонин // Пульмонология: Научно-практический журнал. - 2003. - N 4. - С. 15-21.
3. Мартыненко Т.И., Шойхет Я.Н., Колесников М.А., Коновалова И.В. Взаимосвязь тяжелой пневмонии и сепсиса // материалы 13 национального Конгресса по болезням органов дыхания. Спб. 10-14.11.2003. С. 214.
4. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель состояния системы свертывания крови. / Ю.А. Наместников // Гематология и трансфузиология. - 2010. - №2. - С. 32-38.



5. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. - М.: МАКМАХ, 2010. 83 с.
6. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. // Проблемы клинической медицины, 2008. - № 4 (16). - С. 102-117
7. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis // Crit Care Med. 2001. Vol. 29. P.S28-S34
8. Delinger R.P., Levi M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit. Care. Med. 2013; 2: 580-637.
9. Muller B., Harbarth S., Stolz D. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia // BMC Infect Dis. 2007. P. 7:10.
10. Reverter J.C. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 717-720.
11. Seo J.W., Kim H.K., Kim J.E. et al. Prognostic values of the factor Xa-activated clotting time and endogenous thrombin potential in patients suspected of having disseminated intravascular coagulation. Thromb. Res. 2009; 123: 565-572.
12. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adult. American Family Physician. - 2011; vol. 83, number 11: 1299-06.
13. Woodhead M. et al.; ERS/ESCMID Joint Task Force // Clin. Microbiol. Infect. 2011. V. 17. Suppl. 6. P. 1.
14. Collins P. W. et al., 2006 Collins P.W., Macchiavello L.I., Lewis S.J. et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. Br. J. Haematol. 2006; 135: 220-227.

**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.