

## 3.2. Коагулопатии при респираторных заболеваниях

И.Я. Цеймах, А.П. Момот

## 3.2. Coagulopathies in patients with respiratory diseases

Irina Ya. Tseymakh, Andrey P. Momot

Нарушения коагуляционных и фибринолитических реакций крови, ассоциированные с воспалением, играют ведущую роль в развитии ряда угрожающих жизни и связанных с длительной утратой трудоспособности сосудистых заболеваний и критических состояний, включая тромбоз вен нижних конечностей, образование тромба в правом желудочке, легочную тромбоэмболию, локальный тромбоз легочной артерии, острый инфаркт миокарда, ишемический тромботический и тромбоэмболический инсульт, тромбоз и тромбоэмболию артерий нижних конечностей, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Широкое внедрение стратегии профилактики и своевременной диагностики тромботических и тромбоэмболических осложнений требует единого подхода к определению понятий и принципов верификации этих патологических состояний и болезней. Основываясь на принципах, изложенных в ведущих отечественных и зарубежных руководствах, мы используем следующие определения патологических состояний и заболеваний, связанных с нарушением свертывающей и фибринолитической систем крови [1–6].

Коагулопатия – патологическое состояние, обусловленное нарушениями свертывания крови, определяемое при выполнении лабораторных тестов и ассоциирующееся с повышенным риском тромбозов, тромбоэмболий и (или) кровотечений. Коагулопатия включает в себя большой возможный перечень патологических состояний и синдромов, связанных с нарушением свертывания крови вследствие ряда врожденных или приобретенных причин. В основе ее развития лежит нарушение гемостатического баланса, равновесия между свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической системами крови. По времени и причинам возникновения коагулопатические синдромы подразделяют на наследственные и приобретенные [7, 8].

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). ДВС-синдром – приобретенная, вторичная острая коагулопатия, связанная с продолжительной активацией и последующим истощением свертывающей,

противосвертывающей системы крови, потреблением тромбоцитов. Клиническими последствиями этих коагуляционных изменений обычно являются обширные образования тромбов в микроциркуляторном русле с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и склонностью к кровотечениям.

Развитие тромбоза – многофакторный процесс. Помимо врожденных и приобретенных коагулопатий важную роль в патогенезе ВТЭО играют предрасполагающие факторы. Эксперты Европейского общества кардиологов (члены рабочих групп по заболеваниям аорты и периферических сосудов, по малому кругу кровообращения и функции правого желудочка) во 2-м Консенсусе по диагностике и лечению острого тромбоза глубоких вен (2022) определили факторы риска ВТЭО [9] (табл. 1). Помимо традиционных факторов эксперты впервые включили в группу среднего или высокого риска ВТЭО коронавирусную болезнь (COVID-19), обосновав рекомендации тем, что это заболевание приводит к состоянию гиперкоагуляции с высокой частотой венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений, несмотря на антитромботическую профилактику.

Прогнозирование риска артериальных тромбозов и тромбоэмболий имеет жизненно важное значение при оценке состояния пациентов. В настоящее время о вероятности развития атеросклероза судят по традиционным факторам, таким как сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и курение. Изучается потенциал циркулирующих биологических маркеров воспаления, мониторингирование которых позволило бы принимать решения о применении агрессивной терапии (высоких доз статинов), стабилизирующей бляшки и позволяющей профилактировать инфаркт миокарда. С-реактивный белок (СРБ) – белок врожденного иммунного ответа, уровень которого повышается в ответ на воспаление. Высококочувствительные тесты показали, что повышение уровня СРБ является предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска, независимо от других факторов. Доклинические исследования подтверждают, что специфические изоформы СРБ являются не только маркерами, но и прямыми факторами воспаления, ассоциируясь с повышенным сердечно-сосудистым риском [10].

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Факторы высокого риска (ОШ >10)
<p>Большие хирургические операции (ортопедические, неврологические), тяжелая (сочетанная) травма, спинальная травма.</p> <p>Госпитализация по поводу острых сердечно-сосудистых заболеваний в течение предыдущих 3 мес. (инфаркт миокарда, пароксизм фибрилляции предсердий и др.).</p> <p>Венозные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе.</p> <p>Активный рак (в зависимости от типа опухоли, стадии, химиотерапии).</p> <p>Антифосфолипидный синдром</p>
Факторы умеренного риска (ОШ – 2–9)
<p>Артроскопическая хирургия колена.</p> <p>Венозный катетер.</p> <p>Терапия оральными контрацептивами, заместительная гормональная терапия, экстракорпоральное оплодотворение (в зависимости от дозы и типа гормона).</p> <p>Беременность и послеродовой период.</p> <p>Воспалительные и аутоиммунные заболевания.</p> <p>Инфекции.</p> <p>Активный рак (в зависимости от типа опухоли, стадии, химиотерапии).</p> <p>Застойная сердечная или дыхательная недостаточность.</p> <p>Средства, стимулирующие эритропоэз и переливание крови.</p> <p>Инсульт с резидуальными гемипарезом или гемиплегией.</p> <p>Тромбоз поверхностных вен.</p> <p>Тромбофилия (генетически детерминированная)</p>
Факторы низкого риска (ОШ <2)
<p>Постельный режим &gt; 3 дней (длительное пребывание в положении сидя, например, в путешествиях).</p> <p>Возраст.</p> <p>Сахарный диабет.</p> <p>Лапароскопическая хирургия (например, холецистэктомия).</p> <p>Ожирение.</p> <p>Варикозное расширение вен / хроническая венозная недостаточность</p>

Примечание: ОШ – отношение шансов.

### Эпидемиология тромботических и тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с респираторными заболеваниями

В публикациях последних десятилетий возрос объем информации, на высоком доказательном уровне демонстрирующей связь между широко распространенными, а также некоторыми редкими воспалительными заболеваниями органов дыхания и риском тромбозов, венозной тромбоэмболии, нарушения микроциркуляции из-за тромбообразования в микрососудах с развитием органной недостаточности. Так, доля клинически диагностированных ВТЭО у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (*COronaVirus Disease 2019 – COVID-19*) преимущественно 1-й волны пандемии (до августа – сентября 2020 г.) достигала 17,0% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 13,4–20,9%) [11, 12]. В метаанализе стандартизированное обследование на тромбоэмболические осложнения позволило оценить кумулятивную распространенность ТЭЛА

у госпитализированных больных с COVID-19, составившую 32% (95%-ный ДИ – 25–40%) [13]. Длительно сохраняющийся повышенный риск тромбоза и тромбоэмболии после перенесенной коронавирусной инфекции являются дополнительной медицинской проблемой. *M. Zuin et al.* в метаанализе, посвященном сосудистым осложнениям у выздоровевших от COVID-19 пациентов, в течение 8,5 мес. наблюдения выявили кумулятивную частоту ТЭЛА 1,2% (95%-ный ДИ – 0,9–1,4), ТГВ – 2,3% (95%-ный ДИ – 1,7–1,7) [14]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 высок риск артериальных тромбоэмболических осложнений: в когортном исследовании *I. Katsoularis et al.* отношение шансов (ОШ) развития острого инфаркта миокарда составило 6,61 (95%-ный ДИ – 3,56–12,20), а ишемического инсульта – 6,74 (95%-ный ДИ – 3,71–12,20). В систематических обзорах *G. Galyfos* и *I. Sanders et al.* распространенность артериальных тромбозов нижних конечностей достигала 15% [15–17]. У пациентов с острыми артериальными тромбозами конечностей внутрибольничная летальность составляла 31,4–40,0%, при этом значительная часть пациентов подверглась ампутации, после завершения лечения, включая операции реваскуляризации.

В обзорном анализе когорт госпитализированных до 2022 г. больных гриппом, включавших пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота ТЭЛА составляла 36,2%; тромбоза глубоких вен – 20,6%; острого ишемического инсульта – 18,9%; острого инфаркта миокарда – 8,6% [18].

У пациентов с внебольничной пневмонией распространенность ВТЭО достигает в ОРИТ 10,7% (95%-ный ДИ – 9,0–12,6) у пациентов, не получавших профилактической антикоагулянтной терапии, и 6,4% (95%-ный ДИ – 5,4–7,6) на фоне антикоагулянтной тромбопрофилактики [19, 20]. Сердечно-сосудистые осложнения, включая сердечную недостаточность, прогрессирующую аритмию, инфаркт миокарда, геморрагический или ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, возникали в 23,8–26,7% случаев у госпитализированных больных и в 2,1% – у амбулаторных пациентов [21, 22]. Развитие ОРДС ассоциируется с возрастающим риском ВТЭО. В когортном исследовании *N. Cui* из 90 пациентов с ОРДС вследствие тяжелой бактериальной пневмонии у 40 больных (44,4%) развился ТГВ нижних конечностей [23].

Анализ проспективных клинических исследований больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в которых выполнялся стандартный протокол диагностики ТЭЛА, показывают высокую распространенность легочной тромбоэмболии у этой категории пациентов – в диапазоне 3,3–29,1% [27–29]. В метаанализах и систематических обзорах проспективных наблюдательных исследований, выполненных *K.J. Rothnie* и *Y.R. Kim*, установлено увеличение риска инфаркта миокарда

да и ишемического инсульта в период обострения ХОБЛ и в течение как минимум 91 дня после него [27, 28]. Риск инфаркта миокарда был выше после тяжелого обострения ХОБЛ (коэффициент заболеваемости – 2,58; 95%-ный ДИ – 2,26–2,95). ХОБЛ была связана со значимым возрастанием риска ишемического инсульта (коэффициент риска – 1,30; 95%-ный ДИ – 1,18–1,43).

Накопленные данные указывают на умеренный риск ВТЭО (< 3%) при активном туберкулезе, ХОБЛ в стабильной стадии, тяжелой бронхиальной астме, идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), саркоидозе [29–34].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) ассоциируется с 2–4-кратным ростом частоты ВТЭО в широком диапазоне популяций и методологий, включая периоперационных пациентов [35–37]. В метаанализе *W. Xie et al.* у больных с СОАС объединенные ОР инсульта составил 1,94 (95%-ный ДИ – 1,29–2,92), ишемической болезни сердца – 1,83 (95%-ный ДИ – 1,15–2,93) [38].

### Наследственные коагулопатии

Наследственные коагулопатии в силу присутствия тех или генетических мутаций или полиморфизмов генов – участников системы гемостаза – способны провоцировать возникновение и рецидивирование венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий. В их число включены врожденный дефицит антитромбина, протеинов С и S, лейденская мутация фактора свертывания крови V типа (*F5L G(1961)A*), приводящая к повышенной резистентности фактора Va к активированному протеину С (АПС-резистентность), и мутация коагуляционного фактора II (протромбина) (*F2 G(20210)A*), связанная с увеличением активности последнего.

В группу наследственных коагулопатий в разных рекомендациях вносят гомоцистинурию / гипергомоцистеинемию в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина. Перечисленные выше виды патологии относятся к известным видам наследственной тромбофилии и, в свою очередь, подразделяются на тромбофилии высокого и низкого

риска, способствующие возникновению и рецидивированию венозных и артериальных тромбозов [39, 40] (табл. 2). Необходимо разграничивать генетически обусловленные факторы тромбогенного риска и собственно наследуемую, доказанную международным сообществом тромбофилию для снижения гипердиагностики последней, что довольно часто встречается в отечественной практике и, как правило, приводит к полипрагмазии.

Известен ряд протромбогенных полиморфизмов генов белков (фенотипически способных проявлять себя прежде всего в варианте редкого гомозиготного носительства), участвующих в реакциях гемостаза: фибриногена, рецепторов тромбоцитов, регуляторов фибринолиза, гемопоеза, ферментов, участвующих в обмене метионина, и липопротеинов [41] (табл. 3). Очевидно, что данные полиморфизмы, оценка которых используется в клинической практике, не могут рассматриваться в качестве врожденной тромбофилии, поскольку встречаемость их в популяции (в виде редкой гомозиготы) достаточно велика и, как правило, составляет > 1%, что не отвечает критерияльно выверенному понятию «мутация». Однако не отрицается и изучается их потенциальная роль во врожденной предрасположенности к венозным и артериальным тромбозам, прежде всего при сочетании редких гомозигот, относящимся к разным генам [42].

Согласно современным представлениям, диагноз тромбофилии предполагает наличие как собственно генетической предрасположенности, и как и ее сочетание с различными экзо- и эндогенными факторами тромбогенного риска. Последнее способно приводить к преодолению порога равновесия в системе гемостаза с последующей избыточной генерацией тромбина и, как следствие, к реализации тромботического события [43–45].

### Приобретенные коагулопатии, ассоциированные с респираторными заболеваниями

Респираторные заболевания ассоциируются с воспалением инфекционной и неинфекционной

**Таблица 2.** Риск развития острых тромботических событий при носительстве генетических тромбофилий

Патологическое состояние	ОР (95%-ный ДИ)	Встречаемость в популяции
Врожденный дефицит антитромбина*	4,7 (1,3–17,0)	1–2 : 5 000
Врожденный дефицит протеина С*	4,8 (2,2–10,6)	1–3 : 1 000
Врожденный дефицит протеина S*	3,2 (1,5–6,9)	3–10 : 1 000
Мутация Лейдена <i>F5L(1961)AA*</i>	34,4 (9,9–120,1)	1–5 : 10 000
Мутация Лейдена <i>F5L(1961)GA**</i>	8,3 (5,4–12,7)	4–15%
Мутация гена протромбина <i>F2(20210)AA*</i>	26,4 (1,2–559,3)	1 : 100 000
Мутация гена протромбина <i>F2(20210)GA**</i>	6,8 (2,5–18,8)	2–5%
Компаунд (сочетание гетерозигот) <i>F2(20210)GA + F5LG(1961)GA*</i>	47,0 (26,0–84,0)	1–2 : 10 000

Примечание: \* – «сильные» тромбофилии с высоким риском тромбоэмболических событий, \*\* – «слабые» тромбофилии низкого риска тромбообразования; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

**Таблица 3.** Протромбогенные полиморфные варианты генов белков – системы гемостаза и фолатного обмена

Кодируемый белок		Полиморфизм
GpIa	Тромбоцитарный рецептор к коллагену	807C>T
GpIb	Тромбоцитарный гликопротеин Ib	VNTRD>T
GpIIIa	Тромбоцитарный рецептор фибриногена	L33PC>T
GpIIIa	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa	1565T>C
SELPLG	P-селектин лиганд гликопротеина (CD162)	G>A
FGB	Тибриноген (β-субъединица)	-455G>A
FXI	Фактор свертывания крови XI	22771C>T
FXII	Фактор свертывания крови XII	46C>T
FXIII	Фибриностабилизирующий фактор XIII	103G>T
PLAT	Тканевый активатор плазминогена	C-7351TC>T
PAI-1	Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	6755G>4G
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	677C>T
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	1298A>C
MTR	Метионинсинтетаза	2756A>G
MTRR	Метионинсинтаза-редуктаза	66A>G
JAK2	Янус-киназа-2	V617FG>T
ApoE E	Аполипопротеин E	E2/E3/E4

этиологии, в механизмах развития и ограничения которого важную роль играют системы гемокоагуляции и фибринолиза. Ниже представлены основные сведения о наиболее распространенных коагулопатиях, имеющие большое практическое значение в условиях возрастающего бремени болезней органов дыхания.

### Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и сепсис-индуцированная коагулопатия

Практически все клинические ситуации, приводящие к системной воспалительной реакции, в той или иной степени связаны с активацией гемостаза [46, 47]. Диапазон их проявлений весьма широк – от умеренной активации свертывания крови, мало выраженной тромбоцитопении и гипокоагуляции до молниеносно развивающегося ДВС-синдрома, который манифестирует повсеместным микротромбообразованием и системной кровоточивостью, во многом определяющими прогноз жизни пациента [7].

Сепсис занимает ведущее место среди причин диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), на его долю приходится > 50% всех случаев этой патологии. ДВС-синдром формируется у 30–40% пациентов с сепсисом [48, 49]. Несмотря на достижения в современной интенсивной терапии, смертность остается высокой –

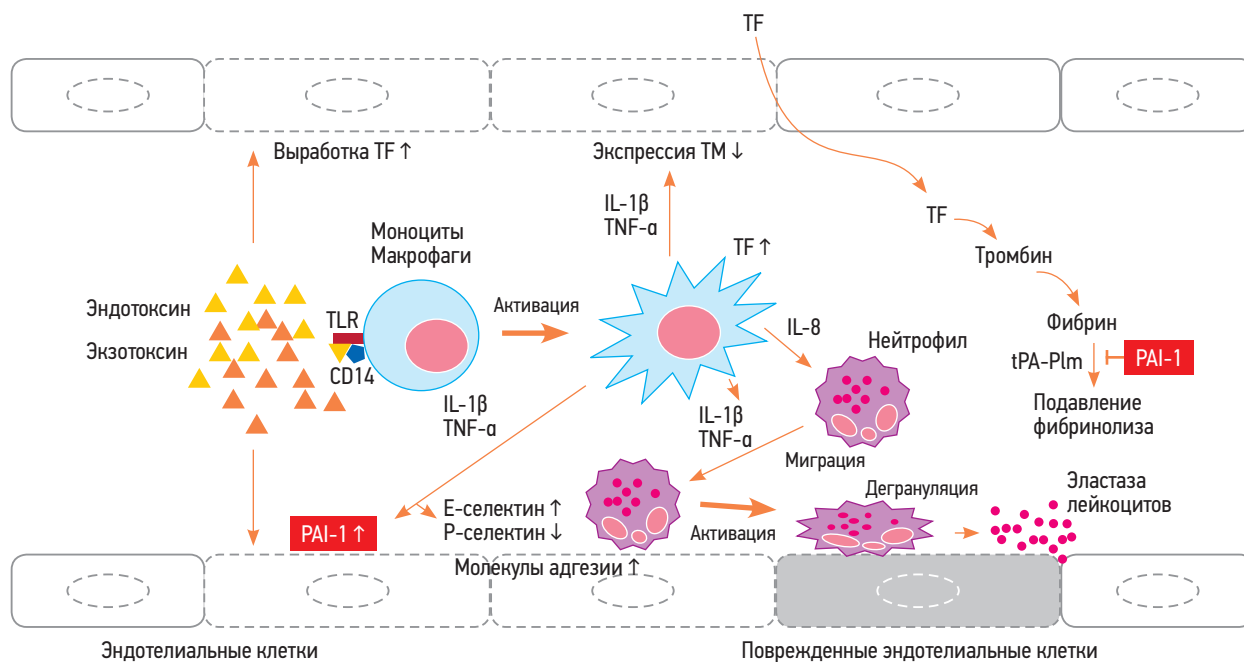
от 23 до > 60% у больных с по меньшей мере 4 сопутствующими органными нарушениями [50, 51].

Между фундаментальными реакциями – гемостазом и воспалением – существуют тесные перекрестные связи, причем не только воспаление приводит к активации системы свертывания, но и гемокоагуляция значительно влияет на воспалительную активность. Применительно к патогенезу сепсиса важно отметить роль компонентов клеточной оболочки бактерии, в частности липополисахаридов, индуцирующих воспалительную реакцию, включая резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли-α (TNF-α). Эти цитокины способствуют экспрессии тканевого фактора (TF) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к активации коагуляционного каскада [52]. Иными словами, эндотелиальная дисфункция играет крайне важную роль в генезе сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК), как показано на рис. 1.

Эндотелиальные клетки различаются функциями и реактивностью. При воздействии определенных агонистов (эндотоксина, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста) эндотелиальные клетки активизируются. В целом направленность реакций эндотелиоцитов в ответ на агрессивное воздействие цитокинов и липополисахаридов носит явно протромбогенный характер, что создает благоприятные условия для формирования *интраваскулярного тромбоцитарно-фибринового блока* и миграции жидкой и клеточной составляющих крови в перивасальное пространство [53, 54].

При сепсисе, в т. ч. при острой пневмонии и других острых и хронических гнойных заболеваниях легких, TF имеет иницирующую и принципиальную роль в системном запуске свертывания крови. Провоспалительные цитокины, хемокины, компоненты системы комплемента, TNF-α и СРБ запускают экспрессию TF на поверхности эндотелия и циркулирующих моноцитов, макрофагов и микрочастиц, безъядерных фрагментов активированных и апоптотных клеток. Этот запуск происходит в присутствии тромбоцитов и гранулоцитов, приводит к активации свертывания и в итоге – к образованию тромбина, ведущего фермента свертывания крови [55, 56].

Если тромбин признан одним из основных медиаторов патогенеза СИК, то антитромбин – важнейшим физиологическим ингибитором тромбина [57, 58]. Согласно имеющейся оценке, антитромбин обеспечивает до 80% ингибирующей активности по отношению к тромбину и другим активированным факторам свертывания, включая факторы X, IX, VII, XI и XII [59, 60]. Поскольку гемокоагуляция и воспалительные реакции находятся в тесной взаимозависимости [61], уместно отметить мощные противовоспалительные свойства антитромбина. Он запускает высвобождение простаглицлина, который, в свою очередь, ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов и снижает образование различных провоспалительных агентов. Данный



**Рис. 1.** Механизмы дисфункции эндотелия сосудов при сепсисе (по Madoiwa S., 2015 [52])

Примечание: TF – тканевый фактор; TM – тромбомодулин; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухолей-α; TLR – *Toll*-подобный рецептор; tPA-Plm – система «tPA-плазминоген – плазмин»; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

антикоагулянт также непосредственно блокирует взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками [62]. Уровень антитромбина снижается при сепсисе вследствие истощения, нарушения синтеза (особенно у пациентов с острым ишемическим гепатитом, ассоциированным с септическим шоком) [63], проникновения в перивазальное пространство и деградации эластазой, высвобождаемой из активированных нейтрофилов [64].

Другой важнейшей антикоагулянтной системой выступает система «тромбомодулин (TM) – протеин С». Активированный протеин С (АПС) выполняет различные биологические функции, включая антитромбоцитарную, цитопротекторную и противовоспалительную, участвует в поддержании целостности сосудов [65]. АПС проявляет себя как антикоагулянт путем протеолитической инактивации факторов Va и VIIIa, в то время как его цитопротекторная активность опосредована воздействием на эндотелиальные клетки с помощью рецепторов, таких как эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR) и рецептор, активируемый протеазами, 1-го типа (PAR-1). Среди многочисленных функций АПС отмечаются также препятствующая апоптозу и противовоспалительная активность, регуляция экспрессии генов и стабилизация эндотелиального барьера [66]. При сепсисе печень продуцирует меньше протеинов С и S. Кроме того, экспрессия TM на эндотелии снижается и эндотелий-связанный TM разрушается и высвобождается в общий кровоток. Растворимый TM гораздо менее активен, чем TM, связанный с эндотелием. Поскольку для активации протеина С обычно требуется присутствие TM-связанного тромбина, EPCR

и кофакторного протеина S, эти изменения неизбежно снижают активность системы протеина С в целом. Природные антикоагулянты (протеин С, протеин S, TM и антитромбин) и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), ограничивающие активацию свертывания крови, либо истощены, либо менее активны [67]. Следовательно, контролирующая гемостаз роль физиологических антикоагулянтов при сепсисе снижается, что открывает путь к множественному микротромбообразованию в органах мишенях с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (легкие, почки, кишечник, головной мозг и др.).

Отдельным звеном механизмов развития коагулопатии при сепсисе и СИК касается фибринолитической активности крови. Как отмечалось выше, фибринолиз в этом случае подавляется за счет повышения выработки эндотелием и экспрессии в кровотоке ингибиторов этой протеолитической реакции, таких как ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), на фоне снижения или стабильного уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) [68]. Причем уровень PAI-1 при сепсисе повышается в ответ на циркулирующий TNF-α и интерлейкин (IL)-1β.

Не регулируемый извне и усиливаемый сверхпороговыми воздействиями (эндогенными и экзогенными) процесс в качестве критического ответа организма на инфекцию может привести к чрезмерной активации свертывания крови и переходу от СИК к ДВС-синдрому, характеризующемуся нарушениями микроциркуляции и значительным повреждением тканей с формированием ПОН и высокой

частотой летальных исходов [69–74]. Термин «синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови», впервые предложенный в 1965 г. Д. Мак-Кеем [75], согласно определению З.С. Баркагана, обозначает неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови, следствием чего является развитие блокады микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции этих органов [70, 76].

В 2001 г. Комитет по науке и стандартизации (*Scientific and Standardization Committee – SSC*) по ДВС-синдрому Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза (*International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH*) описал ДВС-синдром как «приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией свертывания с потерей локализации и возникающий по разным причинам. Он неизбежно приводит к блокированию микроциркуляторного русла, которое при достаточной интенсивности может вызвать органную / полиорганную недостаточность» [77]. ДВС-синдром – крайне опасное осложнение, которое иногда развивается за несколько минут или часов (например, молниеносное течение проис-

ходит при менингококковой инфекции), поэтому только своевременная диагностика и качественная интенсивная терапия могут дать шансы на благоприятный исход.

Ведущие звенья патогенеза септического ДВС-синдрома включают (рис. 2):

- начальную активацию гемокоагуляционного каскада (за счет активации фактора VII) и тромбоцитов эндогенными факторами – TF, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада тканей, опухолевыми прокоагулянтами;
- персистирующую тромбинемию и активацию фибринолиза с повышением уровня маркеров этих сдвигов в циркулирующей крови, в т. ч. растворимых фибрин-мономерных комплексов, комплекса «тромбин–антитромбин» и D-димера;
- истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина, протеина С, плазминогена и повышением уровня ТМ в плазме крови;
- системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;
- образование микросгустков крови и блокаду микроциркуляции в органах-мишенях с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них;
- изменения со стороны фибринолитической системы крови, связанные со снижением соотношения tPA и PAI-1 в кровотоке;
- вторичную тяжелую эндогенную интоксикацию с развитием системной воспалительной реакции;

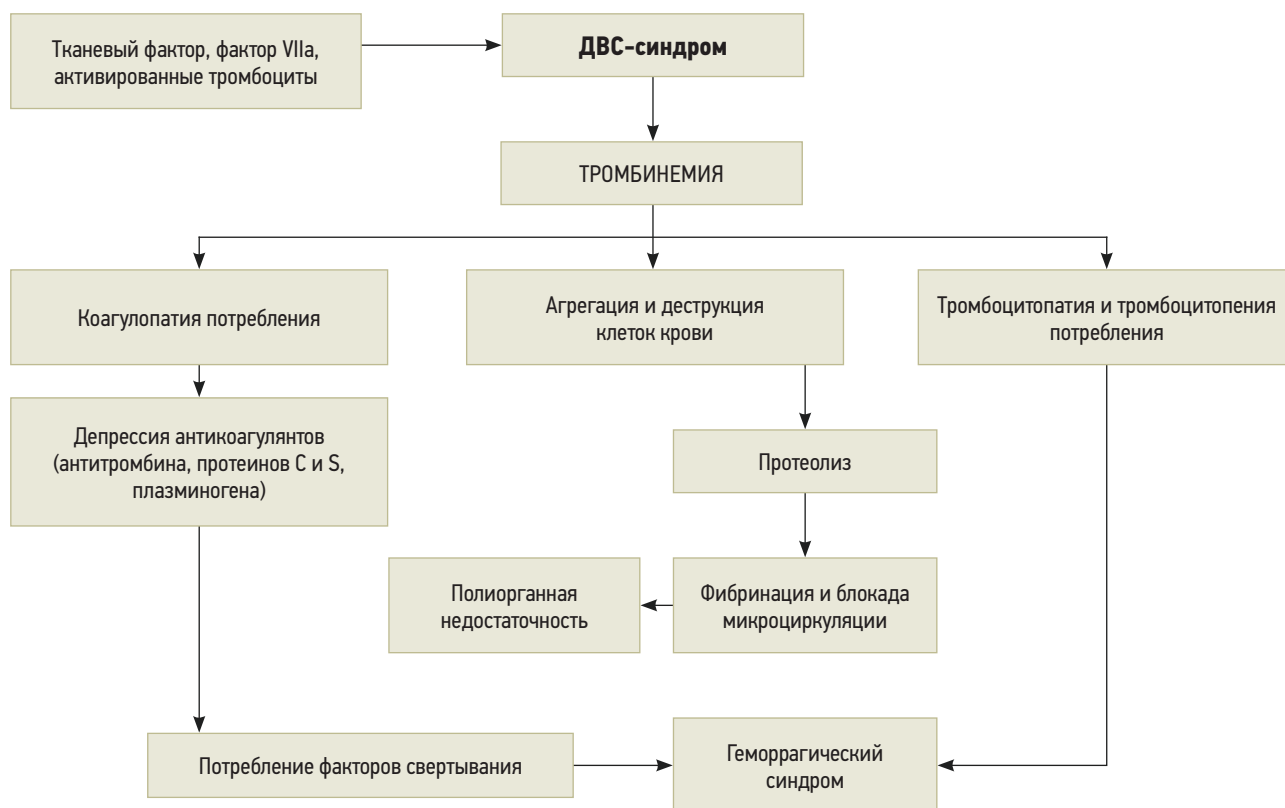


Рис. 2. Патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (по Баркагану З.С., 2005 [7])

- потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопению (и тромбоцитопатию) потребления, связанную в т. ч. со снижением активности металлопротеиназы ADAMTS13, которые приводят к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции вплоть до полной несвертываемости крови (коагулопатия потребления).

Клиническая симптоматика ДВС-синдрома зависит от его стадии. Первоначально, когда активно нарастает внутрисосудистый тромбоз, происходит расстройство кровообращения в тканях, развиваются дистрофические изменения в паренхиматозных органах с нарушением их функции. Далее микроциркуляторное русло полностью блокируется микротромбами, появляется геморрагическая сыпь на коже, усугубляются явления недостаточности жизненно важных органов (печеночная недостаточность, уремия, аритмия, кома и др.). В последующем может разворачиваться картина шока с ПОН: нарушается дыхание и сердцебиение, прогрессируют острая печеночно-почечная, кишечная недостаточность и метаболические сдвиги, присоединяется тяжелая анемия, на фоне чего к сыпи добавляются кровоизлияния во внутренние органы и массивные кровотечения. При своевременно оказанной квалифицированной помощи наступает стадия, при которой показатели свертывания крови и метаболизма постепенно приходят в норму.

Многие исследования показывают, что тяжесть и исходы септического ДВС-синдрома прямо связаны со степенью ПОН [78, 79]. Выраженность ПОН обычно оценивают с использованием ряда интегральных показателей, таких как Шкала оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment – SOFA*) [80].

Заметное повышение уровня PAI-1 приводит к подавлению фибринолиза и это ключевое событие представляет собой типичный признак ДВС-синдрома тромботического фенотипа. Установлено, что повышенная выработка PAI-1 и рост его уровня в плазме крови позволяют прогнозировать степень тяжести и смертность у пациентов с сепсисом (табл. 4) [81].

Таким образом, возникновение и прогрессирование септического ДВС-синдрома связано с по-

вреждением эндотелия кровеносных сосудов под действием внутренних и внешних факторов, экспрессией TF, «всплеском» генерации тромбина, потреблением тромбоцитов и факторами свертывания крови, расходом физиологических антикоагулянтов, сочетанием с системной воспалительной реакцией, что может приводить в итоге к т. н. коагулопатии потребления. Диагностика этого синдрома должна основываться на сопоставлении клинических проявлений с данными лабораторного обследования крови [7].

Говоря о международных критериях диагностики ДВС-синдрома, необходимо отметить отсутствие «золотого стандарта» в этом отношении до настоящего времени. С 2001 г. члены локальных и международных сообществ предлагают и обсуждают (с точки зрения информативности и доступности для клинической практики) различные схемы в этом направлении. В ISTH предложили подход к распознаванию ДВС-синдрома на основе подсчета баллов. Некоторые уточнения были предприняты ISTH в 2018 году, касающиеся значимости различного уровня повышения D-димера, которые продолжают обсуждаться при использовании различных тест-систем [83].

При этом было обозначено два варианта диагноза – «явный (overt) ДВС» и «неявный (non overt) ДВС». Было выдвинуто предположение, согласно которому первый является декомпенсированной, клинически выраженной фазой синдрома, в то время как второй – являет собой неявную (компенсированную) гемостатическую дисфункцию, которая способна трансформироваться в ДВС, что может быть установлено в ходе динамического исследования [84–86].

Предложенные ISTH в 2001 г. критерии приведены в табл. 5. В соответствии с ними для диагностики ДВС-синдрома учитываются количество тромбоцитов, увеличение протромбинового времени (ПВ), уровень D-димера и фибриногена. Оценка осуществляется по 8-балльной шкале, и показатель  $\geq 5$  указывает на «явный» ДВС-синдром [87].

Диагностическая роль фибриногена обсуждалась отдельно из-за его двойственного поведения при тяжелом заболевании [87, 88], что нашло свое проявление в отсутствии данного параметра в шкале для выявления «неявного» ДВС (табл. 6). Интересно отметить, что в данном варианте шкала включала в себя учет и активности физиологических антикоагулянтов – антитромбина и протеина С.

Следует обратить внимание на то, что критерии ISTH были разработаны на основе определения понятия ДВС, и были, в первую очередь, связаны с тяжестью заболевания при сепсисе, что позволяло ей хорошо соотноситься со степенью органной дисфункции и 28-дневной летальностью [89].

В процессе принятия решений научный комитет по стандартизации ISTH по изучению ДВС-синдрома модифицировал исходную шкалу и предложил новую категорию под названием «сепсис-индуцированная коагулопатия» для облегчения ранней

**Таблица 4.** Связь ингибитора активатора плазминогена 1-го типа с выраженностью органной дисфункции по шкале SOFA у больных с сепсис-индуцированным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [82]

PAI-1, нг/мл	N	Показатели SOFA*, баллы
< 30	33	4,6 ± 0,8
30–60	33	6,6 ± 0,7
60–90	21	6,8 ± 1,1
> 90	30	9,1 ± 1,0

Примечание: \* –  $p < 0,01$ ; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; SOFA – Шкала оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment*).

**Таблица 5.** Система оценки при «явном» синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Этап оценки	Интерпретация
<b>1. Оценка риска: есть ли у больного заболевание, с большой вероятностью ведущее к ДВС-синдрому?</b>	Если да – продолжать
<b>2. Проведение общих коагуляционных проб и их оценка</b>	
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$	$> 100 = 0$ баллов; $< 100 = 1$ балл; $< 50 = 2$ балла
Увеличение ПВ, с	На $< 3 = 0$ баллов; на $> 3$ , но $< 6 = 1$ балл; на $> 6 = 2$ балла
Уровень фибриногена	$< 1,0 = 1$ балл
Повышенный уровень производных фибрина (D-димера, продуктов деградации фибрина, растворимого фибрина)	Нет увеличения = 0 баллов; умеренное увеличение (по D-димеру 400–4 000 нг/мл) = 2 балла; выраженное увеличение (по D-димеру $> 4 000$ нг/мл)* = 3 балла
<b>3. Подсчет суммы в баллах</b>	$\geq 5$ баллов – «явный» ДВС $< 5$ баллов – «неявный» ДВС, рекомендовано повторить соответствующие исследования через 1–2 дня

Примечание: \* – для методов с применением очищенного D-димера в качестве калибратора; ПВ – протромбиновое время; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

диагностики ДВС и принятия быстрых решений о необходимости вмешательства у критически больных пациентов [90]. В соответствии с ней симптомы функциональной недостаточности органов дополнительно оцениваются по шкале SOFA, которая включает в себя дыхательную, сердечно-сосудистую, печеночную и почечную недостаточность в сочетании с тромбоцитопенией и увеличением ПВ (табл. 7). В целом сравнение шкалы оценки ISTH «явного» ДВС-синдрома со шкалой оценки СИК у пациентов с сепсисом показало, что показатель СИК оказался более чувствительным, чем критерии ISTH для выявления коагулопатии [91]. При этом отмечается, что терапия СИК включает в себя как лечение скрытой инфекции, так и коррекцию коагулопатии, при этом большинство терапевтических подходов сосредоточены на антикоагулянтной терапии с применением гепарина [92].

При проведении диагностики СИК и ДВС-синдрома необходимы учет причинного фактора и клинических проявлений данного синдрома, подсчет количества тромбоцитов в динамике заболевания, определение уровня D-димера (или продуктов деградации фибрина / фибриногена), оценка как минимум активности антитромбина, низкий уровень которого имеет не только диагностическое значение, но и предопределяет слабый или парадоксально от-

**Таблица 6.** Система оценки при «неявном» синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Критерии	Интерпретация
Наличие у больного основного заболевания, возможно связанного с ДВС-синдромом	Да = 2 балла; нет = 0 баллов
<b>Основные критерии</b>	
Количество тромбоцитов	$> 100 \times 10^9/\text{л} = 0$ баллов; $< 100 \times 10^9/\text{л} = 1$ балл
Увеличение протромбинового времени, с	На $< 3$ сек = 0 баллов; на $> 3$ сек = 1 балл
Уровень производных фибрина (D-димера, продуктов деградации фибрина, фибрин-мономера)	Нормальный = 0 баллов; повышенный = 1 балл
<b>Дополнительно рекомендуемые (специфические) критерии</b>	
Активность антитромбина	Нормальный = –1 балл; низкий ( $< 70\%$ ) = 1 балл
Активность протеина С	Нормальный = –1 балл; низкий ( $< 70\%$ ) = 1 балл
<b>Подсчет суммы баллов</b>	$\geq 5$ баллов – диагноз ДВС-синдрома подтверждается

Примечание: для правильного расчета необходимо учет результатов исследования в динамике (через 24 ч), в т. ч. числа тромбоцитов (повышение = –1; стабильное значение = 0; снижение = 1), протромбинового времени (удлинение = –1; стабильное значение = 0; укорочение = 1), продуктов деградации фибрина (повышение = –1; стабильное значение = 0; снижение = 1); ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

рицательный протромботический ответ на применение обычного или низкомолекулярного гепарина. По всей видимости, для раннего прогнозирования клинического фенотипа (фибринолитического или тромботического вариантов) и выбора подходов к патогенетической терапии ДВС было бы крайне полезно определять уровень t-РА и РА1-1. Однако в настоящее время их анализ не принят в клинической практике, среди прочего в связи с длительной и трудоемкой процедурой оценки единственно доступным методом – иммуноферментным. Впрочем, определенный потенциал в этом отношении имеет оценка образования сгустка фибрина и особенностей его лизиса с помощью тромбоэластографии (*thromboelastometry* – TEG) или ротационной тромбоэластометрии (*rotational thromboelastometry* – ROTEM).

Исследование вязкоупругих свойств сгустка крови, в ходе его образования, относится к диагностическим подходам, которые могут быть выполнены рядом с пациентом. Результаты такого теста легко доступны, что позволяет улучшить тактику лечения в быстро меняющейся ситуации. Стандартные лабораторные тесты обладают определенными недостатками, в т. ч. из-за невозможности получать данные в режиме реального времени и определять функциональность системы гемостаза цельной крови



**Таблица 7.** Сравнение шкал оценки «явного» ДВС-синдрома и сепсис-индуцированной коагулопатии

Показатель	Оценка, баллы	СИК	ДВС-синдром (ISTH, 2001)
		Диапазон	
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$	2	< 100	< 100
	1	100–150	100–150
Протромбиновое время или его отношение (больной / контроль)	2	Отношение ПВ > 1,4	Отношение ПВ > 1,4
	1	Отношение ПВ 1,2–1,4	Отношение ПВ 1,2–1,4
Уровень фибриногена, г/л	1	–	–
Повышенный уровень производных фибрина	3	–	–
	2	–	–
Шкала SOFA, баллы	2	$\geq 2$	$\geq 2$
	1	1	1
<b>Общая оценка для СИК или ДВС-синдрома, баллы</b>		$\geq 4$	$\geq 5$

Примечание: СИК – сепсис-индуцированная коагулопатия; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ПВ – протромбиновое время; SOFA – Шкала оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment*).

(т. е. прочность сгустка крови и функцию тромбоцитов). Показано, что тяжелые больные (показатель по SOFA > 10 баллов – «явный» септический ДВС-синдром) с гипокоагуляционным сдвигом при тромбоэластометрии имеют неблагоприятный прогноз выживаемости [93]. Однако большее значение последние методы имеют для дифференциации причин кровотечения с возможным разграничением т. н. коагулопатического кровотечения с погрешностями хирургического гемостаза. Они крайне важны также для оптимизации заместительной трансфузионной терапии.

Мониторирование течения ДВС-синдрома может быть обеспечено в современной лаборатории сравнительно небольшим числом информативных тестов коагулограммы, включающим в себя оценку количества тромбоцитов в крови, хронометрические методы – ПВ и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение концентрации фибриногена, активности антитромбина и уровня D-димера. Работы, выполненные совместно с проф. Я.Н. Шойхетом, показали, что необходимо принять во внимание также сопряжение гемостатических и воспалительных реакций при сепсисе, дополнительно используя хорошо известный маркер воспаления – уровень СРБ. Это подтверждено рядом работ, посвященных анализу фундаментальных реакций по итогам динамического обследования 267 больных острой эмпиемой плевры, пациентов с механической желтухой при раке панкреатодуоденальной зоны и тяжелой пневмонией [94–102], а также в случаях инфицирования вирусом гриппа А(H1N1) [103].

Опыт работы Алтайского гематологического центра (Барнаул) свидетельствует, что для своевременной диагностики ДВС-синдрома необходимо и достаточно динамическое наблюдение уровня тромбоцитов и активности антитромбина. Соответствующая отрицательная динамика в реальном вре-

мени (часы, сутки) этих показателей, включающая усугубляющуюся тромбоцитопению ( $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ ) и падение активности антитромбина (< 70%), успешно использовалась в Алтайском гематологическом центре на протяжении десятилетий [104–107].

#### **Тромботические микроангиопатии, ассоциированные с респираторными заболеваниями**

К ТМА относят группу орфанных заболеваний, которые могут быть унаследованы или приобретены и возникают как внезапно, так и постепенно у детей или взрослых. Важнейший патологический признак – распространенные тромбозы капилляров и артериол, клинически проявляющиеся микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и поражением органов (наиболее часто – острым повреждением почек и неврологическими нарушениями) [108, 109]. В редких случаях ТМА может проявляться рефрактерной АГ, нарушением функции почек и легкой анемией. В этих случаях заболевание можно обнаружить при биопсии почки.

В соответствии с классификацией T.H. Goodship *et al.* выделяют следующие клинические формы ТМА, связанной с инфекцией [110]:

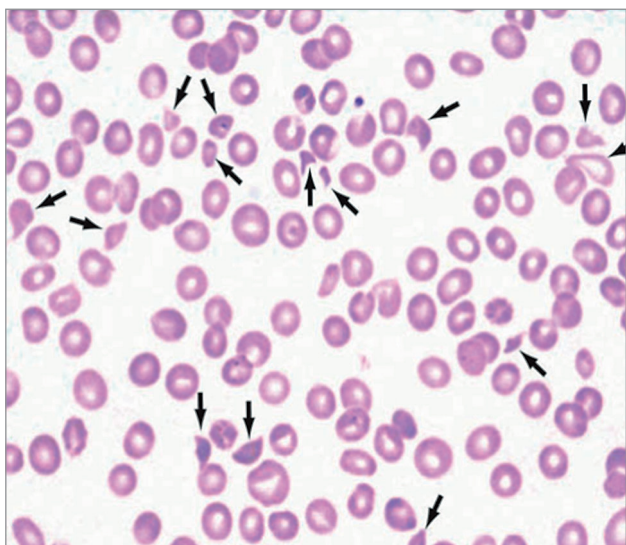
- тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП);
- гемолитико-уремический синдром (ГУС), вызванный шигатоксин-продуцирующими штаммами *Escherichia coli*;
- атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

ТТП возникает в результате генетически обусловленного или приобретенного дефицита ADAMTS13 – металлопротеазы, которая трансформирует связанные с клетками сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (vWF) в циркулирующий vWF, что способствует усилению опосредованной этим фактором

адгезии и агрегации тромбоцитов и тромбообразованию в сосудах. При уровне активности ADAMTS13 < 10% подтверждается диагноз ТТП. Однако диагностика ТТП затруднена, поскольку тестирование ADAMTS13 связано с ограничениями. Характерными клиническими симптомами этого заболевания являются:

- лихорадка;
- нарушение функции ряда органов в результате множественной окклюзии микроциркуляторного русла микротромбами — в первую очередь, повреждение почек, поражения центральной нервной системы, реже наблюдаются вовлечение кожи и дистальных сегментов конечностей;
- тромбоцитопения без лабораторных маркеров ДВС-синдрома (ПВ и АЧТВ не удлинены, плазменное содержание фибриногена соответствует норме);
- МАГА вследствие механической фрагментации эритроцитов при прохождении через нити фибрина на тромбоцитарных агрегатах сосудов.

Признаками МАГА являются показатели внутрисосудистого механического гемолиза: повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови, гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции билирубина), гемоглинурия или гемосидеринемия, ретикулоцитоз в периферической крови, снижение уровня гаптоглобина (из-за связывания со свободным гемоглобином, последующего соединения комплекса гаптоглобина—гемоглобина с CD163-рецепторами макрофагов, что необходимо для захвата его клетками и последующей деградации). При микроскопии мазка крови видны фрагменты эритроцитов — шистоциты (рис. 3). Свободный гемоглобин, высвобождаемый в этом гемолитическом процессе, усиливает состояние гиперкоагуляции за счет со-



**Рис. 3.** Шистоциты в мазке периферической крови. Снимок с масляной линзой;  $\times 100$  (по Boral B.M. et al., 2016 [5])

Примечание: стрелками отмечены > 10 шистоцитов в поле зрения; количество до 3 шистоцитов в поле зрения при большом увеличении является нормальным.

единения с оксидом азота (эндотелиальный фактор релаксации сосудов). Удаление внутрисосудистого оксида азота свободным гемоглобином может вызвать спазм сосудов и активацию тромбоцитов. Хотя этиология ТТП изучена недостаточно, установлена возможная роль в ее развитии таких факторов, как вирусные и бактериальные инфекции, рак, системная красная волчанка (СКВ), трансплантация солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток, использование некоторых лекарственных средств (ЛС) — химиотерапевтических для лечения онкологических заболеваний, тиклопидина, клопидогрела, циклоспоринов, хинина и препаратов для гормональной терапии, в частности эстрогенов.

**ГУС** (типичный ГУС; ГУС, вызванный шигатоксином *Escherichia coli* [СТЕС-ГУС]) — острое заболевание, ассоциированное с инфекционной диареей, которую вызывают энтерогеморрагические *E. coli*, реже — родственные бактерии. Ведущее место в развитии СТЕС-ГУС занимает острое повреждение почек с острой почечной недостаточностью. Неиммунная МАГА и тромбоцитопения выражены в меньшей степени, чем при ТТП [112]. Наряду с поражением почек в патологический процесс могут вовлекаться сосуды мозга, поджелудочной железы, надпочечников. СТЕС-ГУС является основной причиной ТМА у детей (> 1/2 случаев в ОРИТ), реже наблюдаются случаи аГУС, в т. ч. индуцированного стрептококковой инфекцией [113, 114]. У взрослых преобладают ТТП и аГУС, ассоциированные с инфекцией.

Что касается аГУС, то он может иметь первичный / наследственный фенотип, который обусловлен мутациями в генах, регулирующих альтернативный путь комплемента, однако большинство форм аГУС являются вторичными / приобретенными по отношению к причинно-связанному заболеванию [114, 115]. К приобретенным формам относятся аГУС при инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях, нарушениях метаболизма кобаламина, ANCA-ассоциированных васкулитах, при беременности, приеме некоторых лекарств, трансплантации клеток костного мозга и других органов, редких причинах (IgA-нефропатии и других). Механизмы патогенеза вторичных форм аГУС многофакторны. Считается, что во многих случаях генетически обусловленные anomalies системы комплемента остаются неидентифицированными.

Деление на первичную / наследственную и вторичную / приобретенную ТМА не является абсолютным, поскольку для наследственной ТМА требуется триггерный фактор, а приобретенная ТМА также может иметь генетический фон. В последние годы ТМА уделяют значительное внимание в связи с появлением современных возможностей ранней диагностики и лечения. Респираторные заболевания, связь которых с ТМА установлена, и предполагаемые механизмы их развития представлены в табл. 8 [108–111].

**Таблица 8.** Этиология и патогенетические механизмы тромботической микроангиопатии, связанной с респираторными заболеваниями

Заболевания	Тип ТМА	Механизмы патогенеза
<b>Вторичная ТМА</b>		
ВИЧ-инфекция	ТПП / ГУС	Прямое повреждение эндотелия. Относительный дефицит ADAMTS13 (?). Другие механизмы (?)
Грипп типа А	ТПП / ГУС / аГУС	Ингибиторы ADAMTS13. Дисфункция системы комплемента (компонентов комплемента С3, С5)
ЦМВ-инфекция	ТПП / ГУС	Прямое повреждение эндотелия. Повреждение эндотелия, активированное при «цитокиновом шторме»
Аденовирусная инфекция	ТПП / ГУС	Модуляция эндотелиальных внутриклеточных факторов. НК-цитотоксичность
COVID-19	ТПП / аГУС	Относительный дефицит ADAMTS13 (?). Ингибиторы ADAMTS13 (?). Повреждение эндотелия, активированное при «цитокиновом шторме»
Инфекции <i>Streptococcus pneumoniae</i> , преимущественно у детей (пневмония, эмпиема плевры, менингит)	ГУС	Освобождение антигена <i>Thomsen–Friedenreich</i> (Т-антигена) на мембранах тромбоцитов, эритроцитов и эндотелиальных клеток при разрушающем воздействии на сиаловые кислоты нейраминидазы, продуцируемой <i>S. pneumoniae</i> ; связывание Т-антигена с циркулирующими IgM. Дисфункция и нерегулируемая активация системы комплемента
Сепсис	ТПП / ГУС	Чрезмерное высвобождение мультимеров vWF при относительной недостаточности ADAMTS-13
Злокачественные опухоли (рак легких, рак желудка, особенно муцинопродуцирующие аденокарциномы)	ТПП / аГУС	Обструкция сосудов опухолевыми эмболами. Аномальный ангиогенез. Вторичный миелофиброз
Системные заболевания соединительной ткани	ТПП / аГУС	Антитела к ADAMTS13. Антитела против комплемента
Васкулиты (ANCA-ассоциированные)	ТПП / аГУС	Антитела к ADAMTS13. Низкие уровни компонента С3 комплемента. Антитела против комплемента
Дефицит кобаламина (витамина В <sub>12</sub> )	аГУС	Гипергомоцистеинемия. Снижение содержания метионина
Трансплантация солидных органов и стволовых гемопоэтических клеток	ТПП / аГУС	Антитела к ADAMTS13; Низкие уровни компонента С3 комплемента. Антитела против комплемента
Лекарственные и токсические поражения, в т. ч. препараты на основе платины, химиотерапия; облучение всего тела перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток	аГУС	Дисфункция и нерегулируемая активация системы комплемента
<b>Первичная ТМА</b>		
Наследственные / семейные заболевания	ТПП / аГУС	Мутации в гене ADAMTS13. Генетически обусловленные нарушения регуляции альтернативного пути комплемента
Идиопатические заболевания	ТПП / аГУС	Антитела к ADAMTS13. Антитела против комплемента

Примечание: ТМА – тромботические микроангиопатии; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ТПП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЦМВ – цитомегаловирусная; Ig – иммуноглобулин; ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов; vWF – фактор фон Виллебранда.

Помимо классического поражения почек, МАГА и тромбоцитопении (табл. 9), клиническая картина аГУС характеризуется широким вовлечением органов и систем [110, 116, 117]. У ~ 5% пациентов, чаще всего при акушерском аГУС, развивается ПОН, обусловленная генерализованной ТМА с поражением сосудов микроциркуляторного русла жизненно

важных органов. Диагноз аГУС ставят пациентам с симптомокомплексом ТМА только после исключения STEC-ГУС и ТПП, а также вторичной ТМА. При исключении вторичной ТМА необходимо также учитывать возможность развития при беременности и ее осложнениях особой формы заболевания, связанной с повреждением печени, – HELLP-синдрома. Если

**Таблица 9.** Клинические фенотипы тромботической микроангиопатии / атипичного гемолитико-уремического синдрома

Орган (система)	Симптомы и критерии
Кровь	Неиммунная тромбоцитопения вследствие потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования (< 150 000 клеток/мкл или снижение количества тромбоцитов на > 25% от исходного). МАГА (гемоглобин < 100 г/л) в результате механической фрагментации эритроцитов в микрососудах при попадании в фибриновые волокна тромбоцитарных агрегатов
Почки	ОПП с развитием олиго- или анурии либо без нее, с выраженной протеинурией. У большинства больных возникает необходимость гемодиализа. При подостром/хроническом течении – нефротический синдром, возможна гематурия. Редко – нефропатия с умеренным мочевым синдромом, непрогрессирующая почечная недостаточность
Крупные сосуды	АГ: систолическое АД $\geq$ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД $\geq$ 90 мм рт. ст. для лиц в возрасте $\geq$ 18 лет; > 99-го перцентилья для возраста < 18 лет или изменение количества антигипертензивных препаратов, необходимых для контроля АД. ЛГ по данным ЭхоКГ или катетеризации сердца
Серозиты	Плевральный, перикардиальный выпот или асцит, требующие медикаментозной терапии (например, диуретиков) или дренирования. Основная причина полисерозитов и периферических отеков – воздействие анафилотоксинов C3a и C5a
ЦНС	Сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома
Легкие	Геморрагический альвеолит. ОРДС. 2-сторонние инфильтраты в легких. Прогрессирующая ДН гипоксемического типа, потребность в ИВЛ с положительным давлением (неинвазивной или инвазивной) в течение > 24 ч
Сердце	Дилатационная кардиомиопатия с постепенно нарастающей или острой СН. Острый инфаркта миокарда, с тяжелыми нарушения ритма и проводимости. Внезапная смерть
ЖКТ	Поражение кишечника, проявляющееся диареей, тошнотой и рвотой, возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Острый панкреатит, возможно с осложнением панкреонекрозом. Острое развитие сахарного диабета. Ишемические некрозы печени – наблюдаются редко
Кожа	Дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног. Обширные очаги некроза – у взрослых пациентов встречаются редко

Примечание: МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия; ОПП – острое повреждение почек; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ДН – дыхательная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СН – сердечная недостаточность; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

для пациентов с клинической картиной ТМА и высоким риском тяжелых осложнений недоступно определения активности металлопротеиназы ADAMTS13, российские эксперты рекомендуют исходить из клинико-лабораторных характеристик заболевания: считать маловероятным диагноз ТТП при уровне креатинина крови > 150 мкмоль/л (1,7 мг/дл) в сочетании с уровнем тромбоцитов в крови > 30 000/мкл.

### Антифосфолипидный синдром и катастрофический антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание с широким спектром сосудистых и акушерских проявлений, которые связаны с тромботическими и воспалительными механизмами, управляемыми антителами к фосфолипидам (АФЛ). Общие клинические признаки АФС включают венозную тромбоэмболию, инсульт, повторные ранние выкидыши и поздние потери беременности [118]. В систематическом обзоре частота

АФЛ у молодых пациентов с цереброваскулярными нарушениями оценивалась в 17%, увеличиваясь до 22% у пациентов с инсультом [3]. Что касается заболеваемости беременных, инфаркта миокарда и тромбоза глубоких вен, общая частота АФЛ оценивалась в 6, 11 и 9,5% соответственно.

Катастрофический АФС (КАФС) определяется как редкий жизнеугрожающий вариант течения заболевания, характеризующийся острым развитием распространенных тромбозов, которые приводят к недостаточности  $\geq$  3 органов в течение < 1 нед. [119–122]. Эта особая клиническая форма заболевания, возникающая у ~ 1% больных с АФС, может развиваться как основное заболевание или осложнять течение предшествовавшего АФС. Летальность пациентов с КАФС достигает 30–50%, несмотря на лечение. Основными причинами смерти являются тяжелые инфекции: бактериальный сепсис, инвазивные микозы, в т. ч. пневмоцистная пневмония, гнойные инфекции. Заболевание обычно протекает с поражением почек, легких и сердца, однако

в патологический процесс может вовлекаться любая система органов. Хотя иногда при КАФС развивается тромбоз крупных сосудов, в большинстве случаев возникает тромбообразование в микроциркуляторном русле, с развитием клинической картины диссеминированного микроангиопатического синдрома, напоминающего ТТП или другие формы ТМА. У ~ 3% больных описаны повторные эпизоды КАФС с интервалами от 2,5 до 48 мес. [119, 122]. Основными факторами, провоцирующими повторные случаи КАФС, в наблюдательных исследованиях и при анализе регистров являются инфекции.

Лабораторным критериям АФС являются положительные тесты на АФЛ одного из 3 типов: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину или антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I. Рабочей группой Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (*European League Against Rheumatism – EULAR*) в 2018 г. были обновлены критерии диагностики АФС с введением профилей высокого и среднего риска этого синдрома [118, 119]. Основываясь на имеющихся доказательствах, эксперты рабочей группы EULAR по разработке рекомендаций диагностики и лечения АФС обращают внимание на влияние профиля АФЛ в отношении риска тромботических и акушерских осложнений и необходимость разного подхода к лечению. Отмечено, что наличие АФЛ у бессимптомных пациентов и больных СКВ не может оцениваться как подтверждение диагноза АФС, но может быть связано с повышенными рисками тромбоза и осложнений беременности в зависимости от характеристик АФЛ и наличия других факторов риска. У значительной части (до 70%) пациентов с АФС присутствуют лабораторные признаки МАГА, особенно при катастрофическом варианте течения [122]. Выдвинута гипотеза о возможном влиянии МАГА на риск КАФС и его повторных эпизодов.

ДВС-синдром, ТМА и КАФС во многих случаях имеют сопоставимую клиническую симптоматику, обусловленную развитием микротромбообразования и ПОН. Однако эти патологические состояния характеризуются различными типами коагулопатии, а метода их лечения принципиально различаются, что требует дифференциальной диагностики и применения специальных алгоритмов оказания медицинской помощи (табл. 10) [120–123].

### Приобретенные тромбоцитопении и ассоциированные коагулопатии

Основными причинами тромбоцитопений при респираторных заболеваниях являются перераспределение тромбоцитов в результате их гиперагрегации, нарушение образования и (или) ускоренное разрушение тромбоцитов. Наиболее часто к нарушению образования тромбоцитов приводят миелодисплазия, острый лейкоз и миелопролиферативные заболевания, дефицит витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, инфекционные заболевания, химиотерапия, некоторые ЛС (эстрогены, тиазидные диуретики) [112].

Повышенная скорость разрушения тромбоцитов наблюдается при ДВС-синдроме, ТМА, вирусных инфекциях, бактериемии, злокачественных новообразованиях, химиотерапии, васкулитах, некоторых аутоиммунных заболеваниях, в т. ч. лекарственной аутоиммунной ТТП.

Помимо вышеописанных коагулопатий, в связи с повышенным риском тромбообразования особое внимание привлекают тромбоцитопении аутоиммунной этиологии, связанные с образованием антител к тромбоцитам. В некоторых случаях уровень тромбоцитов в крови снижаются до  $< 20\,000$  клеток/мкл, что крайне значительно. Клиническими признаками являются увеличение количества ретикулярных (РНК-содержащих) тромбоцитов в периферической крови и рост количества и плоидности мегакариоцитов в костном мозге.

**Лекарственная аутоиммунная ТТП** обусловлена способностью некоторых лекарственных препаратов стимулировать образование антител к рецепторам тромбоцитов, что не является их облигатными свойствами. К таким ЛС относятся хинин, гидроксихлорохин,  $\alpha$ -метилдопа, сульфаниламиды, соли золота [112, 124]. При нетяжелой тромбоцитопении достаточно отменить прием ЛС, чтобы в течение нескольких дней количество тромбоцитов в периферической крови восстановилось до нормального уровня. Также это служит одним из подтверждающих диагностических критериев нежелательного эффекта терапии.

У большинства пациентов в первые 1–3 дня после начала введения нефракционированного гепарина (НФГ), а у меньшей части больных – низкомолекулярного гепарина (НМГ) происходит умеренное снижение уровня тромбоцитов, обычно  $\geq 100\,000$  клеток/мкл. Развивается **гепариноиндуцированная тромбоцитопения (ГИТ)** в результате активации и образования микроагрегатов тромбоцитов после введения, как правило, высоких доз внутривенного гепарина. Нормализация количества тромбоцитов обычно происходит в течение 3–4 дней, несмотря на продолжение приема препарата.

ГИТ 2-го типа, или иммунная (ГИТ-2) – редкое и опасное состояние, которое развивается у 1–3% пациентов, получающих гепарин, обычно на 5–10-й день после начала терапии (редко может появляться в сроки до 3 нед. от начала лечения). Терапия снижает количество тромбоцитов на 30–50% от исходного уровня. Причина состоит в образовании антител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4, при связывании антител с рецепторами тромбоцитов запускается активация и последующая необратимая агрегация тромбоцитов. При этом активированные тромбоциты высвобождают в кровоток комплекс тромбоцитарного фактора 4 и гепарина, который, связываясь с эндотелием, стимулирует генерацию тромбина. У пациентов с ГИТ 2-го типа в условиях продолжающейся гепаринотерапии абсолютный риск тромбоза составляет 30–75%. Преобладают тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, инфаркт миокарда, некроз

**Таблица 10.** Дифференциальная диагностика сепсис-индуцированной коагулопатии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при тяжелых респираторных инфекциях, тромботической микроангиопатии и катастрофического антифосфолипидного синдрома по данным лабораторных исследований

Клинический синдром (показатель коагулопатии)	СИК	ДВС инфекционной этиологии	Острая ТМА	КАФС
<b>Клинические синдромы</b>				
Острое повреждение почек	Нет	Часто присутствует	Часто присутствует	Присутствует
Церебральные сосудистые поражения	Нет	Часто присутствуют	Присутствуют	Присутствуют
Полиорганная недостаточность (по SOFA)	Присутствует	Присутствует	Присутствует	Присутствует
<b>Биологические маркеры тромбоцитопении</b>				
Количество тромбоцитов, клеток/мкл	Снижено	Снижено	Снижено	Нормальное или снижено
Антитела к тромбоцитам	Нет	Нет	Нет	Могут определяться
<b>Биологические маркеры анемии</b>				
Гемоглобин	Нормальный или незначительно снижен	Часто снижен	Снижен	Часто снижен
Визуализирующиеся в мазке крови шистоциты	Отсутствуют	Могут присутствовать	Присутствуют	Часто присутствуют
ЛДГ	Часто повышен	Часто повышен	Повышен	Часто повышен
Гаптоглобин	Норма	Может быть снижен	Снижен	Часто снижен
Прямая реакция Кумбса*	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная	Может быть позитивной
<b>Биологические маркеры коагулопатии</b>				
ПВ	Удлинено	Удлинено	Норма	Может удлиниться***
АЧТВ	Норма	Удлинено	Норма	Может удлиниться***
Фибриноген	Повышен	Повышен	Нормальный или повышен	Нормальный или повышен
Антитромбин	Нормальный	Снижен	Нормальный	Норма
ADAMTS13	Норма	Норма	Снижен при ТТП	Норма
АФЛ	Нет	Нет	Нет	Положительные тесты
Панель исследований АПК**	Не выявляет активации АПК	Не выявляет активации АПК	Генетические дефекты, возможно выявление активации АПК	Не выявляет активации АПК

Примечание: \* – прямая реакция Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) применяется для выявления наличия на поверхности мембран эритроцитов эритроцит-связывающих антител (IgG) или компонентов системы комплемента (С3); \*\* – в клинической практике рекомендуется определение в крови фракций С3 и С4 комплемента; снижение содержания С3 при нормальном уровне С4, указывающее на активацию АПК, отмечается у ≤ 50% пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом; диагностическая значимость определения в крови фрагмента комплемента С5а и растворимого мембраноатакующего комплекса, отражающих активацию альтернативного и терминального путей комплемента, требует дальнейшего изучения; \*\*\* – в тестах определения волчаночного антикоагулянта (одного из видов АФЛ) при добавлении фосфолипидов происходит коррекция удлинения времени свертывания в фосфолипидозависимых скрининговых тестах ПВ и АЧТВ; в тестах смешивания с донорской плазмой коррекции удлинения времени свертывания не происходит, что свидетельствует об отсутствии дефицита факторов свертывания как возможной причины гипокоагуляции; СИК – сепсис-индуцированная коагулопатия; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АФЛ – антитела к фосфолипидам; АФС – антифосфолипидный синдром; ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АПК – альтернативный путь комплемента; SOFA – Шкала оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment*).

голени и венозная гангрена [112, 125]. В случае, если патология не распознана и гепарин применяют повторно в течение 90 последующих дней (особенно на протяжении 1 мес. после первичной нежелательной реакции в форме ГИТ 2-го типа), возможно развитие тромбоцитопении в 1-е сутки, а при болюсном введении гепарина, как правило, возникает анафилактикоидная реакция в течение первых 30 мин.

### Патофизиологические механизмы коагулопатий при респираторных заболеваниях

В последние годы все чаще привлекают внимание специалистов патогенетические механизмы ряда распространенных респираторных заболеваний, требующие активного изучения и оценки с точки зрения лечебной коррекции.

### Синдром высвобождения цитокинов

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), представляет собой острый воспалительный синдром, вызванный активацией иммунных клеток, высвобождением и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [126]. В медицинской литературе СВЦ часто ассоциируется с понятием «цитокинового шторма». При этом последнее не имеет определенных диагностических критериев, а скорее обозначает определенную теорию патогенеза гипервоспалительного иммунного ответа. Диагностическими симптомами СВЦ являются лихорадка в сочетании с как минимум одним признаком органной дисфункции: гипотонией, гипоксемией, неврологическими нарушениями, поражением легких, сосудов, крови. Для подтверждения СВЦ используются лабораторные критерии: повышение активности СРБ, IL-6, ферритина, ЛДГ и др. Изначально СВЦ был описан у пациентов с опухолями, получавших некоторые виды иммунотерапии. В последующем этот патологический процесс был выявлен при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ) и ряде инфекционных заболеваний, включая цитомегаловирусную и хантавирусную инфекции, грипп и инфекционные заболевания, вызываемые высокопатогенными коронавирусами (в т. ч. COVID-19). Кроме проявлений системного воспалительного ответа, для СВЦ характерна гематологическая токсичность, включая цитопению, эндотелиопатию с нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, коагулопатию и угнетение фибринолиза.

СВЦ характеризуется повышением содержания в крови различных цитокинов, в первую очередь интерлейкин (IL)-6 и -1, интерферон- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Другие цитокины, включая IL-8, IL-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, также постоянно повышены. Формирование тромбоза происходит в 2 этапа [127, 128]:

1. Первичный гемостаз включает взаимодействие между эндотелиальными клетками и тромбоцитами.
2. Вторичный гемостаз включает активацию коагуляционных белков, опосредованно регулируемую функциональным состоянием эндотелия активность физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы крови.

Клиническими последствиями СВЦ могут быть тяжелые коагулопатии, включая ДВС-синдром, тромбозы вен нижних конечностей и ТЭЛА, реже — в форме, подобной ТМА. Однако при нетяжелом течении СВЦ могут наблюдаться субклинические проявления коагулопатии, не сопровождающиеся тромбоцитарными событиями, но ассоциирующиеся с биологическими маркерами, указывающими на повышенный риск артериального тромбоза и ВТЭО: повышением плазменного содержания D-димера, тромбоцитопенией и др.

### Гипергомоцистеинемия и нарушение метаболизма кобаламина

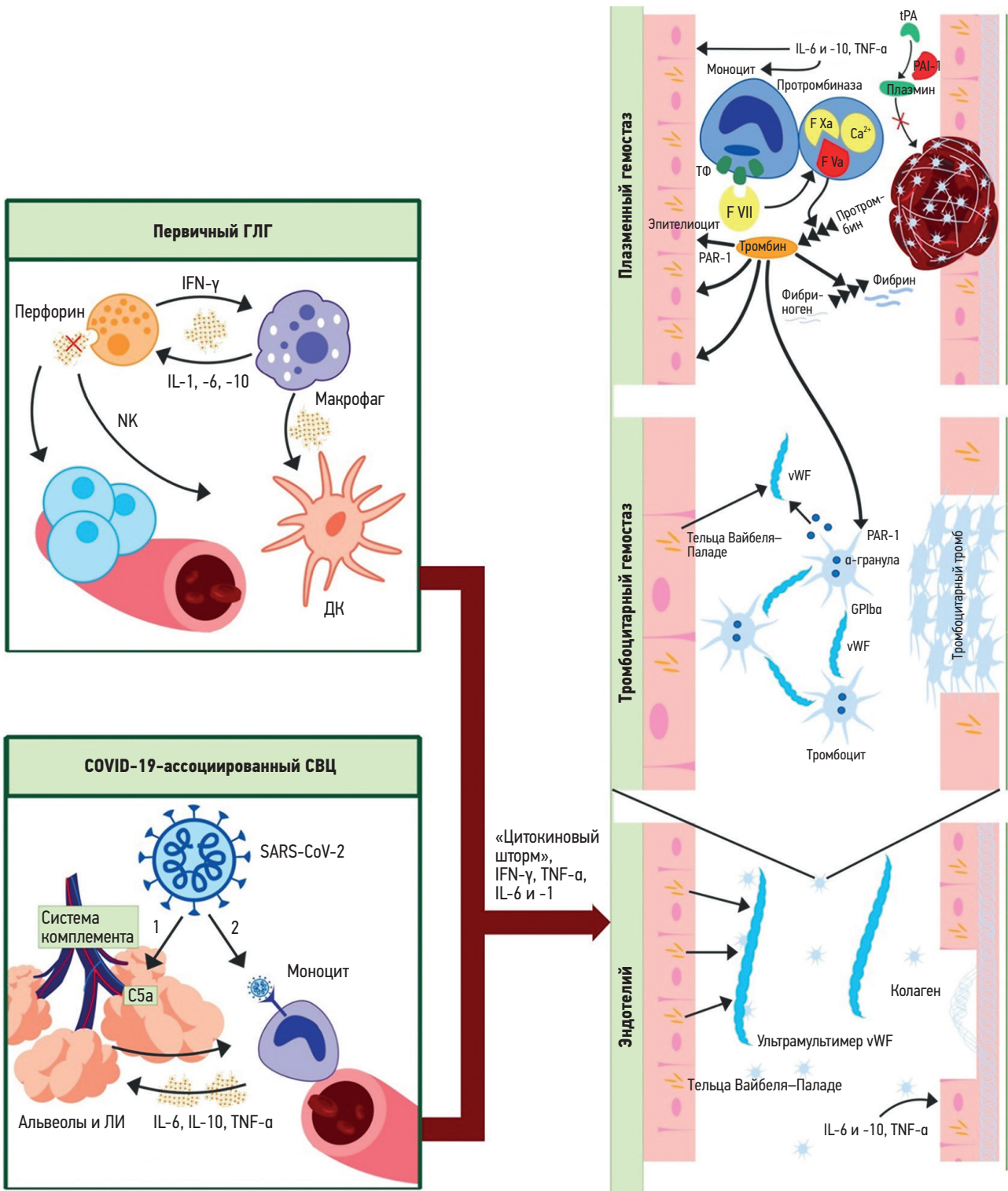
Гомоцистеин представляет собой промежуточный продукт синтеза незаменимой аминокислоты метионина в одноуглеродном пути метаболизма фолатов. Биотрансформация гомоцистеина происходит с участием ряда ферментов, основными из которых являются метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), цистатион- $\beta$ -синтаза, метионинсинтаза (MTR), метионинсинтаза-редуктаза (MTRR). В качестве кофакторов и кофакторов энзимов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, выступают витамины: фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>), кобаламин (витамин B<sub>12</sub>) и пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>). Дефицит этих витаминов в пище долгое время рассматривался как наиболее распространенная причина легкой (при уровне гомоцистеина 11,1–15,0 мкмоль/л) и умеренной (при уровне гомоцистеина 15,1–20,0 мкмоль/л) гипергомоцистеинемии, приводящей, однако, к значительному возрастанию риска тромбозов [129–131]. Установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы *MTHFR 677C>T*, *MTRR 66A>G* связаны с повышенным риском тромботических осложнений, причем полиморфизм *MTRR66GG* — с повышенным риском нарушений метаболизма кобаламина. Роль описанных генетических факторов риска в развитии гипергомоцистеинемии значимо возрастает при дефиците витаминов витамин B<sub>9</sub> и B<sub>6</sub>, при инфекции и воспалении.

Повышенное отношение шансов гетерозиготного носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена *MTRR66AG* (ОШ — 1,61; 95%-ный ДИ — 1,26–2,05) выявлено у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в исследовании *И.Я. Цеймах и др.* [132]. Влияние нарушений метаболизма и дефицита витамина B<sub>12</sub> на исходы COVID-19 и реабилитации пациентов с последствиями перенесенной инфекции подтверждается и в ряде других исследований [133].

### Коагулопатии, индуцированные COVID-19

Результаты наблюдательных клинических исследований показали, что COVID-19 ассоциируется с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, которые при поступлении в стационар коррелировали с повышенным риском развития коагулопатии, тромботических и тромбоэмболических осложнений, госпитальной летальности, что подтверждает важную роль СВЦ в патогенезе заболевания [134, 135] (рис. 4).

Вирус SARS-CoV-2 обладает повышенной тропностью к альвеолоцитам и эндотелию сосудов. В результате повреждения эпителия и дезадаптивного иммунного ответа могут развиваться СВЦ и коагулопатия. В редких случаях вирусная инфекция является триггером в прогрессировании первичного ГЛГ. В результате различных механизмов возникает «цитокиновый шторм», что ведет к повреждению эндотелия, избыточному высвобождению из эндотелия



**Рис. 4.** Механизмы коагулопатии, ассоциированной с синдромом высвобождения цитокинов при COVID-19  
 Примечание: ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; IL – интерлейкин; IFN – интерферон; TNF – фактор некроза опухоли; NK – естественный киллер; ДК – дендритная клетка; ЛИ – легочный интерстиций; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; F VII – фактор свертывания крови VII; F Xa – фактор Xa; vWF – фактор фон Виллебранда; PAR-1 – активируемый протеазами рецептор 1-го типа.

и α-гранул тромбоцитов vWF, активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Вследствие дисфункции эндотелия повышается уровень эндотелиального ингибитора PAI-1.

Унифицированные критерии СВЦ у больных с COVID-19 были предложены в ряде исследований.

Например, согласно критериям *Kaiser Permanente Southern California*, СВЦ присутствует при наличии одного из 2 признаков [136]:

- 1) содержание сывороточного ферритина > 2 000 нг/мл и повышение содержания любого другого маркера воспаления;



2) повышение уровня  $\geq 4$  показателей воспаления, включая следующие:

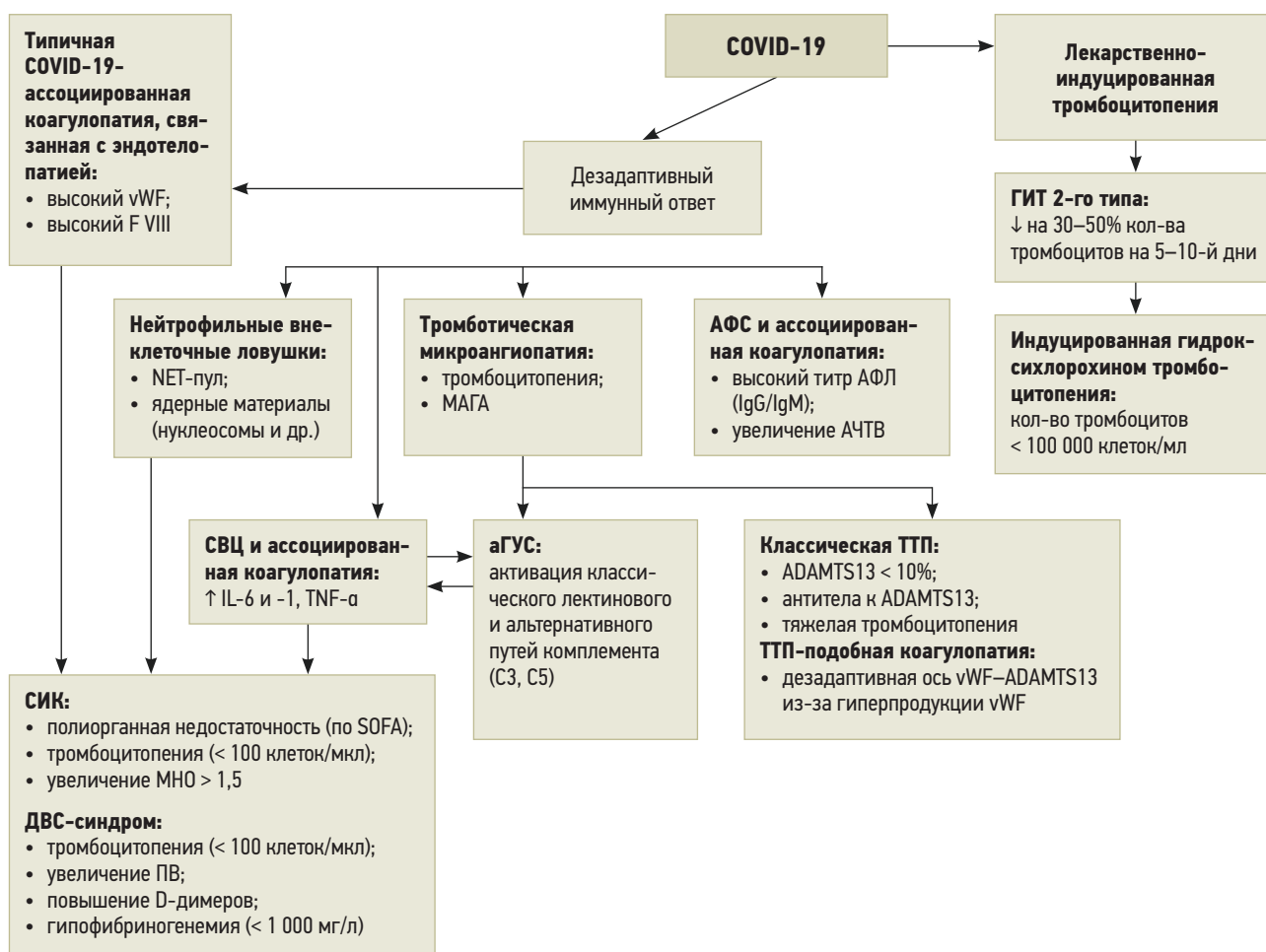
- СРБ  $> 70$  мг/л;
- ферритин  $> 700$  нг/мл;
- D-димер  $> 1\ 000$  нг/мл,
- триглицериды  $> 265$  мг/дл;
- аспартатаминотрансфераза  $> 59$  ед/л;
- ЛДГ  $> 300$  ед/л;
- лимфопения  $< 800$  клеток/мкл;
- нейтрофилия  $> 8\ 000$  клеток/мкл.

В настоящее время известны несколько видов коагулопатий, ассоциированных с COVID-19 и имеющих различные патогенетические механизмы [137, 138] (рис. 5).

К ним относят следующие типичные коагулопатии, индуцированные COVID-19:

1. Коагулопатия, опосредованная повреждением эндотелия и нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET-пулом), а также высвобождением иного ядерного материала в результате ускоренной гибели клеток, участвующих в воспалении. В по-

вседневной клинической практике ее биологическими маркерами являются повышенный уровень vWF, фактора VIII при отсутствии значимой тромбоцитопении и коагуляционных маркеров активации образования тромбина и фибриногенеза [139, 140]. Установлено, что причинами этих гиперкоагуляционных сдвигов является нарушение структуры и функций гликокаликса с последующим повреждением эндотелия сосудов, вызывающим повышенное высвобождение из эндотелия мультимеров vWF, и подавление металлопротеиназы ADAMTS13. В результате развивается относительная недостаточность ADAMTS13, основной функцией которой является разрушение мультимерных комплексов vWF с повышенной прокоагулянтной активностью. При этом отсутствуют циркулирующие ингибиторы и критическое снижение активности ADAMTS13. Тромбоцитопения и гемолитическая анемия, как правило, не наблюдаются, поскольку мультимеры UL vWF, потребляющие тромбоциты, отсутствуют.



**Рис. 5.** Виды COVID-19-ассоциированной коагулопатии

Примечание: vWF – фактор фон Виллебранда; F – фактор; АФЛ – антитела к фосфолипидам; Ig – иммуноглобулин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия; АФС – антифосфолипидный синдром; IL – интерлейкин; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ – гепариноиндуцированная тромбоцитопения; СИК – сепсис-индуцированная коагулопатия; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; SOFA – Шкала динамической оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment*); ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

2. *Комплемент-зависимая активация свертывания крови.* Обусловлена гиперпродукцией компонентов комплемента и активацией множества путей его воздействия на гемостаз, что индуцирует агрегацию тромбоцитов, повышенную экспрессию TF, угнетение фибринолиза. Маркером коагулопатии кроме повышения vWF и фактора VIII является также повышение содержания в плазме PAI-1. При прогрессировании заболевания в случае развития осложнений или критических состояний возможна трансформация типичной COVID-19-ассоциированной коагулопатии в ДВС-синдром, реже – в ТМА.

3. *Развитие ТМА – ТТП и аГУС* – относят к редким случаям коагулопатии при COVID-19. Случаи классической ТМА, которые отмечались при COVID-19, по мнению описавших их исследователей, имели смешанную этиологию, которая была связана как с некоторыми новыми механизмами, генерируемыми коронавирусом, так и со скрытыми мутациями, ассоциированными с генетически опосредованной ТМА. ТМА рецидивировали у отдельных пациентов, находившихся в стадии ремиссии, после ранее диагностированного эпизода того же заболевания.

4. *Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения.* У некоторых пациентов с COVID-19 вследствие приема лекарств, особенно гидроксихлорохина, развивалась тромбоцитопения иммунного генеза. Необходимо учитывать высокую вероятность ГИТ-2 на 5–10-е сутки после начала введения гепарина.

Трудности диагностики и лечения коагулопатических нарушений могут быть связаны с длительностью течения и развитием необратимых патологических изменений гемостаза и фибринолиза. Выявление маркеров воспаления, «цитокинового шторма» и ранняя противовоспалительная терапия при COVID-19 с факторами риска тромботических осложнений могут быть связаны со снижением их частоты и улучшением исходов заболевания. Следует отметить, что остается неясной значимость вклада «цитокинового шторма» в развитие различных видов коагулопатии у пациентов с COVID-19 и другими инфекционными заболеваниями. Другие механизмы активации коагулопатий, включая внеклеточные нейтрофильные ловушки (NET), повреждение эндотелия, окислительный стресс, по-видимому, играют существенную роль, а их коррекция может стать важным компонентом лечения.

В зависимости от вида или сочетания некоторых видов коагулопатии у больных COVID-19 может преобладать синдром ПОН с генерализованным микротромбообразованием в органах (при ДВС-синдроме, ТМА, КАФС), а при менее тяжелом течении наблюдаются коагулопатии, опосредованные повреждением эндотелия и активацией тромбоцитов, с развитием прогрессирующей атеросклеротической и тромботической окклюзии артерий, венозных тромбозов и ТЭЛА.

## Коагулопатия, ассоциированная с хронической обструктивной болезнью легких

Микроциркуляторные изменения в ткани легких, характерные для ХОБЛ, ассоциируются с развитием легочной гипертензии у части пациентов [141]. Впервые сосудистая гипотеза происхождения эмфиземы легких была предложена Э. Изаконом в 1870 г. [142]. Согласно этой теории, причиной эмфиземы является тромбоз микрососудов (артериол) легочной артерии и капилляров межальвеолярных перегородок, приводящий к ишемии стенок альвеол и редукции капиллярного русла. Современные знания о механизмах воспаления у больных ХОБЛ связаны с привлечением внимания к ключевой роли эндотелия сосудов в локальных и системных механизмах прогрессирования этих заболеваний [143]. В основе патогенеза коагулопатии у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой лежат полиэтиологические механизмы, среди которых большое значение придается высвобождающимся из эндотелия сосудов в условиях его дисфункции и повреждения провоспалительных цитокинов, стимуляторов агрегации тромбоцитов, TF и ингибиторов фибринолиза. Многофакторное влияние на систему гемостаза оказывает курение, широко распространенное среди больных ХОБЛ [144]. Потенциальные механизмы прокоагулянтного воздействия табачного дыма обусловлены: повышением уровня фибриногена из-за увеличения содержания в крови IL-6, катехоламинов, свободных жирных кислот; повышением уровней факторов свертывания крови, включая тромбинемиию; повышением уровня TF; снижением уровня TFP1; повышением концентрации сывороточного гомоцистеина; снижением активности антитромбина III; подавлением фибринолиза.

В период обострения ХОБЛ возрастает влияние на систему свертывания крови медиаторов инфекционного воспаления, в т. ч. протеаз макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, и их ингибиторов, активных кислородных радикалов, а также респираторного ацидоза [145, 146]. В наблюдательном исследовании M. Liu et al. у пациентов с обострением ХОБЛ уровень СРБ крови коррелировал с показателями гиперкоагуляции, включая плазменное содержание продуктов деградации фибриногена (D-димеры, тромбин-антиромбиновый комплекс и др.) [145]. В исследовании И.Я. Цеймах и др. было продемонстрировано влияние антиоксидантной терапии с применением N-ацетилцистеина 1 200 мг в сутки, вводимого внутривенно, на увеличение в крови противовоспалительной матриксной металлопротеиназы-9 и снижение концентрации IL-6, что коррелировало со снижением плазменного уровня D-димеров [146]. Полученные результаты указывают на возможные пути коррекции протромботической коагулопатии у больных с обострением ХОБЛ, опосредованные противовоспалительной и антиоксидантной терапией.

У больных ХОБЛ в период обострения и в стабильной фазе заболевания наблюдается значительная

частота гипергомоцистеинемии, отмечается связь увеличения уровня гомоцистеина крови с курением и окислительным стрессом, со степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока [147, 148]. У этой категории пациентов отмечается связь между увеличением уровня гомоцистеина крови и более высокой частотой носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена фермента фолатного цикла метионинсинтазыредуктазы *MTRR66AG*, что может обуславливать нарушение метаболизма кобаламина и в условиях дефицита фолиевой кислоты повышать риск тромбозов и ТМА.

### Коагулопатии у больных с интерстициальными заболеваниями легких

В последние годы накоплен значительный объем данных гистологических исследований ткани легкого у пациентов с ИЛФ и поражением легких при системной склеродермии, которые указывают на важную роль активации свертывающей системы крови в развитии и прогрессировании этих заболеваний [149]. Повышенное отложение фибрина в альвеолярном пространстве, повышенный уровень тромбин-антитромбиновых комплексов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, увеличенная экспрессия генов белков факторов свертывания крови в интерстициальной ткани легкого являются стабильными морфологическими характеристиками ИЛФ. Активация процессов тромбообразования в ответ на повреждение альвеолярного эпителия признается важным фактором, влияющим на патогенез фиброзирующих процессов в легких. При этом некоторые факторы свертывания крови, проникая в ткани поврежденных органов и воздействуя на клетки, участвующие в воспалении, оказывают профибротическое действие, которое опосредовано PAR. Известно, что активация тромбином клеточных рецепторов PAR-1 приводит к миграции в очаг воспаления миофибробластов вследствие активации резидентных фибробластов легких, стимулирования эпителиально-мезенхимального перехода эпителиальных клеток легких и/или индукции дифференцировки фиброцитов.

Концентрация D-димера изучалась в нескольких наблюдательных клинических исследованиях у пациентов с ИЛФ [150]. Уровень D-димера в стабильной фазе заболевания достигал 1,9–2,1 мкг/мл (при референсном значении < 0,5 мкг/мл). У пациентов с ИЛФ при летальном исходе было отмечено значительно больший рост уровня D-димера:  $3,3 \pm 2,3$  vs  $0,9 \pm 0,7$  мкг/мл у здоровых ( $p < 0,0001$ ).

### Профилактика и лечение тромбоза, тромбоэмболии и нарушений микроциркуляции у больных с респираторными заболеваниями

Тромбоз и тромбоэмболия, ПОН вследствие тромбообразования в микрососудах и нарушения

микроциркуляции в органах являются жизнеугрожающими осложнениями многих острых и хронических респираторных заболеваний. Их лечение в условиях состоявшегося тромбоза связано с высоким риском кровотечения, ограниченной эффективностью антикоагулянтной и тромболитической терапии, а в значительной части случаев — с необходимостью специализированного хирургического лечения заболеваний сосудов. Принятая международным медицинским сообществом стратегия выявления генетических и приобретенных факторов риска, определения лабораторных маркеров коагулопатии до развития тромботических, тромбоэмболических осложнений и тяжелой ПОН позволяет выделять группы пациентов, которые могут получить максимальную пользу от превентивной антитромботической терапии и устранения провоцирующих факторов.

### Профилактика и лечение ДВС-синдрома, ассоциированного с сепсисом

Основополагающий принцип лечения этого синдрома — максимально раннее устранение повреждающего или триггерного фактора [7, 151]. В связи с этим можно выделить следующие основные и универсальные виды воздействия:

- этиотропное, направленное на быстрое и возможно более раннее устранение причины ДВС-синдрома посредством адекватной антибактериальной терапии, — эффективное и раннее лечение основного (фонового) патологического процесса;
- противошоковую терапию;
- ранние и повторные трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП), или криоплазмы, не менее 800–1 000 мл в сутки на протяжении 3–5 дней (при необходимости — более) для замещения убыли как факторов свертывания крови, так и физиологических антикоагулянтов. Терапия СЗП является общепринятым базисным методом патогенетической терапии сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома. При необходимости применяется концентрат тромбоцитов и криопреципитат [7, 104];
- гемодиализ и гемосорбцию по показаниям.

Купирование ДВС-синдрома проводится в ОРИТ и сопровождается постоянным динамическим контролем лабораторных показателей свертывания крови, кислотно-основного обмена, оценки функции жизненно важных органов.

### Современные подходы к использованию криоплазмы

СЗП в качестве препарата крови используется в мировом здравоохранении с 1941 г. [151]. В последние 10–15 лет СЗП стали применять существенно активнее в различных областях клинической медицины [152, 153]. До тех пор, пока группа крови реципиента не определена, плазма группы АВ считается «универсальной» в эмпирическом использовании.

СЗП получают из отдельных доз стабилизированной цитратом крови (1 единица, полученная

из 500 мл крови, составляет ~ 250 мл) либо из плазмы, собранной путем афереза (как правило, 500 мл). СЗП замораживают в течение 8 ч и хранят при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$  для прохождения процедуры карантинизации. СЗП содержит все факторы свертывания крови, фибриноген, белки плазмы, включая альбумин, электролиты, физиологические антикоагулянты (антитромбин, ТФPI, протеины С и S). Как правило, стандартная доза, или единица, СЗП содержит ~ 2,0 г/л фибриногена (эквивалентно 0,5–0,6 г).

Обычная доза СЗП составляет 12–15 мл/кг и среди прочего позволяет повысить активность факторов свертывания крови до уровня  $> 30\%$  [154–156]. Тем не менее при продолжающемся кровотечении может потребоваться увеличенный объем СЗП  $\geq 30$  мл/кг [157]. Целевым значением является достижение коррекции показателей ПВ и АЧТВ так, чтобы они не превышали норму в 1,5 раза [157] (табл. 11).

К 1 единице СЗП (~ 250 мл) целесообразно добавлять 500–1 000 единиц гепарина (при отсутствии прямой угрозы возникновения или усиления кровотечения) [7, 158].

Опыт российских исследователей показывает, что адекватная криоплазменная терапия (в т. ч. в сочетании с антиферментными препаратами) способствует санации инфекционного очага и восстановлению микроциркуляции у больных с сепсисом [159] (рис. 6).

#### Другие патогенетически обусловленные методы терапии сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома

Если переливание СЗП невозможно в силу больших объемов жидкости, то для повышения коагуляционного потенциала возможно использовать концентрат факторов протромбинового комплекса (КФПК). Он может частично компенсировать нарушения гемокоагуляции при ДВС-синдроме, поскольку содержит лишь зависящие от витамина К факторы свертывания крови (II, VII, IX и X), а также добавки для обеспечения гемостатического баланса – гепарин, антитромбин и протеин С [160]. В рамках патогенетической терапии в последние годы обсуждается применение ряда препаратов антикоагулянтной направленности – гепаринов и физиологических антикоагулянтов (антитромбина, протеина С, рекомбинантного ТМ) [161].

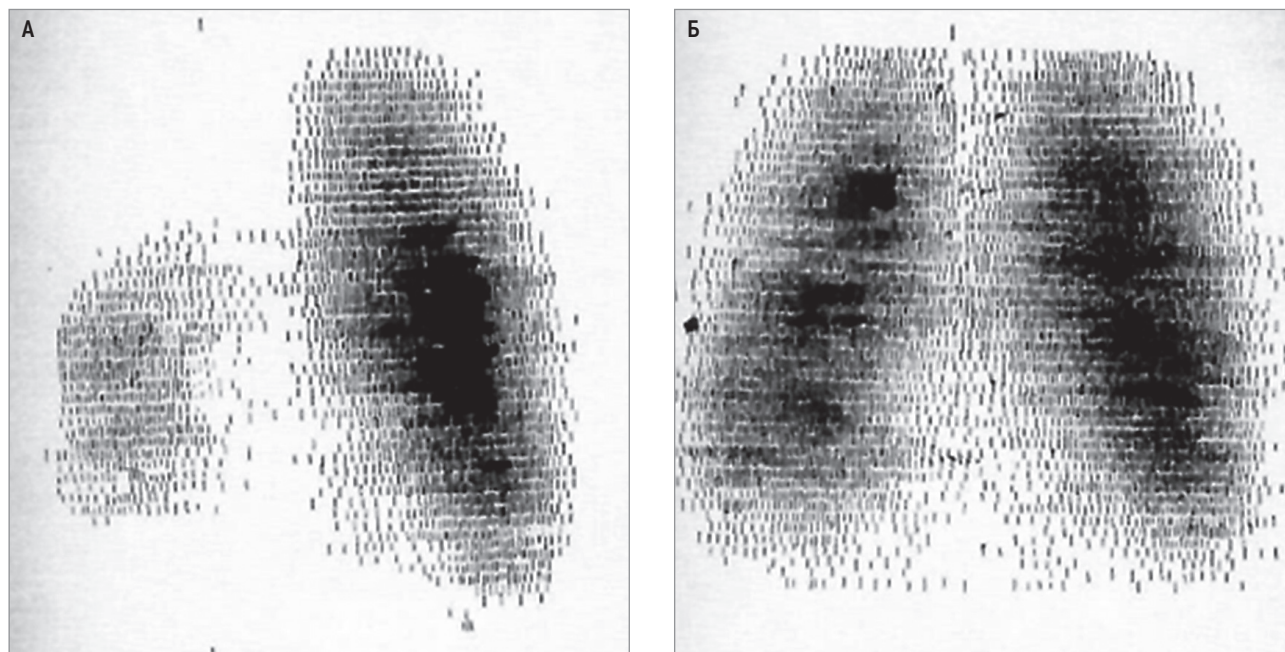
#### Гепарины

НФГ и НМГ приводят к антитромбин-зависимой инактивации фактора IXa, Xa, XIa, XIIa), а НФГ посредством того же механизма способен также нейтрализовать тромбин (фактор IIa). Наряду с этим гепарин обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, что важно для регуляции СИК [162]. В настоящее время при лечении септического ДВС-синдрома большинство

**Таблица 11.** Лабораторные предпосылки для проведения трансфузий СЗП

Значения скрининговых тестов при оценке коагулограммы	ПВ, с	Увеличено в $> 1,5$ раза от контрольных нормальных значений
	АЧТВ, с	
	Фибриноген	$\leq 1,5$ /л

Примечание: ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.



**Рис. 6.** Радиоизотопные сканограммы легких пациента с острым постпневмоническим абсцессом правого легкого, осложненным острой эмпиемой плевры справа, сепсис: А – при поступлении; Б – через 15 суток после начала лечения с применением криоплазменно-антиферментного комплекса (из архива Алтайского регионального пульмонологического центра)

специалистов не прибегает к используемой ранее масированной гепаринотерапии (путем длительных инфузий с контролем АЧТВ).

В крупных рандомизированных исследованиях показано, что гепаринизация может приводить к появлению или усилению кровоточивости, не оказывая существенного влияния на течение и исходы рассматриваемого синдрома. Согласно метаанализу 9 исследований, у большинства пациентов с сепсисом гепаринотерапия не уменьшала выраженность органной дисфункции и уровень смертности, но была связана с повышенным риском кровотечений [160]. С другой стороны, метаанализ, проведенный в Китае, продемонстрировал безопасность и эффективность НМГ: тяжесть сепсиса снижалась, выживаемость росла, хотя частота возникновения кровотечений и повышалась [163]. С учетом механизмов развития ДВС-синдрома по тромботическому фенотипу (связанных с сепсисом) гепаринотерапию в суточной дозе 15–20 тыс. единиц подкожно в 3–4 приема или ~ 500 ед/ч инфузатом, вероятно, можно рассматривать в целях как снижения интенсивности тромбообразования в сосудах малого калибра, лежащего в основе ПОН [7, 164], так и профилактики ВТЭО у реанимационных больных. Недавние клинические исследования показывают большую эффективность НМГ по сравнению с НФГ у пациентов в критическом состоянии без увеличения числа геморрагических осложнений [165]. Согласно европейским и американским руководствам, пациентам в критическом состоянии рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика с использованием НМГ вместо НФГ (степень 1В) [166, 167].

Необходимо помнить, что гепарин (как НФГ, так и НМГ) сам по себе не подавляет свертывание крови. Он выступает лишь кофактором, который в комплексе с антитромбином реализует свой антикоагулянтный потенциал, а при значительном (15–60%) дефиците антитромбина пропорционально утрачивает свое действие без возмещения этого дефицита. С учетом данных закономерностей проводятся исследования эффективности негепаринового антикоагулянтного и профибринолитического воздействия при сепсис-ассоциированном ДВС-синдроме с помощью препарата антитромбина, протеина С, ТМ и селективного ингибитора эластазы, повышающего уровень плазминогена в плазме крови.

#### Антитромбин

Рекомендации по применению антитромбина в настоящее время неоднозначны. В международном руководстве по лечению сепсиса не рекомендуется использовать антитромбин, поскольку он, как сообщается, увеличивает риск кровотечения [168]. Это заключение основано на результатах *KyberSept* – крупномасштабного исследования 3-й фазы (2 314 пациентов), в котором изучали воздействие высокой дозы данного антикоагулянта (30 000 МЕ на протяжении 4 суток). В исследовании участвовали пациенты

с сепсисом вне зависимости от наличия или отсутствия ДВС-синдрома [169]. В то же время субгрупповой анализ исследования *KyberSept* показал, что антитромбин позволяет значительно снижать смертность у пациентов с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом без увеличения частоты геморрагических осложнений [170]. С. *Wiedermann* опубликовал метаанализ результатов применения данного препарата у септических пациентов в сочетании с ДВС-синдромом и сообщил о благоприятном влиянии антитромбина на выживаемость [171]. Т. *Yatabe et al.* провели сетевой метаанализ для сравнения эффектов и побочных явлений применения антитромбина в сравнении с плацебо. В этой работе показано, что использование антитромбина связано в 5 раз более достижимой вероятностью благополучного разрешения ДВС [172]. Основанные в т. ч. на этих данных, японские рекомендации по клинической практике для лечения сепсиса и септического шока предусматривают настойчивую необходимость применения антитромбина у пациентов с ДВС-синдромом при снижении его активности < 70% [173]. При этом одновременное применение гепарина и препарата антитромбина не рекомендуется, поскольку первый значительно ограничивает время полужизни и активности второго [174]. Следовательно, препарат антитромбина следует вводить без сопутствующей гепаринизации.

Таким образом, пациентам с сепсисом при низкой активности антитромбина требуется восполнение этого антикоагулянта для потенциального улучшения исходов. При дозировании препарата антитромбина необходимо учитывать следующие особенности:

- В физиологических условиях активность антиромбина в плазме крови составляет 80–120%, возмещение дефицита антиромбина целесообразно при его активности < 70%.
- Введение 1 единицы препарата на 1 кг массы тела повышает активность антиромбина на ~ 1%. Таким образом, доза препарата антиромбина рассчитывается так:  $ЕД = \text{желаемый рост активности антиромбина (\%)} \times \text{масса тела (кг)}$ .
- В начале лечения желательно достижение 100–120% активности данного антикоагулянта, затем следует поддерживать его значение на уровне  $\geq 80\%$ .

Наряду с описанной выше тактикой заместительной терапии представляется перспективным оригинальный подход, заключающийся в использовании СЗП в комплексе с препаратом антиромбина. Опыт Алтайского гематологического центра свидетельствует, что во многих случаях при тяжелом ДВС-синдроме, связанном с большой крово- и плазмопотерей (краш-синдром, сепсис, акушерские осложнения и др.), когда больным вводятся большие объемы жидкостей, трансфузия СЗП в допустимых пределах малоэффективна для восстановления уровня антиромбина, купирования ДВС-синдрома и обратного

развития ПОН. В этих случаях для снижения вероятности развития интерстициального отека легких при значительной трансфузионной нагрузке и высоким центральном венозном давлении целесообразным представляется использование СЗП (в дозе 10–12 мл/кг в сутки) в комбинации с полученным из плазмы крови препаратом антитромбина (500–1 000 ед/сут) [175].

В числе других препаратов негепаринового ряда, усиливающих антикоагулянтный потенциал при ДВС-синдроме рассматривается применение природных антикоагулянтов, включая протеин С, рекомбинантные формы ТМ и TFPI. Недавние многоцентровые исследования показали, что антитромбин в сочетании с ТМ способен улучшать выживаемость у пациентов с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом без увеличения эпизодов кровотечения [176].

#### Тромбомодулин рекомбинантный

Международное рандомизированное контролируемое исследование SCARLET, в котором сравнивали эффект рекомбинантного ТМ с плацебо, включало пациентов с сепсисом и связанной с ним коагулопатией на фоне снижения числа тромбоцитов в крови на > 30% в течение 24 ч и МНО > 1,0 [177] показало эффективность данного препарата. Полученные результаты были подтверждены в ходе проведенного во Франции ретроспективного анализа в когорте пациентов [178]. Таким образом, рекомбинантный ТМ остается потенциально перспективным методом лечения ДВС-синдрома, связанного с септическим шоком.

#### Плазмаферез

Показаниями для проведения плазмафереза могут быть тяжелая эндогенная интоксикация, острый внутрисосудистый гемолиз с развитием острой почечной недостаточности, гепаторенальный синдром. При септическом шоке плазмаферез способствует стабилизации гемодинамики и вместе с гемодиализом является средством профилактики и терапии острой почечной недостаточности. Он может проводиться ежедневно с удалением за сеанс до 500 мл плазмы при замещении СЗП, при этом риск гемодинамических осложнений низкий [7, 179]. Цель методики – выведение продуктов и метаболитов, связанных с инфекционно-воспалительными реакциями при неотложных состояниях. В 2 недавних исследованиях показано, что ранний плазмаферез может уменьшить дисбаланс между про- и антикоагулянтными факторами, приводящий к септической коагулопатии [180, 181].

#### Поливалентные ингибиторы сериновых протеиназ

Апротинин – ингибитор сериновых протеаз, обладающий свойством подавления трипсина, химо tripsина, плазмина и калликрейна. Он был использован для уменьшения кровопотери, связанной

с усиленным фибринолизом, в кардиохирургической практике – например, при трансплантации печени, где были показаны отрицательные результаты в связи с возникновением анафилактического шока с частотой 1 : 200 и возможными летальными последствиями [182, 183].

#### Препараты тромбоцитов

При выраженной тромбоцитопении ( $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) и гипофибриногемии (содержании фибриногена  $< 1,0\text{--}1,5 \text{ г/л}$ ) с манифестацией геморрагического синдрома необходимо рассматривать применение концентрата тромбоцитов с достижением целевого значения этих клеток  $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$  или, в соответствующих случаях, криопреципитата (до целевого значения фибриногена  $\geq 2,0 \text{ г/л}$ ). Одна единица тромбоцитов, полученная аферезом, содержит  $\sim 6 \times 10^{11}$  тромбоцитов и увеличивает количество тромбоцитов на  $30\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$  у пациента без кровотечений и с массой тела 70 кг [184]. При использовании тромбоконцентрата допустимо введение до 4–6 доз препарата тромбоцитов, при необходимости полученных от нескольких доноров [185].

#### Криопреципитат

Приготавливаемый из плазмы крови доноров криопреципитат используется в медицине > 50 лет по ряду клинических показаний, причем в последние годы признается, что потенциал данного компонента крови остается недооцененным [186, 187]. Пул из 10 единиц криопреципитата, полученных от различных доноров крови, содержит  $\sim 2,5 \text{ г}$  фибриногена, что позволяет увеличить концентрацию этого белка в плазме крови на  $\sim 1,0 \text{ г/л}$ . Однако это не единственный важный компонент данного препарата крови. Он содержит и другие адгезивные белки, непосредственно участвующие в гемостатических и репаративных процессах (факторы VIII и XIII, фибронектин, vWF и микровезикулы тромбоцитов, обладающие высокой прокоагулянтной активностью). Обычная рекомендуемая доза препарата, вводимого внутривенно, составляет 90–120 мкг/кг массы тела. При необходимости такие введения повторяют с периодичностью в 3 ч до полной остановки кровотечения.

#### Профилактика и лечение тромботической микроангиопатии, ассоциированной с респираторными заболеваниями

Методы первичной профилактики аГУС и ТТП не разработаны.

#### Терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома

Основные методы лечения аГУС [110, 117, 188]:  
У пациентов с вторичной ТМА специфическое лечение основного заболевания имеет первостепенное значение. В качестве мер патогенетической терапии применяют:

- плазмотерапию (трансфузию препаратов плазмы, плазмаферез);

- комплемент-блокирующую терапию (моноклональные антитела против компонента комплемента C5).

Поддерживающая (симптоматическая) терапия включает в себя:

- контроль артериального давления;
- коррекцию анемии и тромбоцитопении;
- терапию осложнений острого повреждения почек, включая заместительную почечную терапию, трансплантацию почек.

Плазмотерапия, включая инфузию плазмы и плазмаферез, была 1-й линией лечения аГУС до появления принципиально нового класса препаратов – блокаторов комплемента. Применение плазмы у больных с аГУС ведет к повышению концентрации регуляторных белков комплемента, а плазмаферез способствует устранению аутоантител против белков системы комплемента. Однако в проведенных исследованиях на фоне плазмотерапии наблюдались низкая частота ремиссий и высокие показатели смертности, у значительной части пациентов после купирования острой атаки аГУС определялась терминальная стадия почечной недостаточности. В соответствии с международной практикой российские эксперты рекомендуют начинать патогенетическое лечение впервые возникших случаев аГУС с плазмотерапии. При этом адекватным объемом эксфузии и замещения плазмой считается 40–60 мл/кг. В случаях, когда проведена лабораторная идентификация причин аГУС или у пациента с рецидивирующим аГУС, средством 1-й линии является экулизумаб.

В последние годы блокаторы комплемента стали занимать ведущее место в лечении аГУС, позволив кардинально улучшить течение и исходы заболевания. Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое предотвращает образование C5b-9 (мембраноатакующего комплекса) путем связывания с белками комплемента C5 и останавливает неконтролируемую активацию C5. Недавние исследования показали хороший ответ на экулизумаб у пациентов с аГУС, что позволило предотвратить или вылечить рецидив заболевания после трансплантации почек. На основании исследований в настоящее время рекомендуется назначать экулизумаб больным с аГУС в качестве терапии 1-й линии [117, 188, 189]. В течение первых 7 дней лечение экулизумабом позволяет не только купировать гематологические проявления, но и в значительной степени восстановить функцию почек, избегая потребности в диализной терапии. Экулизумаб также целесообразно комбинировать с системными глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами у пациентов с аГУС, вызванным антителами к компонентам комплемента или развившемся на фоне аутоиммунных заболеваний, а также у пациентов с ПОН. Из-за повышенного риска менингококковой инфекции и других инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, у пациентов, получающих комплемент-подавляющую терапию, необходима менингококковая вак-

цинация за 2 нед. до начала лечения экулизумабом, а также профилактическое назначение антибиотиков с целью снижения риска менингококковой инфекции у невакцинированных больных, нуждающихся в неотложном лечении экулизумабом как минимум в первые 2 нед. от начала терапии.

Пока не разработаны рекомендации по оптимальной продолжительности лечения экулизумабом больных с аГУС. Основываясь на результатах проведенных исследований, эксперты рекомендуют рассматривать возможность отмены экулизумаба у пациентов с аГУС с изолированными мутациями МСР, у которых рецидивы отсутствуют в течение как минимум 12 мес. Считается, что в большинстве случаев заболевания необходимо пожизненное применение комплемент-блокирующей терапии. Подобный режим лечения абсолютно необходим пациентам с идентифицированными мутациями генов факторов комплемента CFN, CFI, CFB и C3, поскольку они относятся к категории высокого риска рецидива аГУС. В период ожидания поставки экулизумаба (при невозможности немедленного его введения) рекомендовано проведение плазмообмена.

#### **Терапия приобретенной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры**

Рекомендации ISTH 2020 г. основываются на доказательствах низкого уровня, полученных в наблюдательных исследованиях небольших когорт пациентов, в ряде случаев с историческим контролем. При этом эксперты учитывают потенциальную пользу и нежелательные эффекты возможных лечебных вмешательств.

Ниже приведены основные рекомендуемые методы лечения приобретенной (п) ТТП.

1. *Терапевтический плазмообмен* у больных с пТТП позволяет удалить ингибитор ADAMTS13, восполнить дефицит ADAMTS13, а также элиминировать сверхкрупные мультимеры vWF, свободный гемоглобин и тромбин. При проведении терапевтического плазмообмена возможно использование криосупернатантной плазмы вместо СЗП [190, 191]. Экспертам ISTH не удалось установить предпочтительные режимы терапевтического плазмообмена. На основании ограниченного количества ретроспективных, наблюдательных исследований ряд авторов предлагают объем плазмообмена до 1,5–1,0 объема циркулирующей плазмы с целью достижения количества тромбоцитов крови  $> 150 \times 10^9/\text{л}$ , исчезновения признаков гемолиза и органного поражения. Однако при выборе объема, частоты и длительности терапевтического плазмообмена нужно учитывать переносимость процедур на фоне сопутствующих заболеваний.

2. ГКС рекомендованы как препараты 1-й линии терапии в сочетании с терапевтическим плазмообменом. Обоснованием их применения при пТТП является способность ГКС подавлять продукцию антител к ADAMTS13. Выбор режимов терапии зависит от тяжести заболевания и состояния больного.

Для начального лечения обычно используют дозу 1 мг/кг, которую увеличивают при тяжелом течении. У больных с прогрессирующим течением пТТП возможно улучшение при пульс-терапии метилпреднизолоном (1 000 мг в сутки в течение 3 дней) [191].

3. Ритуксимаб – биологический препарат, представляющий моноклональные антитела к рецептору CD20 В-лимфоцитов. Он рекомендован для длительной терапии пТТП в целях целью достижения и поддержания ремиссии. Эффекты ритуксимаба связывают со способностью элиминировать зрелые В-лимфоциты и их ранние предшественники, что ведет к уменьшению продукции ингибитора ADAMTS13. Немногочисленные клинические исследования позволили получить доказательства низкого уровня, свидетельствующие о таких клинических эффектах применения ритуксимаба, как восстановление количества тромбоцитов крови, рост активности ADAMTS13, увеличении удельного веса пациентов с достижением клинической ремиссии [191].

4. Каплацизумаб – гуманизированный фрагмент иммуноглобулина, воздействующим на домен A1 vWF, что предотвращает взаимодействие с рецептором тромбоцитов гликопротеином Ib. Каплацизумаб ингибирует взаимодействие тромбоцитов с vWF, предотвращая адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов и микротромбообразование, механизмы действия препарата обуславливают меньший риск кровотечений по сравнению с другими широко используемыми дезагрегантами. В соответствии с рекомендациями ISTH (2020) каплацизумаб может быть назначен уже до исследования активности ADAMTS13 у больных с подозрением на ТТП. В настоящее время каплацизумаб не зарегистрирован в РФ и может быть доступен для пациентов только в рамках программы раннего доступа. *Г.М. Галстян и др.* рекомендуют начинать терапию каплацизумабом только после подтверждения диагноза пТТП

путем исследования активности ADAMTS13, поскольку имеющийся опыт свидетельствует о гипердиагностике [191].

#### **Терапия катастрофического антифосфолипидного синдрома**

Наиболее часто развитие КАФС провоцирует такой фактор, как отмена антикоагулянтов у пациентов с предшествующим диагнозом АФС, инфекциями и хирургическими вмешательствами. Рабочая группа EULAR (2019) рекомендует с целью снижения рисков КАФС проводить раннюю диагностику и лечение инфекций, и минимизация прекращения или снижения интенсивности антикоагулянтной терапии, особенно в периоперационном периоде [118]. В качестве 1-й линии терапии КАФС рекомендуется комбинированная терапия ГКС, гепарином и плазмообмен или внутривенное введение Ig. При рефрактерном к стартовой терапии КАФС можно рассмотреть применение ритуксимаба для подавления активности В-лимфоцитов или комплемент-подавляющую терапию (экулизумаб).

#### **Профилактическое применение антитромботической терапии у госпитализированных пациентов с респираторными заболеваниями**

Основы подходов к тромбопрофилактике у госпитализированных нехирургических больных были заложены в крупных проспективных когортных исследованиях, посвященных стратификации факторов риска тромбоэмболических осложнений у этой категории пациентов [192, 193]. На основании полученных результатов разработаны шкалы стратификации госпитализированных нехирургических больных по группам риска ВТЭО. В РФ получила распространение шкала *Padua* (табл. 12). В крупном рандомизированном контролируемом исследовании APEX (*Acute medically III VTE Prevention*

**Таблица 12.** Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных *Padua* (по Barbar S. et al. [192])

Критерии	Баллы
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химио- или радиотерапия в предшествующие 6 мес.)	3
Предшествующие ВТЭО (исключая тромбозы подкожных вен)	3
Пребывание в постели $\geq 3$ дней	3
Тромбофилия (дефекты AT-III, протеина С и S, фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, АФС)	3
Недавняя ( $\leq 1$ мес.) травма или хирургическая операция	2
Возраст $\geq 70$ лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологические заболевания	1
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	1
Текущая гормональная терапия	1
$\geq 4$ баллов – риск ВТЭО высокий, показана профилактика антикоагулянтами	

Примечание: ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АФС – антифосфолипидный синдром; ИМТ – индекс массы тела.



with *EXtended duration betrixaban study*) было показано, что использование повышенного уровня D-димера (как минимум в 2 раза от верхней границы нормы) в комплексе с другими факторами риска позволяет выделить группы госпитализированных больных, которые получают пользу от продленного использования антикоагулянтов для профилактики ВТЭО с высокой прогностической точностью. На основании базы данных исследования APEX была предложена модифицированная шкала IMPROVEDD, в которую (по сравнению с предшествовавшей шкалой IMPROVE) был добавлен уровень D-димера в стационаре как дополнительный фактор риска ВТЭО (табл. 13).

Эксперты Европейского общества кардиологов (рабочих групп по заболеваниям аорты и периферических сосудов, по малому кругу кровообращения и функции правого желудочка) во втором консенсусе по диагностике и лечению острого тромбоза глубоких вен 2022 г. определили в качестве нового фактора риска ВТЭО коронавирусную болезнь (COVID-19) [9]. Накопленные данные наблюдательных исследований позволяют предположить, что большинство больных соответствует критериям повышенного риска ВТЭО и нуждается в тромбопрофилактике. Эксперты ISTH предлагают начинать проведение тромбопрофилактики всем госпитализированным больным с COVID-19, в последующем контролируя и корректируя ассоциированную коагулопатию. Эту позицию обосновывают недостаточной изученностью заболевания, высокими рисками летального исхода и относительной безопасностью режимов профилактического применения рекомендуемых антитромботических препаратов [194]. При подборе антитромботических препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19 и другими заболеваниями рекомендуется отдавать предпочтение НФГ или НМГ.

Вопросам выбора режима профилактических или терапевтических доз гепаринов в комплексном лечении госпитализированных больных с COVID-19 были посвящены несколько крупных проспективных сравнительных исследований. В открытом рандоми-

зированном мультиплатформенном клиническом исследовании пациентов с тяжелой формой COVID-19 (REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC), получающих лечение в ОРИТ ( $n = 1\,098$ ), были оценены исходы в зависимости от терапевтических или профилактических доз гепаринов [195]. Критерием критического состояния была потребность в высокопоточной назальной оксигенотерапии, НВЛ и ИВЛ, вазопрессорах, экстракорпоральной мембранной оксигенации. Не было выявлено различий в клинической эффективности между группами различной интенсивности антикоагулянтной терапии, включая количество дней без респираторной поддержки, процент выживших в период госпитализации пациентов (62,7% больных, получавших терапевтические дозы гепарина и 64,5% пациентов, получавших профилактические дозы препарата). Массивные кровотечения возникли у 3,8% больных, получавших терапевтические дозы антикоагулянтов, и у 2,3% пациентов, которым была назначена тромбопрофилактика, связанная с уходом за пациентом в ОРИТ. Авторы сделали вывод об отсутствии преимуществ терапевтических доз парентеральных антикоагулянтов по сравнению с тромбопрофилактическими режимами. Учитывая более высокую частоту массивных кровотечений, не поддержаны рекомендации применения терапевтических режимов антикоагулянтной терапии у пациентов в критических состояниях.

В метаанализе *J. Ena et al.* проанализированы данные 5 открытых рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения гепаринов у больных с COVID-19 без симптомов критических состояний ( $n = 3\,320$ ) [196]. В исследованиях, включенных в метаанализ, использовались нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, тинзапарин, далтепарин, бемипарин) и фондапаринукс — синтетический селективный ингибитор активированного фактора Ха. Проведена сравнительная оценка влияния на исходы терапевтических доз гепаринов и фондапаринукса (рекомендуемых для лечения ТГВ, ТЭЛА) и профилактических доз гепаринов (применяемых для профилактики ТГВ,

**Таблица 13.** Шкала оценки риска венозных ТЭО у госпитализированных нехирургических больных IMPROVEDD (по Gibson C.M. et al., 2017 [193])

Факторы риска	Баллы
ТГВ / ТЭЛА в анамнезе	3
Уровень D-димера $\geq 2$ раза превышает верхнюю границу нормы	2
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в ОРИТ	1
Полная иммобилизация $\geq 7$ суток (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст $> 60$ лет	1
$\geq 2$ баллов – риск ВТЭО повышен	

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

ТЭЛА). Терапевтическая антикоагулянтная терапия НМГ, по сравнению с применением профилактических доз того же препарата, не оказывала существенного влияния на смертность от всех причин (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,67–1,07;  $p = 0,16$ ) или переход на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ОР – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,73–1,08;  $p = 0,24$ ). Антикоагулянты (НФГ, НМГ, фондапаринукс) в терапевтических дозах значительно снижали риск ВТЭО (ОР – 0,42; 95%-ный ДИ – 0,28–0,62;  $p = 0,0001$ ), необходимое число больных для предотвращения одного события ВТЭО составило 37 человек. Авторы сделали вывод о целесообразности назначения терапевтических доз парентеральных антикоагулянтов госпитализированным больным с COVID-19, не нуждающимся в лечении в ОРИТ, при наличии у них повышенного риска ВТЭО.

Сопоставимые результаты получены в исследовании REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC (умеренно тяжелые пациенты с COVID-19,  $n = 2\ 219$ ). Применение терапевтических доз гепаринов приводило к увеличению количества дней без поддержки органов по сравнению с обычным лечением профилактики тромбозов, независимо от исходного уровня D-димера (скорректированное ОШ – 1,27; 95%-ный ДИ – 1,03–1,58) [195].

#### **Антикоагулянтная терапия у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ**

Целесообразность применения антикоагулянтной терапии у больных с обострением ХОБЛ обсуждается в последние годы многими экспертами. Когортное исследование *X. Shi et al.*, включавшее 70 пациентов, госпитализированных по поводу обострений ХОБЛ, выявило более выраженное улучшение функции легких и параметров газоанализа артериальной крови, снижение уровня D-димеров, улучшение показателей коагулопатии в группе больных с обострением ХОБЛ, получавших лечение гепарином [197]. Назначение антикоагулянтной терапии не сопровождалось значительными нежелательными явлениями, что подтвердило безопасность гепаринотерапии у пациентов с обострениями ХОБЛ.

В метаанализе *F.E. Aleva et al.* (2017) совокупная распространенность ТЭЛА при необъяснимых обострениях ХОБЛ (при неустановленной или не соответствующей тяжести респираторной инфекции) составила 16,1% (95%-ный ДИ – 8,3–25,8%) у 880 пациентов. В 68% случаев обнаруженные эмболы были расположены в основных и долевых легочных артериях, что связано с лучшими исходами при антикоагулянтной терапии [198]. Сходство многих клинических проявлений обострений ХОБЛ и ТЭЛА дают основание настоятельно рекомендовать оценку клинической вероятности ТЭЛА с применением специализированных шкал, таких как *Geneva* и *Wells*, у этой категории пациентов для повышения эффективности и своевременной диагностики ВТЭО.

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности профилактического введения низкомолекулярного гепарина подкожно (надропарина) у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ и ИВЛ, включавшем 223 пациента, терапевтическое вмешательство сопровождалось снижением частоты тромбозов глубоких вен по сравнению с плацебо (соответственно 15,5 vs 28,2%;  $p = 0,045$ ), однако различия в частоте летальных исходов в зависимости от применения надропарина не установлены. В обеих группах была сопоставимо высокая частота кровотечений [199].

Текущие руководства, включая рекомендации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), поддерживают использование антикоагулянтной терапии у госпитализированных больных ХОБЛ с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний, высокими рисками ВТЭО, инфекцией COVID-19 [200]. Все эти факторы наиболее вероятно приводят к тяжелому обострению ХОБЛ и требуют соответствующих диагностических мероприятий для своевременной диагностики. При использовании антикоагулянтов нового поколения были выявлены значительные риски побочных эффектов, в т. ч. кровотечения. У госпитализированных пациентов предпочтительной терапией являются инъекционные препараты (НФГ или НМГ), а среди пероральных препаратов отдается предпочтение варфарину.

#### **Тромбопрофилактика у пациентов с респираторными заболеваниями на этапе реабилитации**

Традиционно рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО антикоагулянтами у госпитализированных нехирургических больных составляет от 6 до 21 суток, вплоть до восстановления двигательной активности или выписки. Продление тромбопрофилактики вплоть до 45 суток после выписки предлагают рассмотреть у больных в периоде реабилитации после COVID-19 при сохраняющихся факторах риска ВТЭО, в отсутствие высокого риска кровотечений [201]. Доказательства эффективности продленной тромбопрофилактики у нехирургических больных (не с COVID-19) имеют место для профилактических доз эноксапарина, а также прямых оральных антикоагулянтов – ривароксабана и бетриксабана (последний не зарегистрирован в РФ), однако ни один из них не зарегистрирован в России для продленной профилактики ТГВ и/или ТЭЛА. Такая стратегия может применяться *off label* (не по инструкции).

#### **Длительная антикоагулянтная терапия у больных с хроническими респираторными заболеваниями**

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании варфарина, у пациентов с ИЛФ было включено 145 из запланированных 256 пациентов

[202]. При среднем сроке наблюдения больных в исследовании 28 нед. риск комбинированного исхода в виде смерти от всех причин и госпитализаций был выше в группе пациентов, принимавших варфарин, по сравнению с группой плацебо — без антитромботической терапии (коэффициент риска — 4,85; 95%-ный ДИ — 1,38–16,99). В более поздних когортных исследованиях проведено сравнение терапии варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами (апиксабаном, ривароксабаном или дабигатраном) у больных ИЛФ, имевших сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, в связи с чем назначалась длительная антикоагулянтная терапия [203, 204]. В исследовании *S.F. Naqvi et al.* проведена ретроспективная оценка одногодичной выживаемости больных ИЛФ в зависимости от вида антикоагулянтной терапии. Риск смерти на модели многофакторного регрессионного анализа был выше у больных терапии непрямым оральным антикоагулянтом варфарином (ОШ — 77,4; 95%-ный ДИ — 5,94–409,3;  $p = 0,007$ ) [203]. В исследовании *King et al.*, основанном на анализе регистра больных, риск смерти или трансплантации легких был в ~ 2 раза выше у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, при этом только для варфарина было установлено повышение риска смерти после поправок на сопутствующие заболевания и другие факторы [204]. Основываясь на результатах исследований, российские и зарубежные эксперты не рекомендуют применять варфарин у больных с ИЛФ.

В исследовании, основанном на анализе Датского регистра пациентов, включавшем 5 991 больных ХОБЛ хроническим легочным сердцем, лечение пероральными антикоагулянтами приводило к снижению смертности. После периода наблюдения  $2,2 \pm 2,8$  года (0–19,6 года) умерло 5% больных по сравнению с группой не получавших антикоагулянтную терапию (скорректированное ОР — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,79–0,95). Авторы пришли к выводу, что хотя для подтверждения этих данных необходимы контролируемые проспективные клинические исследования, существуют предпосылки для пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с ХОБЛ и правожелудочковой недостаточностью [199]. Доступные в настоящее время результаты исследований позволяют рекомендовать длительную антикоагулянтную терапию прямыми оральными антикоагулянтами у больных ХОБЛ в сочетании с хроническим легочным сердцем. В соответствии с принятыми клиническими рекомендациями такое лечение показано и пациентам с ХОБЛ, перенесшим ТЭЛА и имеющим сопутствующую фибрилляцию предсердий.

### Литература

1. Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буланов А.Ю. и др. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3 / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед, 2005.

2. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб: ФормаТ, 2008.

3. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 9(42): 1-52.

4. Wahed A., Dasgupta A. Thrombophilias and their detection / Hematology and coagulation. A comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice. 2015. 263-275.

5. Boral B.M., Williams D.J., Boral L.I. Disseminated intravascular coagulation. Am. J. Clin. Pathol. 2016; 146(6): 670-680. doi: 10.1093/ajcp/aqw195.

6. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Int. J. Lab. Hematol. 2018; 40(1): 15-20. doi: 10.1111/ijlh.12830.

7. Баркаган З.С. Гемостаз. В кн.: Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3 / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Ньюдиамед, 2005.

8. Hjørleifsson E., Sigurdsson M.I., Gudmundsdottir B.R. et al. Prediction of survival in patients suspected of disseminated intravascular coagulation. Acta Anaesthesiol Scand. 2015; 59: 870-880. doi: 10.1111/aas.12537.

9. Mazzolai L., Ageno W., Alatri A et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. Eur. J. Prev. Cardiol. 2022; 29(8): 1248-1263. doi: 10.1093/eurjpc/zwab088.

10. Palasubramaniam J., Wang X., Peter K. Myocardial infarction — from atherosclerosis to thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: e176–e185. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312578.

11. Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. Thorax. 2021; 76(10): 970-979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383.

12. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P. et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2021; 159(3): 1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.

13. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Lagou S. et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vasc. Med. 2021; 26(4): 415-425. doi: 10.1177/1358863X21995566.

14. Zuin M., Barco S., Giannakoulas G. et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb. Thrombolysis. 2023; 55(3): 490-498. doi: 10.1007/s11239-022-02766-7.

15. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study.

- Lancet. 2021; 398(10300): 599-607. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
16. Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C. et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2020; 142(21): 2080-2082. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809.
17. Galyfos G., Sianou A., Frountzas M. et al. Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection. *J Vasc Surg*. 2022; 75(1): 326-342. doi: 10.1016/j.jvs.2021.07.222.
18. Rubino R., Imburgia C., Bonura S. et al. Thromboembolic events in patients with influenza: a scoping review. *Viruses*. 2022; 14(12): 2817. doi: 10.3390/v14122817.
19. Boyd S., Sheng Loh K., Lynch J. et al. The Incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection compared with critically ill influenza and community-acquired pneumonia patients: a retrospective chart review. *Med Sci (Basel)*. 2022; 10(2): 30. doi: 10.3390/medsci10020030.
20. Pisani M., Orsi F.A., Annichino-Bizzacchi J.M. et al. Venous thromboembolism in critically ill patients with pneumonia in the pre-COVID-19 era: Data from a large public database. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022; 6(7): e12816. doi: 10.1002/rth2.12816.
21. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A. et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012; 125(6): 773-781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
22. Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C. et al. FADOI-ICECAP Study Group. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 195. doi: 10.1186/s12879-021-05891-5.
23. Cui N., Mi S., Jiang C. et al. Deep vein thrombosis in acute respiratory distress syndrome caused by bacterial pneumonia. *BMC Pulm. Med*. 2021; 21(1): 264. doi: 10.1186/s12890-021-01632-1.
24. Keramidas G., Gourgoulis K.I., Kotsiou O.S. Venous thromboembolic disease in chronic inflammatory lung diseases: knowns and unknowns. *J. Clin. Med*. 2021; 10: 2061. doi: 10.3390/jcm10102061.
25. Lankeit M., Held M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? *Eur. Respir. J*. 2016; 47(2): 369-373. doi: 10.1183/13993003.01679-2015.
26. Couturaud F., Bertoletti L., Pastre J. et al. PEP Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms. *JAMA*. 2021; 325(1): 59-68. doi: 10.1001/jama.2020.23567.
27. Borvik T., Brækkan S.K., Evensen L.H. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of mortality in patients with venous thromboembolism – The Tromsø Study. *Thromb Haemost*. 2020; 120(3): 477-483. doi: 10.1055/s-0039-3400744.
28. Rothnie K.J., Connell O., Müllerová H. et al. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(8): 935-946. doi: 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC.
29. Ha H., Kim K.H., Park J.H. et al. Thromboembolism in Mycobacterium tuberculosis infection: analysis and literature review. *Infect Chemother*. 2019; 51(2): 142-149. doi: 10.3947/ic.2019.51.2.142.
30. Di Bari V., Gualano G., Musso M. et al. On behalf of the Tb-Inmi Working Group. Increased Association of Pulmonary Thromboembolism and Tuberculosis during COVID-19 pandemic: data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(3): 398. doi: 10.3390/antibiotics11030398.
31. Chung W.S., Shen T.C., Lin C.L. et al. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med*. 2014; 25(10): 941-945. doi: 10.1016/j.ejim.2014.10.023.
32. Chung W.S., Lin C.L., Chen Y.F. et al. Increased stroke risk among adult asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44(11): 1025-33. doi: 10.1111/eci.12336.
33. Lee J.H., Park H.J., Kim S. et al. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023; 23: 54.
34. Ungprasert P.; Srivali N.; Wijarnpreecha K. et al. Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2015, 32: 182-187.
35. Raj R., Paturi A., Ahmed M.A. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for venous thromboembolism: a systematic review. *Cureus*. 2022; 14(2): e22729. doi: 10.7759/cureus.22729.
36. Genuardi M.V., Rathore A., Ogilvie R.P. et al. Incidence of VTE in patients with OSA: a cohort study. *Chest*. 2022; 161(4): 1073-1082. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.630.
37. Alonso-Fernández A., Toledo-Pons N., Garcia-Rio F. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism: overview of an emerging relationship. *Sleep Med. Rev*. 2020; 50: 101233. doi: 10.1016/j.smrv.2019.101233.
38. Xie W, Zheng F, Song X. Obstructive sleep apnea and serious adverse outcomes in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(29): e336. doi: 10.1097/MD.0000000000000336.
39. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015; 4(9): 2-52.
40. Thrombophilia. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence) / ed. by Balas P., Nicolaides A. *Int Angiol*. 2013; 32: 188-200.

41. Morange P.E., Tregouet D.A. Current knowledge on the genetics of incident venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(1): 111-121.
42. Gemmati D., Longo G., Franchini E. et al. Cis-segregation of c.1171C>T stop codon (p.R391\*) in SERPINC1 gene and c.1691G>A transition (p.R506Q) in F5 gene and selected GWAS multilocus approach in inherited thrombophilia. *Genes.* 2021; 12: 934.
43. Момот А.П. Проблемы тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015; 2(1): 36-48.
44. Папаян Л.П. Наследственные тромбофилии. Учебное пособие. СПб.: ИПК «Гангут», 2022.
45. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J. Thrombos. Thrombolys.* 2020; 49(2): 618-629.
46. Воробьев А.И. Сепсис. Дискуссия за круглым столом. *Тер. архив.* 1986; 3: 109-123.
47. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie.* 2010; 30: 10-16.
48. Boisrame-Helms J., Kremer H., Schini-Kerth V. et al. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11: 150-160.
49. Gando S., Iba T, Eguchi Y. et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006; 34: 625-631.
50. Polat G, Ugan R, Cadirci E. et al. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches. *Euras. J. Med.* 2017; 49(1): 53-58.
51. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-810.
52. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: Endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J. Intensive Care.* 2015; 3: 8.
53. Шойхет Я.Н., Момот А.П. Дефиниция в учении о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Проблемы клинической медицины.* 2009; 19(1): 104-109.
54. Шойхет Я.Н., Момот А.П. Дефиниция в учении о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Проблемы клинической медицины.* 2008; 16(4): 102-117.
55. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Капитулин С.Ю. и др. Сепсис. Связь реакций гемостаза и воспаления в интра- и периваскулярном пространстве. *Проблемы клинической медицины.* 2014; 33(1-2): 17-28.
56. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303: 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385.
57. Yipp B.G., Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood.* 2013; 122: 2784-2794. doi: 10.1182/blood-2013-04-457671.
58. Iba T., Gando S., Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1010-1019.
59. Levy J.H., Sniecinski R.M., Welsby I.J. et al. Antithrombin: Anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb. Haemost.* 2016; 115: 712-728.
60. Roemisch J., Gray, E., Homann, J.N. et al. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2002; 13: 657-670.
61. Simmons J., Pittet J. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28: 227-236.
62. Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M. et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukocyte Biol.* 2007; 83: 536-545.
63. Warkentin T.E. Microvascular thrombosis and ischaemic limb losses in critically ill patients. *Hamostaseologie.* 2019; 39: 6-19.
64. Lauterbach R., Pawlik D., Radziszewska R. et al. Plasma antithrombin III and protein C levels in early recognition of late-onset sepsis in newborns. *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165: 585-589.
65. Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C: Biased for translation. *Blood.* 2015; 125: 2898-2907.
66. Choi Q., Hong K.H., Kim J.E. et al. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: High prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann. Lab. Med.* 2014; 34: 85-91.
67. Iba T., Levy J.H., Raj A. et al. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med.* 2019; 8: 5. pii: E728. doi: 10.3390/jcm8050728.
68. Капитулин С.Ю. Сопряженные гемостатические и воспалительные реакции у больных острой эмпиемой плевры и применение клапанной бронхоблокации при функционирующей бронхоплевральной фистуле: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Барнаул, 2013.
69. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах. *Гематология и трансфузиология.* 1989; 10: 8-12.
70. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Рощев И.П. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии. *Грудная хирургия.* 1986; 5: 44-46.
71. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Рощев И.П. и др. Применение криоплазмы, плазмафереза и антиферментных препаратов в комплексном лечении острых деструктивных заболеваний легких: методич. рекоменд. МЗ РСФСР, 1989.
72. Pfeiler S., Massberg S., Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res.* 2014; 133(Suppl 1): S35-37. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.016>.
73. Gould T.J., Lysov Z., Liaw P.C. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(Suppl 1): s82-91. <https://doi.org/10.1111/jth.12977>.

74. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M. et al. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol.* 2016; 7: 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>.
75. McKay D.G. DIC: an intermediary mechanism of disease. New York: Harper-Hoeber, 1965.
76. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
77. Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K. et al. ISTH SSC on DIC. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1327-1330.
78. Gando S., Saitoh D., Ogura H. et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2013; 17: R111.
79. Bakhtiari K., Meijers J.C.M., de Jonge E. et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2416-2421.
80. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *JAMA.* 2017; 317: 847-848.
81. Lorente L., Martín M.M., Borreguero-León J.M. et al. Sustained high plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Thromb. Res.* 2014; 134: 182-186.
82. Madoiwa S., Nunomiya S., Ono T. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2006; 84: 398-405.
83. Suzuki K., Wada H., Imai H. et al. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 1442-1444. [10.1111/jth.14134](https://doi.org/10.1111/jth.14134).
84. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care.* 2014; 2(1): 15.
85. Oh D., Jang M.J., Lee S.J. et al. Evaluation of modified non-overt DIC criteria on the prediction of poor outcome in patients with sepsis. *Thromb Res.* 2010; 126: 18-23.
86. Egi M., Morimatsu H., Wiedermann C.J. et al. Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients: the impact of antithrombin levels. *Thromb Haemost.* 2009; 696-705.
87. Toh C.H., Hoots W.K., ISTH SSCoDICot. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 604-606. [doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x).
88. Dhainaut J.-F., Yan S.B., Joyce D.E. et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1924-33.
89. Kim H.K., Lee D.S., Kang S.H. et al. Utility of the fibrinogen / C-reactive protein ratio for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Acta Haematol.* 2007; 117: 34-39.
90. Cauchie P., Cauchie C.H., Boudjeltia K.Z. et al. Diagnosis and prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital – meaning of the ISTH score system, fibrin monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 414-419.
91. Iba T., Nisio M.D., Levy J.H. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017; 7: e017046.
92. Iba T., Arakawa M., Di Nisio M. et al. Newly proposed sepsis-induced coagulopathy precedes international society on thrombosis and haemostasis overt-disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality. *J. Intensive Care Med.* 2018.
93. Ostrowski S.R., Windeløv N.A., Ibsen M. et al. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study. *J Crit Care.* 2013; 28: 586-596.
94. Казанцева Е.С., Шойхет Я.Н., Момот А.П. и др. Особенности свертывания крови и белоксинтетической функции печени при формировании острого холангита опухолевого генеза панкреатодуоденальной зоны. *Российский онкологический журнал.* 2014; 1: 44-47.
95. Карбышев И.А., Момот А.П., Шойхет Я.Н. D-димеры, фибринолитические и протеолитические (лейкоцитарные) реакции у пациентов с механической желтухой. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(9): 527-533.
96. Момот А.П., Балацкая И.В., Мартыненко Т.И. и др. Показатели воспалительных реакций, гемостаза и эндотелиоза при тяжелой пневмонии в зависимости от исходов заболевания и их сопряжение. *Современные проблемы науки и образования.* 2014. 2. URL: <http://www.science-education.ru/116-12682>.
97. Момот А.П., Капитулин С.Ю., Фокеев С.Д. и др. D-димеры и C-реактивный белок у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких. *Бюллетень медицинской науки.* 2018; 10(2): 52-57.
98. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Капитулин С.Ю. и др. Связь гемостатических реакций и воспаления у больных острой эмпиемой плевры. *Проблемы клинической медицины.* 2012; 26-29(4): 49-64.
99. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Капитулин С.Ю. и др. D-димеры и C-реактивный белок в сопряжении гемостатических и воспалительных реакций у больных острой эмпиемой плевры. *Проблемы клинической медицины.* 2013; 30(1): 18-23.
100. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Капитулин С.Ю. и др. Сепсис. Связь реакций гемостаза и воспаления

в интра- и периваскулярном пространстве. Проблемы клинической медицины. 2014; 33(1-2): 17-28.

101. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Карбышев И.А. Механизмы и клиническая целесообразность лизиса отложений фибрина при гнойно-деструктивных поражениях внутренних органов. Проблемы клинической медицины. 2013; 31(2): 10-13.

102. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Карбышев И.А. и др. Интенсивность и взаимодействие протеолитических, гемостатических и воспалительных реакций у больных с механической желтухой. Проблемы клинической медицины. 2014; 34(3-4): 22-27.

103. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Карбышев И.А. и др. Сопряженные нарушения коагуляционного гемостаза, дисфункция эндотелия и проявления воспалительного ответа при вирусно-бактериальной пневмонии. Проблемы клинической медицины. 2010; 23(1): 128-132.

104. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. *Materia Medica*. 1997; 13(1): 5-14.

105. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.

106. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат, 2006.

107. Момот А.П., Мамаев А.Н. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Клиническая онкогематология*. 2008; 1(1): 63-71.

108. Malgaj Vrecko M., Ales Rigler A., Večerić-Haler Z. Coronavirus Disease 2019-associated thrombotic microangiopathy: literature review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11307. doi: 10.3390/ijms231911307.

109. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol. Stem. Cell Ther.* 2011; 4(2): 51-59. doi: 10.5144/1658-3876.2011.51.

110. Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al. Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91(3): 539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005.

111. Байко С.В., Стрельченя Е.С., Реут С.У. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(6): 134-141.

112. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2017.

113. Palma L.M.P., Vaisbich-Guimarães M.H., Sridharan M. et al. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37(9): 1967-1980. doi: 10.1007/s00467-021-05370-8.

114. Bermudez Barrezueta L., Belda Hofheinz S., Martínez De Azagra Garde A. et al. Grupo de Estudio del registro MATUCIP de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Thrombotic microangi-

opathies in critically ill children: The MATUCIP registry in Spain. *An. Pediatr. (Engl Ed)*. 2023; 98(3): 194-203. doi: 10.1016/j.anpede.2023.02.006.

115. Godbole R.H., Saggarr R., Kamangar N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulm. Circ.* 2019; 9(2): 2045894019851000. doi: 10.1177/2045894019851000.

116. Jodele S., Sabulski A. Reeling in complement in transplant-associated thrombotic microangiopathy: You're going to need a bigger boat. *Am. J. Hematol.* 2023; 98 Suppl 4: S57-S73. doi: 10.1002/ajh.26872.

117. Клинические рекомендации «Атипичный гемолитико-уремический синдром»: МКБ 10: N08.2/D59.3/M31.1/N17.0/N17.1, год утверждения (периодичность пересмотра): 2021. Ассоциация нефрологов. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/550\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/550_2).

118. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(10): 1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.

119. Cervera R., Rodríguez-Pintó I., Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2018; 92: 1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007.

120. Rodziewicz M., D'Cruz D.P. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020; 12: 1759720X20910855. doi: 10.1177/1759720X20910855.

121. Pinto V., Ministro A., Carreira N.R. et al. A catastrophic seronegative anti-phospholipid syndrome: case and literature review. *Thromb. J.* 2021; 19(1): 103. doi: 10.1186/s12959-021-00356-w.

122. Espinosa G., Rodríguez-Pintó I., Gomez-Puerta J.A. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42(4): 417-423. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.005.

123. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018; 16: 14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2.

124. Demir D., Öcal F., Abanoz M. et al. A case of thrombocytopenia associated with the use of hydroxychloroquine following open heart surgery. *Int J. Surg. Case Rep.* 2014; 5(12): 1282-1284. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.11.052.

125. Paramo J.A., Lozano M.L., González-Porras J.R. et al. Current status of diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Med Clin (Barc)*. 2022; 158(2): 82-89. doi: 10.1016/j.medcli.2021.05.020.

126. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Критический анализ концепции «цитокриновой

- бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 1: 57–68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
127. Wang J., Doran J. The many faces of cytokine release syndrome-related coagulopathy. *Clin. Hematol. Int.* 2021; 3(1): 3-12. doi: 10.2991/chi.k.210117.001.
128. Savla S.R., Prabhavalkar K.S., Bhatt L.K. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: pathogenesis and management. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021; 19(11): 1397-1413. doi: 10.1080/14787210.2021.1915129.
129. Carr D.F., Whiteley G., Alfirevic A. et al. FOLATED study team. Investigation of inter-individual variability of the one-carbon folate pathway: a bioinformatic and genetic review. *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(5): 291-305. doi: 10.1038/tbj.2009.29.
130. Köktürk N., Kanbay A., Aydoğdu M. et al. Hyperhomocysteinemia prevalence among patients with venous thromboembolism. *Clinical. and Applied. Thrombosis/Hemostasis.* 2011; 17(5): 487-493. doi: 10.1177/1076029610378499.
131. Vermeulen S.H., van der Vleuten G.M., de Graaf J. et al. A genome-wide linkage scan for homocysteine levels suggests three regions of interest. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(6): 1303-1307. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01977.x.
132. Цеймах И.Я., Костюченко Г.И., Богачев Д.Е. и др. Влияние полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021; 4: 67-79. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-67-79.
133. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. О перспективах применения тиамин, пиридоксина и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. *Пульмонология.* 2021; 31 (3): 355-363. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-355-363.
134. Rad F., Dabbagh A., Dorgalaleh A. et al. The Relationship between Inflammatory Cytokines and Coagulopathy in Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021; 10(9): 2020. doi: 10.3390/jcm10092020.
135. Teimury A., Khameneh M.T., Khaledi E.M. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27(1): 25. doi: 10.1186/s40001-022-00655-6.
136. Langer-Gould A., Smith J.B., Gonzales E.G. et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 291–297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081.
137. Mir T.H. Thrombotic microangiopathy (aHUS/iTTP) reported so far in Covid-19 patients: The virus alone or an omnium gatherum of mechanisms and etiologies? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 162: 103347. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103347.
138. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020; 69(12): 1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
139. Mucha S.R., Dugar S., McCrae K. et al. Update to coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin. J. Med.* 2021. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024-up.
140. Sinkovits G., Réti M., Müller V. et al. Associations between the von Willebrand Factor-ADAMTS13 axis, complement activation, and COVID-19 severity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2022; 122(2): 240-256. doi: 10.1055/s-0041-1740182.
141. Кошелева О.К., Зайратьянц О.В., Черняев А.Л. и др. Современные представления о хронической обструктивной болезни легких и сенильных легких. *Архив патологии.* 2013; 4: 37-40.
142. Изаксон Э.О. О патологоанатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозных процессах в легких: дис. докт. медицины. СПб., 1870. Изаксон Э.О. (опубликовано в журнале «Пульмонология». 2005; 4: 41-52).
143. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res.* 2017; 18(1): 20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1.
144. Tapson V.F. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(1): 71-77. doi: 10.1513/pats.200407-038MS.
145. Liu M., Hu R., Jiang X. et al. Coagulation dysfunction in patients with AECOPD and its relation to infection and hypercapnia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021; 35(4): e23733. doi: 10.1002/jcla.23733.
146. Цеймах И.Я., Кореновский Ю.В., Костюченко Г.И. и др. Роль протеиназно-ингибиторного дисбаланса в патогенезе системного воспаления и активации сосудисто-гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; 28(1): 54-60.
147. Seemungal T.A., Lun J.C., Davis G. et al. Plasma homocysteine is elevated in COPD patients and is related to COPD severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2(3): 313-321. doi: 10.2147/copd.s2147.
148. Abdallah M., Abdullah A., Omran G.A. et al. Serum homocystein level in COPD patients: possible beneficial effect of antioxidants. *Res. J. Med. Med. Sci.* 2009; 2920: 306-310.
149. Lin C., Borensztajn K., Spek C.A. Targeting coagulation factor receptors – protease-activated receptors in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15(4): 597-607. doi: 10.1111/jth.13623.
150. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. et al. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001; 27: 569-575.
151. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P. et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for



the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryo-supernatant. *Br J Haematol.* 2004; 126: 11-28.

152. Forcione D.G., Alam H.B., Kalva S.P. et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2009. An 81-year-old man with massive rectal bleeding. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1239-1248.

153. Erber W.N., Perry D.J. Plasma and plasma products in the treatment of massive hemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006; 19: 97-112.

154. Stainsby D., MacLennan S., Thomas D. et al. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol.* 2006; 135: 634-641.

155. Dzik W.H. Component therapy before bedside procedures. *Transfusion therapy.* 2<sup>nd</sup> ed. Bethesda, MD: AABB Press. 2005; Vol 1: 2-23. Vol. 7: 203-241.

156. Chowdhury P. et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *British Journal of Haematology.* 2004.

157. Hunt B.J. et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br. J. Haematol.* 2015.

158. El-Nawawy A.A., Elshinawy M.I., Khater D.M. et al. Outcome of early hemostatic intervention in children with sepsis and nonovert disseminated intravascular coagulation admitted to PICU: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22: e168-e177. doi: 10.1097/PCC.0000000000002578.

159. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007; 370(9585): 439-448.

160. Umemura Y., Yamakawa K., Ogura H. et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 518-530.

161. Li X., Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant. *Br J Haematol.* 2017; 179: 389-398. doi: 10.1111/bjh.14885.

162. Ouyang Y., Wang Y., Liu B. et al. Effects of antiplatelet therapy on the mortality rate of patients with sepsis: a meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2019; 50: 162-168.

163. Fan Y., Jiang M., Gong D. et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin inpatients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25984.

164. Amy L. Dunn, M.D. Disseminated intravascular coagulopathy. *Transfusion medicine and hemostasis. Clinical and laboratory aspects / ed.: Christopher D. Hillyer, Beth H. Shaz et al.* 2009. 587-710.

165. Helms J., Middeldorp S., Spyropoulos A.C. Thromboprophylaxis in critical care. *Intensive Care Med.* 2022. doi: 10.1007/s00134-022-06850-7.

166. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P. et al. Force EVGT European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35: 142-146. doi: 10.1097/EJA.0000000000000707.

167. Schunemann H.J., Cushman M., Burnett A.E. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2: 3198-3225. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954.

168. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017, 43, 304-377.

169. Warren B.L., Eid A., Singer P. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis, a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 286: 1869-1978.

170. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J. et al. Treatment effects of highdose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(1): 90-97.

171. Wiedermann C.J. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: Meta-analyses revisited. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16: 455-457.

172. Yatabe T., Inoue S., Sakamoto S. et al. The anti-coagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb. Res.* 2018; 171: 136-142.

173. Nishida O., Ogura H., Egi M. et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med. Surg.* 2018; 5: 3-89.

174. Iba T., Levy J.H., Hirota T. et al. Protection of the endothelial glycocalyx by antithrombin in an endotoxin-induced ratmodel of sepsis. *Thromb. Res.* 2018; 171: 1-6.

175. Шойхет Я.Н., Момот А.П., Елыкомов В.А. К обоснованию новой технологии негепаринового усиления антикоагулянтных свойств свежемороженой плазмы при заместительной гемокомпонентной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Проблемы клинической медицины.* 2008; 5-6 (17-18): 130-144.

176. Hayakawa M. Management of disseminated intravascular coagulation: current insights on antithrombin and thrombomodulin treatments. *Open Access Emergency Medicine.* 2017; 2018(10): 25-29. doi: 10.2147/OAEM.S135909.

177. Vincent J.L., Francois B., Zabolotskikh I. et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321: 1993-2002. doi: 10.1001/jama.2019.5358.

178. François B., Fiancette M., Helms J. et al. Efficacy and safety of human soluble thrombomodulin (ART-123) for treatment of patients in France with sepsis-associated coagulopathy: post hoc analysis of SCARLET. *Ann Intensive Care.* 2021; 11: 53. doi: 10.1186/s13613-021-00842-4.

179. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. М.: Ньюдиамед-АО, 1998.
180. Weng J., Chen M., Fang D. et al. Therapeutic plasma exchange protects patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation by improving endothelial function. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27: 10760296211053312. doi: 10.1177/10760296211053313.
181. Stahl K., Schmidt J.J., Seeliger B. et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Crit Care.* 2020; 24: 71. doi: 10.1186/s13054-020-2799-5.
182. Hutton B. et al. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ.* 2012.
183. Meybohm P. et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and  $\epsilon$ -aminocaproic acid – a meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. *PLoS One.* 2013.
184. Andreason C.L., Pohlman T.H. Damage control resuscitation for catastrophic bleeding. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016; 28(4): 553-568.
185. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М. и др. Острая массивная кровопотеря. М.: Гэотар-медиа, 2001.
186. Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Шестоков Е.А. Производство криопреципитата в России: прошлое, настоящее и будущее. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(1): 16-20.
187. Curry N. Cryoprecipitate transfusion: current perspectives. <https://www.dovepress.com/by/212.74.201.137> on 24-Sep-2016. doi: 10.2147/IJCTM.S99042.
188. Tseng M.H., Lin S.H., Tsai J.D. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2023; 122(5): 366-375. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.006.
189. Pugh D., O'Sullivan E.D., Duthie F.A. et al. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3(3): CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2.
190. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R. et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(10): 2496-2502. doi: 10.1111/jth.15010.
191. Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение приобретенной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив.* 2021; 93(6): 736-745. doi: 10.26442/0403660.2021.06.200894.
192. Barbar S., Noventa F., Rossetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(11): 2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
193. Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T. et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open.* 2017; 1(1): e56-e65. doi: 10.1055/s-0037-1603929.
194. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
195. Cullivan S., Sholzberg M., Ainle F.N., Kevane B. Anticoagulation as a therapeutic strategy for hospitalised patients with COVID-19. *Thrombosis Update.* 2022; 6: 100097. doi: 10.1016/j.tru.2022.100097.
196. Ena J., Valls V. Therapeutic-dose anticoagulation or thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin for moderate Covid-19: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Exp. Med.* 2022; 1-8. doi: 10.1007/s10238-022-00876-3.
197. Shi X., Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5(5): 1367-1370. doi: 10.3892/etm.2013.1001.
198. Aleva F.E., Voets L.W.L.M., Simons S.O. et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017; 151(3): 544-554. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.034.
199. Petris O.R., Cojocararu E., Fildan A.P., Cojocararu C. COPD and Anticoagulation Therapy: Time for a New Approach? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 3429-3436. doi: 10.2147/COPD.S340129.
200. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report); 2023. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.
201. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(3): 2571. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2571.
202. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(1): 88-95. doi: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
203. Naqvi S.F., Sohail A.H., Lakhani D.A. et al. Warfarin use is associated with increased mortality at one year in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med.* 2021; 2021: 3432362. doi: 10.1155/2021/3432362.
204. King C.S., Freiheit E., Brown A.W. et al. Association between anticoagulation and survival in interstitial lung disease: an analysis of the pulmonary fibrosis foundation patient registry. *Chest.* 2021; 159(4): 1507-1516. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.019.

**Информация об авторах**

**Цеймах Ирина Яковлевна** — д. м. н., доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (909) 505-35-37; e-mail: irintsei@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>)

**Момот Андрей Павлович** — д. м. н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3832) 68-98-00; e-mail: xyzan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>)