



Received: 30 August 2024 | Revised: 12 December 2024 | Accepted: 13 December 2024

DOI: 10.1002/mco2.70058



WILEY

REVIEW

Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy

Fangchen Gong^{1,#} | Xiangtao Zheng^{1,#} | Shanzhi Zhao^{1,#} | Huan Liu¹ |
Erzhen Chen^{1,2,*} | Rongli Xie^{3,*}  | Ranran Li^{4,*} | Ying Chen^{1,5,*}

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: причины, молекулярные механизмы, диагностика и терапия

Перевод В.С. Гороховского



Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: причины, молекулярные механизмы, диагностика и терапия

Fangchen Gong, Xiangtao Zheng, Shanzhi Zhao, Huan Liu, Erzhen Chen, Rongli Xie, Ranran Li, Ying Chen

Резюме

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) — это сложное и серьезное состояние, характеризующееся повсеместной активацией коагуляционного каскада, что приводит как к тромбозу, так и к кровотечениям. Цель этого обзора — предоставить исчерпывающую информацию о ДВС-синдроме, подчеркнув его клиническую значимость и необходимость совершенствования стратегий лечения. Мы рассматриваем основные причины ДВС-синдрома, в том числе сепсис, травмы, злокачественные новообразования и акушерские осложнения, которые вызывают чрезмерную реакцию системы свертывания крови. На молекулярном уровне ДВС-синдром характеризуется избыточной выработкой тромбина, что приводит к активации тромбоцитов и фибриногена при одновременном истощении факторов свертывания крови, создавая парадоксальную тенденцию к кровотечениям. Диагностика ДВС-синдрома является сложной задачей и зависит от сочетания существующих диагностических критериев и лабораторных тестов. Стратегии лечения направлены на устранение основных причин и могут включать поддерживающую терапию, антикоагулянтную терапию и другие меры. Недавние достижения в понимании патофизиологии ДВС-синдрома прокладывают путь к более целенаправленным терапевтическим подходам. Этот обзор подчеркивает острую необходимость в проведении постоянных исследований для повышения точности диагностики и эффективности лечения, что в конечном итоге улучшит состояние пациентов, страдающих ДВС-синдромом.

1 ВВЕДЕНИЕ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) — это приобретенный синдром, характеризующийся распространенным



микрососудистым тромбозом и одновременным истощением запасов тромбоцитов и факторов свертывания. Это приводит к дисфункции многих органов и неконтролируемым кровотечениям, что в значительной степени повышает заболеваемость и смертность при сепсисе и других критических состояниях.¹ ДВС-синдром создает значительное экономическое бремя: у пациентов наблюдается более высокий уровень смертности, более длительное пребывание в больнице и повышенные медицинские расходы. Эти факторы подчеркивают острую необходимость в эффективных стратегиях диагностики и лечения, которые позволят снизить человеческие и финансовые потери от ДВС-синдрома.^{2,3}

Клиническая значимость ДВС-синдрома заключается в его способности вызывать обширное повреждение органов из-за микрососудистого тромбоза и последующего кровотечения вследствие коагулопатии потребления и фибринолиза. В этом обзоре рассматриваются патофизиологические механизмы ДВС-синдрома с особым акцентом на роли микротромбов в контексте основных заболеваний.

Кроме того, мы рассмотрим молекулярные механизмы ДВС-синдрома, уделив особое внимание взаимодействию иммунной системы и системы коагуляции, антикоагулянтной активности, потреблению факторов коагуляции на конечной стадии и системе фибринолиза. Нарушения коагуляции являются вторичными по отношению ко многим клиническим состояниям, и своевременная диагностика и лечение ДВС-синдрома крайне важны для предотвращения прогрессирования заболевания и снижения смертности. Мы рассмотрим современные диагностические критерии ДВС-синдрома и связанные с ними трудности, которые возникают при раннем выявлении гиперкоагуляционного состояния, что крайне важно для начала своевременного и эффективного лечения.

В обзоре также рассматриваются проблемы, связанные с современными стратегиями лечения ДВС-синдрома, которые сильно различаются в зависимости от основного заболевания, вызвавшего его. Клиницистам необходимо лучше понимать важность ДВС-синдрома, особенно для распознавания ранних признаков гиперкоагуляционного состояния и начала соответствующих терапевтических мероприятий. Этот обзор,



предоставляющий исчерпывающую информацию о ДВС-синдроме, призван помочь в клиническом ведении пациентов и улучшить результаты лечения.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Изучая эпидемиологию ДВС-синдрома, не следует игнорировать его гетерогенность. ДВС-синдром является осложнением многих заболеваний, таких как тяжелые системные инфекции, травмы, злокачественные опухоли, пороки развития сосудов, тяжелые иммунные реакции, тепловой удар и так далее (таблица 1).

Несмотря на разнообразие клинических проявлений, в основе ДВС-синдрома лежат нарушения свертываемости крови, вызванные дисбалансом эндогенных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов. Чрезмерная активация тромбина приводит к протеолитическому расщеплению фибриногена и образованию фибрина в сосудистом русле. Если потребление факторов свертывания крови превышает их синтез в печени, возникает дефицитная коагулопатия, сопровождающаяся тромбоцитопенией, которая сигнализирует о повышенном риске кровотечений. Статистические данные о частоте и исходах ДВС-синдрома различались, поскольку пациенты с этим заболеванием часто имеют основные заболевания и дополнительные причины, что приводит к задержке диагностики и ее неточности.⁴ Кроме того, было установлено различие в использовании шкал ДВС-синдрома может привести к статистическим различиям в течении заболевания в разных странах и больницах, в зависимости от используемой балльной системы. Различия и связь между различными системами оценки будут обсуждены в разделе "Диагностика".

Частота развития ДВС-синдрома у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составляет от 18 до 32% в соответствии с диагностическими критериями ISTH (Международное общество тромбоза и гемостаза), в то время как частота развития ДВС-синдрома по критериям JAAM (Японская ассоциация неотложной медицины) составляет 8,5%.⁴⁻⁷ 28-дневная смертность от ДВС-синдрома составляет около 20–50%. Сепсис и септический шок могут



привести к развитию ДВС-синдрома за счет таких факторов, как цитокиновый шторм и повреждение эндотелия, а прогрессирование ДВС-синдрома может еще больше усугубить дисфункцию органов. Сепсис является наиболее распространенной причиной ДВС-синдрома. Частота развития ДВС-синдрома у пациентов с сепсисом составляет 46,8% по данным JAAM DIC.² Распространенность колеблется от 56,1 до 60,8% по данным ISTH SIC.^{3,8} В Европе распространенность SIC (сепсис-индуцированной коагулопатии) составила 22,1% по данным исследования HYPRESS, в котором оценивалась диагностика сепсиса по критериям SEPSIS-3.⁹ Смертность от ДВС-синдрома, связанного с сепсисом, составляет 30%, независимо от используемых диагностических стандартов. Травмы, особенно тяжелые, связанные со значительным повреждением тканей и шоком, могут составлять значительную часть случаев ДВС-синдрома. У пациентов с черепно-мозговой травмой частота развития ДВС-синдрома может достигать 30–40%.^{10, 11} ДВС-синдром наблюдается примерно у 7% пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, и этот показатель увеличивается по мере прогрессирования заболевания и у пациентов, подверженных риску тромботических осложнений.¹² Кроме того, ДВС-синдром наблюдается у значительной части пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, причем частота его возникновения выше при остром лейкозе (15–17%).¹³ Такие осложнения, как отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и эклампсия, являются распространенными причинами ДВС-синдрома у беременных женщин.¹⁴ Другие причины ДВС-синдрома связаны с сосудистыми нарушениями, заболеваниями печени, иммунными реакциями, токсинами и трансфузионными реакциями, каждая из которых имеет свою патофизиологию.

Прогноз при ДВС-синдроме тесно связан с основной причиной и скоростью постановки диагноза и начала лечения. Уровень смертности высок, особенно в случаях, вызванных сепсисом, раком или серьезными травмами. Ранняя диагностика и лечение основного заболевания, а также поддерживающая терапия могут улучшить прогноз (таблица [1](#)).



Таблица 1. Этиология ДВС-синдрома.

Этиологическая категория	Причины	Примерная частота	Прогноз
Инфекции	Сепсис, бактериальная пневмония	30-50%	Смертность 40%; своевременное лечение антибиотиками и поддерживающая терапия имеют решающее значение.
Травма	Тяжелая травма, дорожно-транспортные происшествия	10-50%, ЧМТ 36-41%	Смертность 25-34%; связана с тяжестью травмы и своевременным медицинским вмешательством; может прогрессировать до полиорганной недостаточности
Солидные опухоли ¹⁵	Рак поджелудочной железы, желудка, легких	5-15%	Связано с типом рака, стадией и лечением. По сравнению с пациентами без ДВС, у пациентов с ранними и поздними стадиями злокачественных опухолей, у которых развился ДВС, были более низкие показатели выживаемости.
Гематологические раковые заболевания ¹⁶⁻¹⁸	ОЛЛ ОМЛ ОПЛ	15-20% 70-80% 20%	Смертность 20% (30 дней) Смертность 42,5% (30 дней)
Акушерские осложнения ¹⁹	Отслойка плаценты, тяжелая преэклампсия	1% 0.2%	Смертность 1%; чрезвычайные ситуации, требующие быстрой диагностики и лечения; прогноз связан с состоянием матери и плода.
Тепловой удар ²⁰⁻²²	Тепловой удар из-за высоких температур	9.6-28.4%	Смертность 26%
Укус змеи ^{23,24}	Укус змеи	25-50%, в зависимости от географии	
Внебольничная остановка сердца ²⁵		10-30%	Смертность 83%
Сосудистые аномалии		маленькая пропорция	
Иммуноопосредованные заболевания	Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром	маленькая пропорция	Связано с контролем заболевания и иммуносупрессивной терапией; может влиять на долгосрочный прогноз

ОЛЛ – острый лимфообластный лейкоз, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз



3 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

3.1 Теория водопада и клеточная теория

ДВС-синдром характеризуется нарушением баланса между свертываемостью крови и кровоточивостью в организме. Чтобы понять его патофизиологические механизмы, необходимо рассмотреть две теории: теорию каскада и клеточную теорию.

В начале 1960-х годов Макфарлейн, Дэви и Ратнофф выдвинули «каскадную теорию» свертывания крови.^{26, 27} Они предположили, что факторы свертывания крови существуют в неактивной форме проферментов, и активация одного фактора запускает последовательность протеолитических реакций. Этот каскад активирует последующие ферменты, что приводит к образованию тромбина, который расщепляет фибриноген, образуя фибриновый сгусток, вызывающий свертывание крови. Несмотря на широкое признание, эта теория не может объяснить некоторые явления, такие как отсутствие кровотечений у пациентов с дефицитом фактора коагуляции XII (FXII), прекалликреина (PK) и высокомолекулярного кининогена, несмотря на удлиненное время активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).²⁸ У пациентов с гемофилией с дефицитом VIII и F1 факторов коагуляции также значительно удлинено АЧТВ, но наблюдается явная склонность к кровотечениям.

Клеточно-обоснованная модель, разработанная в последнее десятилетие, может лучше объяснить процесс гемостаза и постепенно получает признание²⁹ (рис. 1). Согласно этой модели, коагуляция происходит не как каскадный процесс, а регулируется свойствами клеточных поверхностей. Процесс делится на три взаимосвязанных этапа: инициация, усиление и распространение³⁰

На этапе инициации различные факторы, такие как повреждение эндотелия или воспалительные стимулы, вызывают экспрессию тканевого фактора (TF) на клетках, которые его содержат. Коагуляция начинается, когда TF связывается с фактором VII, образуя внешний теназный комплекс. Этот комплекс активирует FIX и FX в месте повреждения.³¹ FXa быстро нейтрализуется ингибитором пути TF (TFPI), что приводит к образованию небольшого количества тромбина. Тромбиновая вспышка становится



центральным событием на этапе усиления и распространения. Тромбин активирует тромбоциты через протеаз-активируемые рецепторы (PAR), в частности PAR-4.³² Эта активация приводит к высвобождению прокоагулянтных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, на поверхности тромбоцитов для активации факторов свертывания.³³ Эта активация приводит к высвобождению прокоагулянтных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, на поверхности тромбоцитов, что дополнительно активирует факторы свертывания.³⁴ Тромбин также активирует FXI, FVIII и FV, связываясь с рецепторами GPIb на поверхности тромбоцитов и тем самым запуская фазу амплификации. FXIa усиливает превращение FIX в FIXa как основного компонента теназного комплекса. Тромбин взаимодействует с PAR-1 на эндотелиальных клетках, активируя сигнальные пути воспаления, которые приводят к высвобождению фактора фон Виллебранда (vWF), ангиопоэтина-2 и P-селектина, тем самым усиливая воспалительную реакцию и вызывая образование микротромбов.³⁵ На этапе распространения FVIIIa и FIXa образуют внутренний теназный комплекс, генерируя значительное количество FXa. FXa и FVa образует протромбиназный комплекс, который преобразует протромбин в тромбин в больших количествах.³⁶ Тромбин также преобразует фибриноген в фибрин, связывает тромбоциты через рецептор GPIIb/IIIa, создавая стабильный сгусток. Тромбоциты обеспечивают реакционную платформу для выработки большого количества тромбина, который, в свою очередь, привлекает и активирует больше тромбоцитов, поэтому активация тромбоцитов тромбином является важным этапом коагуляции.

Прекращение коагуляции регулируется физиологическими антикоагулянтными механизмами, включая антитромбин (АТ), активированный протеин С (АРС) и TFPI. Фибрин в кровеносных сосудах запускает опосредованный плазмином фибринолиз. Фибринолитическая система, которая играет ключевую роль в этом процессе, в основном состоит из плазмина, активаторов плазминогена (РА) и ингибиторов активаторов плазминогена (РАI).³⁷

В совокупности теория каскадного тромбообразования и клеточная теория дают более полное представление о сложных процессах, связанных с ДВС-



синдромом. Теория каскадного тромбообразования обеспечивает базовую основу для последовательности событий, связанных с коагуляцией, а клеточная теория дополняет ее, учитывая клеточные взаимодействия и регуляторные механизмы, которые имеют решающее значение для поддержания гемостаза и предотвращения патологического тромбоза. В конечном счете ДВС-синдром представляет собой протромботическое состояние, характеризующееся активацией тромбоцитов под действием тромбина, усилением коагуляции и образованием фибриновых сгустков. Однако по мере прогрессирования ДВС-синдрома потребление факторов свертывания крови и тромбоцитов приводит к гипокоагуляции, что, в свою очередь, повышает склонность к кровотечениям.

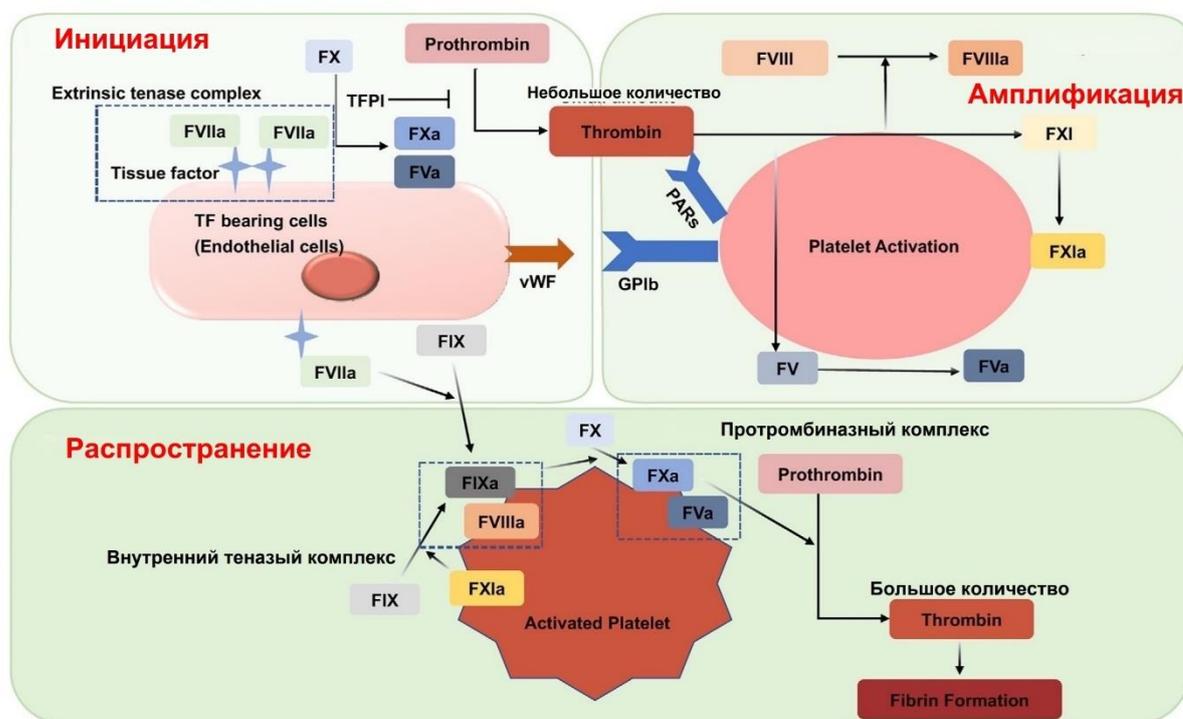


Рисунок 1. Клеточная модель коагуляции. Клеточная модель ДВС подчеркивает роль клеточных взаимодействий в коагуляции. Инициация происходит на клетках, несущих ТФ, через внешний путь, что приводит к образованию тромбина. Этот тромбин активирует больше факторов коагуляции и тромбоцитов, усиливая ответ. Фаза распространения, в основном на поверхности тромбоцитов, генерирует большой выброс тромбина, необходимый для образования фибринового сгустка, ключевого этапа в процессе коагуляции.

3.2 Фенотипы ДВС-синдрома

Суть патофизиологии ДВС-синдрома заключается в нарушении равновесия между прокоагулянтными и антикоагулянтными силами. Этот дисбаланс приводит к неравномерному потреблению различных компонентов, которое трудно предсказать и которое колеблется на протяжении всего заболевания, в



конечном итоге влияя на доминирующий клинический фенотип. ДВС-синдром классифицируется на тромботический и фибринолитический фенотипы в зависимости от степени тромбоза и кровотечения, при этом каждый фенотип характеризуется тромбозом и кровотечением соответственно³⁸ (рис. 2).

Тромботический ДВС-синдром характеризуется активацией свертывания крови, недостаточной антикоагуляцией, повреждением эндотелия и ингибированием фибринолиза с помощью PAI-1. Эти факторы приводят к образованию микрососудистых фибриновых тромбов и последующей дисфункции органов. Кроме того, избыточная выработка тромбина приводит к истощению запасов тромбоцитов и факторов свертывания крови, что приводит к состоянию, известному как коагулопатия потребления. Об этом свидетельствует медленное просачивание крови, часто в области слизистых оболочек, в местах прокола кровеносных сосудов и в местах травм или хирургического вмешательства.³⁷ Важно понимать, что тромботическая форма ДВС-синдрома также связана с определенным геморрагическим синдромом потребления.



Рисунок 2. Течение ДВС: дисбаланс свертывающей системы, антикоагулянтной активности и системы фибринолиза. Два фенотипа ДВС: тромботический и фибринолитический. Тромботический фенотип включает активацию коагуляции, недостаточную антикоагуляцию и гипофибринолиз, что указывает на склонность к образованию тромбов. Напротив, фибринолитический фенотип характеризуется гиперфибринолизом, что предполагает повышенный риск кровотечения из-за чрезмерного распада тромба.



ДВС-синдром с фибринолитическим фенотипом характеризуется чрезмерной выработкой тромбина и системным патологическим гиперфибринолизом, вызванным основным заболеванием, что приводит к сильным кровотечениям в результате чрезмерной выработки плазмина.³⁹ При ДВС-синдроме, вызванном сепсисом, типичным патологическим сценарием является чрезмерное свертывание крови, сопровождающееся подавлением фибринолиза, что приводит к тромботическим повреждениям органов. Напротив, ДВС-синдром, вызванный травмой, характеризуется сильным потреблением факторов свертывания крови в сочетании с внезапным гиперфибринолизом.⁴⁰

Крайне важно понимать молекулярные механизмы, связывающие физиологические процессы при ДВС-синдроме, поскольку эти знания необходимы для разработки эффективных диагностических и терапевтических стратегий.

4 МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ

4.1 Инициирование нарушений свертывающей системы крови

4.1.1 Повышенная активность тканевого фактора (TF)

Комплекс TF–FVIIa является основным инициатором активации коагуляции. TF, служащий высокоаффинным рецептором и кофактором фактора FVII/VIIa, повсеместно экспрессируется на различных типах клеток, включая моноциты, эндотелиальные клетки, тромбоциты, лимфоциты и раковые клетки.⁴¹⁻⁴³ Во время острого воспаления или сепсиса рецепторы распознавания образов (PRR) связываются как с молекулярными паттернами, ассоциированными с патогеном (PAMPs), так и с молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs), индуцируя экспрессию TF преимущественно на моноцитах и иницируя прокоагулянтные реакции.^{44, 45} Активированные моноциты также высвобождают внеклеточные везикулы, экспрессирующие на своей поверхности TF и фосфатидилсерин, активирующие внутренние и внешние пути свертывания.⁴⁶ Эти микровезикулы, богатые TF, могут прикрепляться к активированным тромбоцитам, нейтрофилам и эндотелиальным клеткам. Воспалительная



реакция, вызванная PAMP, также индуцирует экспрессию TF в эндотелиальных клетках, что еще больше способствует каскаду коагуляции.^{47,48} Активированные эндотелиальные клетки сосудов, тромбоциты и внеклеточные везикулы усиливают реакцию TF, ускоряя прокоагулянтное состояние.⁴⁹ Внутриклеточные иммунные сенсоры, такие как DAMP-индуцированные инфламмосомы, также стимулируют высвобождение TF посредством пироптоза.⁵⁰ Помимо инициации коагуляции, TF также играет важную роль в воспалении, выступая связующим звеном между воспалительными и коагуляционными процессами. TF обладает сигнальной активностью, которая способствует развитию ряда воспалительных реакций. Эта передача сигналов происходит через PAR в сочетании с другими факторами свертывания крови, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов и изменению фенотипа эндотелия.⁵¹ Недавнее исследование показало, что TF связывается с рецептором интерферона-альфа 1 и блокирует его передачу сигналов, предотвращая спонтанное стерильное воспаление и поддерживая иммунный гомеостаз.⁵² В моделях сепсиса на животных генетическое удаление фактора фон Виллебранда или его ингибирование с помощью нейтрализующих антител может предотвратить инициацию коагуляции и снизить уровень смертности.^{53, 54} Однако из-за важной физиологической роли фактора фон Виллебранда при сепсисе клинические исследования системных ингибиторов фактора фон Виллебранда затруднены. В контексте рака TF повышает склонность опухолей к тромбообразованию и способствует взаимодействию между тромбоцитами и раковыми клетками, играя важнейшую роль в распространении опухоли по кровотоку.⁵⁴ Везикулы TF, образующиеся при раке, играют ключевую роль в процессе коагуляции. Эти везикулы активируют внешний каскад коагуляции, что приводит к отложению фибрина и образованию тромбов. Везикулы TF, образующиеся при раке, играют важную роль в активации внешнего каскада коагуляции, что приводит к отложению фибрина и образованию тромбов.⁵⁵ Кроме того, везикулы TF, выделяемые нераковыми клетками и циркулирующими опухолевыми клетками, способствуют коагуляции. Растворимый TF, в котором отсутствуют трансмембранные и цитоплазматические домены, также может быть связан с внеклеточными



везикулами на поверхности раковых клеток, потенциально усиливая прокоагулянтную активность. Подавление TF в опухолях может эффективно сдерживать метастазирование и снижать гиперкоагуляцию, ассоциированную с раком, на моделях мышей.⁵⁶

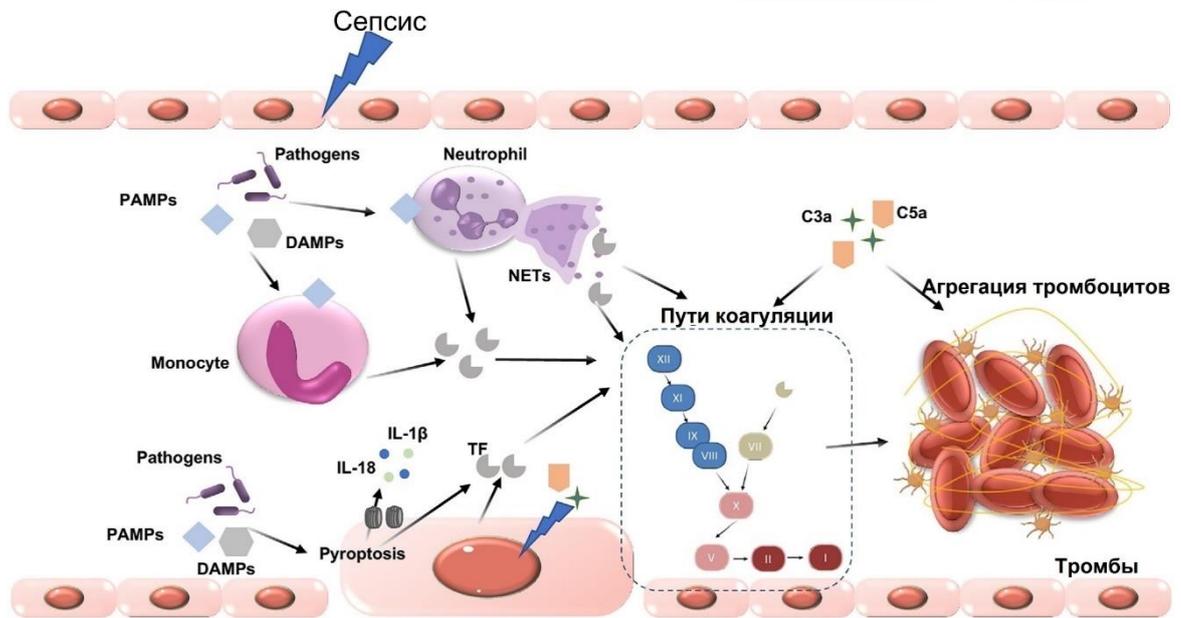


Рисунок 3. Перекрестные помехи между воспалением и ДВС-синдромом. Схематическое изображение взаимодействия между травмой, патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP), паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP), иммунным ответом и путями коагуляции, ведущими к образованию тромба. Травма и патогены запускают активацию нейтрофилов, что приводит к высвобождению NET и активации моноцитов. Активированные моноциты экспрессируют TF, еще больше усиливая каскад коагуляции. Внутриклеточные иммунные сенсоры, такие как DAMP-индуцированные инфламмосомы, также стимулируют высвобождение TF через пироптоз. Компоненты комплемента C3a и C5a также способствуют агрегации тромбоцитов, что вместе с каскадом коагуляции приводит к образованию тромба.

4.1.2 Тромбоциты

Активация и агрегация тромбоцитов играют ключевую роль в образовании тромбов при ДВС-синдроме. Тромбоциты первыми реагируют на повреждение кровеносных сосудов, и основные причины ДВС-синдрома, такие как повреждение эндотелия, контакт с патогеном или воспалительные факторы, запускают агрегацию тромбоцитов.⁵⁷ Внеклеточная ДНК и гистоны, бактериальные липополисахариды (ЛПС) и внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET) при сепсисе могут напрямую активировать тромбоциты. Активация каскада коагуляции фактором фон Виллебранда и последующая выработка тромбина способствуют не только образованию фибрина, но и сильной активации тромбоцитов. После активации тромбоциты предоставляют больше участков связывания с более высокой аффинностью для активированных факторов свертывания.⁵⁸ Активированные тромбоциты



могут дополнительно стимулировать экспрессию фактора фон Виллебранда моноцитами и образование фибрина, экспрессируя Р-селектин и способствуя адгезии тромбоцитов к лейкоцитам и сосудистой стенке. Кроме того, большое количество фактора фон Виллебранда, высвобождаемого из-за повреждения эндотелия, вызванного воспалением, способствует усилению взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосудов при ДВС-синдроме. Фактор фон Виллебранда, фактор острой фазы, который повышается и высвобождается во время системного воспаления, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов в микроциркуляции.⁵⁹ У пациентов с ДВС-синдромом наблюдается более высокая активация тромбоцитов, чем у пациентов без ДВС-синдрома.⁶⁰ Хотя количество тромбоцитов считается критерием для диагностики ДВС-синдрома, исследование функции тромбоцитов также важно для выявления пациентов с высоким риском развития ДВС-синдрома.

4.2 Перекрестные пути между воспалением и ДВС-синдромом

Взаимосвязь между воспалительной реакцией и ДВС-синдромом сложна и включает в себя множество молекулярных механизмов (рис. 3). Когда иммунная система сталкивается с раздражителями, такими как инфекции или травмы, она запускает каскад реакций, активирующих пути коагуляции. Моноциты и макрофаги, оснащенные патоген распознающими рецепторами, такими как Toll-подобные рецепторы, Fcγ-рецепторы и рецепторы, сопряженные с G-белком, распознают PAMP. Этот процесс распознавания приводит к объединению иммунного ответа и путей свертывания. Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерлейкин-1β (IL-1β) и IL-6, могут действовать как прокоагулянты, хотя точные механизмы их действия до конца не изучены.⁶¹ Например, воздействие TNF-α на цельную кровь приводит к агрегации и активации тромбоцитов. Однако TNF-α также может снижать активацию тромбоцитов, подавляя образование тромбов за счет выработки NO.^{62, 63} Предполагается, что IL-6 потенциально может играть роль в активации свертывания крови, вызывая TF, запускаемый эндотоксинами. Однако, по-видимому, IL-6 не способствует активации свертывания крови, вызванной липополисахаридами у людей.⁶⁴ В сложной



среде организма взаимодействие между воспалительными цитокинами и другими молекулами может вызывать различные эффекты коагуляции.

4.2.1 DAMP и ДВС

Появляется все больше доказательств того, что DAMP, такие как NET, внеклеточная ДНК, белок высокоподвижной группы 1 (HMGB1), белки S100 и циркулирующие гистоны, играют ключевую роль в развитии ДВС-синдрома.⁶⁵ DAMP могут напрямую влиять на процесс коагуляции. NET способствуют образованию тромбов, предоставляя поверхность для взаимодействия клеток крови и прокоагулянтных факторов, тем самым ускоряя выработку тромбина и свертывание фибрина. Взаимодействие между NET и тромбоцитами является взаимным: тромбоциты могут активировать нейтрофилы, а компоненты NET, в свою очередь, активируют тромбоциты. При образовании тромба тромбоциты присоединяются к NET посредством взаимодействия с отложениями C3b и гистонами, которые служат каркасом для образования тромба. NET также могут переносить фактор фон Виллебранда, полученный из нейтрофилов, во внеклеточное пространство и активировать фактор XII, усиливая образование тромбина как по внутреннему, так и по внешнему пути коагуляции. Кроме того, NET, состоящие из ДНК, гистонов и гранулированных белков, высвобождаемых активированными нейтрофилами, могут вызывать воспалительные реакции и приводить к микрососудистому тромбозу и ишемии тканей.⁶⁶

HMGB1, негистоновый ядерный белок, играет важную роль в коагуляции, в частности в активации тромбоцитов. Во время экспериментальной травмы/геморрагического шока при наличии тромбоцитов с дефицитом HMGB1 длительность кровотечения увеличивается, а агрегация тромбоцитов, образование тромбов, воспаление и повреждение органов снижаются.

⁶⁷ HMGB1 также способен активировать процесс NET-окисления и запускать экспрессию TF в моноцитах.⁶⁸ При сепсисе уровень HMGB1 в крови коррелирует со шкалой ДВС и оценкой последовательной органной недостаточности, которые имеют решающее значение для мониторинга тяжести сепсиса в отделении интенсивной терапии.⁶⁹



S100A9, представитель семейства S100, образует кальпротектин с S100A8. Этот гетеродимер регулирует функцию миелоидных клеток и модулирует внутриклеточную передачу сигналов кальция, повышая тромбогенность тромбоцитов за счет высвобождения фосфатидилсерина и микрочастиц.⁷⁰ Активированные нейтрофилы передают кальпротектин тромбоцитам, что повышает их адгезивность и агрегацию.⁷¹ Недавнее исследование показало, что S100A8/S100A9, взаимодействуя с рецептором GPIIb на тромбоцитах, индуцирует экспрессию P-селектина, активирует GPIIb/IIIa и способствует высвобождению микровезикул из тромбоцитов для образования прокоагулянтных тромбоцитов.⁷² Недавнее исследование показало, что S100A8/S100A9, взаимодействуя с рецептором GPIIb на тромбоцитах, индуцирует экспрессию P-селектина, активирует GPIIb/IIIa и способствует высвобождению микровезикул из тромбоцитов для образования прокоагулянтных тромбоцитов. Связывание кальпротектина с гликопротеином Ib на тромбоцитах может усиливать агрегацию, опосредованную фактором фон Виллебранда, что подчеркивает его роль в коагуляции.

4.2.2 Пироптоз и ДВС-синдром

Пироптоз, воспалительная форма гибели клеток, характеризуется высвобождением медиаторов воспаления при гибели клеток, что запускает воспалительную реакцию. Этот процесс является важнейшим компонентом врожденной иммунной системы и в значительной степени способствует активации свертывания крови.⁴⁶ Когда каспаза-11 обнаруживает внутриклеточный бактериальный липополисахарид, она расщепляет газдерин D (GSDMD) на фрагменты, которые образуют нанопоры в клеточной мембране, что приводит к пироптозу. Образование пор GSDMD запускает системную коагуляционную реакцию; приток кальция через эти поры активирует трансмембранный белок 16F (TMEM16F), скимблазу, которая способствует обнажению фосфатидилсерина на поверхности клетки.⁷³ Это обнажение значительно повышает прокоагулянтную активность фактора фон Виллебранда, тем самым активируя каскады коагуляции.⁵⁰



4.2.3 Система комплемента и ДВС

Система комплемента тесно связана с путями коагуляции, усиливая как воспалительные, так и тромботические реакции. Такие компоненты, как С3а и С5а, образующиеся при активации комплемента, могут стимулировать образование протромбиназы, что приводит к образованию тромбина.^{74, 75} Кроме того, активация комплемента повышает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, способствуя прикреплению и активации лейкоцитов, что еще больше способствует прокоагуляционному состоянию.⁷⁶ Продукты активации комплемента также взаимодействуют с тромбоцитами, усиливая их активацию и агрегацию и тем самым участвуя в образовании тромбов.

Термин «иммунотромбоз» описывает внутрисосудистый иммунный ответ, который запускает выработку тромбина и образование микротромбов.⁷⁷ Изначально иммунотромбоз создает внутрисосудистую структуру, которая помогает распознавать и уничтожать патогены, улучшая целостность эндотелия.⁷⁸ Однако неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать повреждение тканей и способствовать дисфункции органов. Взаимодействие этих элементов с системой свертывания крови может привести к гиперкоагуляционному состоянию, усугубляющему клинические проявления ДВС-синдрома.⁷⁹ В результате PAMP, DAMP, NET, активированные иммунные клетки, эндотелиальные клетки и поврежденные клетки организма способствуют развитию протромботических и провоспалительных реакций и коагулопатий. Следовательно, в нормальных тканях человека должно быть множество регуляторных механизмов, контролирующих этот центральный аспект коагуляционной реакции.

4.3 Усиление коагулянтной активности

Во время прокоагулянтного состояния при ДВС-синдроме естественные антикоагулянтные механизмы подавляются.⁸⁰ Эндотелиальная дисфункция, потребление и нарушения синтеза в печени приводят к снижению уровня АТ, тромбомодулина, протеина С (РС), протеина S (PS) и TFPI. Снижение уровня антикоагулянтных факторов, в свою очередь, усугубляет антикоагулянтную



активность. Восстановление функции антикоагулянтных молекул является перспективным методом лечения ДВС-синдрома.

4.3.1 Антитромбин

АТ является основным эндогенным ингибитором коагуляции, гликопротеином плазмы с молекулярной массой 58 кДа, синтезируемым печенью и эндотелиальными клетками, и относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз.⁸¹ АТ ингибирует факторы IIa, Xa и IXa, а также оказывает слабое ингибирующее действие на факторы XIa и VIIa. Он может подавлять агрегацию и прикрепление тромбоцитов и обладает противовоспалительными свойствами, снижая выработку цитокинов нейтрофилами и эндотелием, предотвращая движение и адгезию нейтрофилов и уменьшая взаимодействие между нейтрофилами и эндотелием.⁸² Приобретенный дефицит АТ часто встречается при ДВС-синдроме, вызванном продолжающейся выработкой тромбина, разрушением ферментами, высвобождаемыми из нейтрофилов, потерей из кровотока из-за капиллярной утечки и нарушением синтеза из-за печеночной недостаточности.⁸³ При ДВС-синдроме, вызванном сепсисом, снижение уровня АТ было связано с неблагоприятным прогнозом.⁸⁴ АТ необходим для эффективной антикоагуляции с помощью гепарина или низкомолекулярного гепарина (НМГ), и недостаточный уровень АТ у пациентов с сепсисом может снижать эффективность гепарина.⁸⁵ У пациентов с травмами дефицит АТ связан с более тяжелыми травмами, кровотечениями, смертностью и меньшим количеством дней без искусственной вентиляции легких, что указывает на его потенциал в оценке рисков.⁸⁶ Это подчеркивает важность мониторинга и контроля уровня АТ для разработки эффективных стратегий лечения.

4.3.2 Тромбомодулин

Тромбомодулин — это ключевой гликопротеин на поверхности эндотелиальных клеток, который играет важную роль в регуляции системы свертывания крови.⁸⁷ Он образует комплекс с тромбином, тем самым подавляя прокоагулянтную активность тромбина и способствуя активации протромбина, важного естественного антикоагулянта.⁸⁸ Комплекс



тромбомодулин-тромбин ускоряет превращение протромбина в его активированную форму, APC, которая обладает антикоагулянтными, противовоспалительными и профибринолитическими свойствами.⁸⁹ При таких состояниях, как сепсис и системное воспаление, экспрессия тромбомодулина в эндотелиальных клетках снижается, а его функциональность нарушается.

4.3.3 Активированный протеин C

APC и PS являются важными антикоагулянтными молекулами. PC — это гликопротеин с двойной цепью, синтезируемый мегакариоцитами печени и эндотелиальными клетками, и зависящий от витамина K фактор.⁹⁰ PC может связываться с эндотелиальным рецептором PC на эндотелиальных клетках, в то время как тромбин также связывается с рецептором тромбина.⁸⁷ PC образует комплекс 1:1 с тромбином, что приводит к расщеплению и активации PC в APC. На фосфолипидных поверхностях APC ингибирует путь коагуляции, специфически расщепляя пептидные связи факторов VIIIa и Va с помощью своего кофактора PS, достигая антикоагулянтного эффекта. Основная функция PS — выступать в качестве кофактора для PC, усиливая его инактивирующее действие.⁹¹ PC также может приводить к снижению уровня PAI-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), способствуя фибринолизу.⁹² Существенное снижение активности системы PC может серьезно нарушить правильную регуляцию активированного свертывания крови. Помимо антикоагулянтных функций, APC также может оказывать противовоспалительное действие и повышать функцию эндотелиального барьера.⁹³⁻⁹⁵ Клинические испытания, такие как PROWESS, продемонстрировали эффективность APC при лечении сепсиса за счет его антикоагулянтных и противовоспалительных свойств, хотя со временем его применение было усовершенствовано для лечения конкретных групп пациентов на основе текущих исследований и клинического опыта.^{96,97}

4.3.4 Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)

TFPI — это ингибитор сериновых протеаз плазмы, синтезируемый эндотелиальными клетками и являющийся важным антикоагулянтом.⁹⁸ TFPI в



первую очередь препятствует образованию комплекса TF–VIIa, предотвращая его активность и тем самым блокируя инициацию внешнего пути коагуляции. Кроме того, TFPI может связываться с фактором Ха, образуя комплекс Ха, который затем соединяется с комплексом TF–VIIa, образуя четвертичный комплекс, оказывающий антикоагулянтное действие. Введение рекомбинантного ингибитора пути тканевого фактора (rTFPI) препятствует образованию тромбов и накоплению фибрина, снижает смертность от септического шока и предотвращает развитие ДВС-синдрома.⁹⁹ Исследования выявили высокий уровень TFPI у пациентов с ДВС-синдромом, вызванным сепсисом, который совпадает с высоким уровнем тканевого фактора, что указывает на недостаточную выработку TFPI для противодействия процессу коагуляции, запускаемому тканевым фактором.

4.4 Измененная фибринолитическая система

Фибринолитическая система играет важнейшую роль в патогенезе ДВС-синдрома, представляя собой непрерывный физиологический механизм растворения фибриновых сгустков. Эта система поддерживает равновесие между достижением гемостаза после повреждения сосудов и обеспечением непрерывного кровотока в жизненно важных органах. Плазминоген, зимоген, синтезируемый печенью, циркулирует в плазме и при активации тканевым активатором плазминогена (tPA) или активатором плазминогена урокиназного типа (uPA) превращается в плазмин. Плазмин разрушает структуру фибриновой сетки, тем самым растворяя ромбы и образуя растворимые продукты распада фибрина (FDP).¹⁰⁰

Фибринолитическая система, регулирующая образование тромбов, также контролируется различными ингибиторами. PAI-1, синтезируемый эндотелием и мегакариоцитами и накапливающийся в тромбоцитах, регулирует фибринолиз, подавляя активность tPA и uPA. α 2-Антиплазмин предотвращает чрезмерный фибринолиз, напрямую подавляя активность плазмينا.¹⁰¹ TAFI, синтезируемый в печени и активируемый тромбином и тромбомодулином, расщепляет остатки лизина в фибрине, подавляя образование плазмина и деградацию фибрина.¹⁰²



После серьезной травмы происходят изменения в коагуляционной и фибринолитической системах. Эндотелиальные клетки высвобождают tPA для инициирования фибринолиза, в то время как уровень PAI-1 остается неизменным. Дисбаланс tPA и PAI-1 индуцирует гипербринолитический фенотип у пациентов с травмой в первые часы. Эта фаза усиленного фибринолиза непродолжительна и обычно заканчивается через несколько часов после секреции PAI-1 эндотелиальными клетками и, в некоторых случаях, тромбоцитами. Этот быстрый переход называется “фибринолитическим отключением”.¹⁰³ При сепсисе фибринолиз характеризуется повышенной коагуляцией и выработкой фибрина, измененной структурой сгустка, который менее склонен к лизису, и сниженным фибринолизом из-за повышенного уровня PAI-1, приводящего к микротромбам и органной недостаточности.¹⁰⁴ PAI-1 связан с частотой ДВС-синдрома и может быть прогностическим показателем сепсиса.^{105, 106} При остром промиелоцитарном лейкозе (APL) сниженная экспрессия PAI-1 способствует гипербринолитическому состоянию.^{107, 108} Многочисленные опухоли могут проявлять факторы, активирующие плазминоген, такие как uPA и tPA, что потенциально приводит к гиперфибринолизу.¹⁰⁹ Напротив, некоторые виды рака вырабатывают PAI-1, который препятствует фибринолизу.⁴⁸

В заключение следует отметить, что фибринолиз может быть снижен (гипофибринолиз) или повышен (гиперфибринолиз) в зависимости от патофизиологических особенностей основного заболевания. Лечение должно быть направлено на восстановление нарушенного фибринолиза.

4.5 Эндотелиальные клетки — на протяжении всего процесса свертывания крови

Эндотелиальные клетки играют ключевую роль в процессах коагуляции и фибринолиза.¹¹⁰ Являясь основными продуцентами и хранилищами фактора фон Виллебранда, они способствуют адгезии тромбоцитов в местах повреждения сосудов, взаимодействуя с рецептором гликопротеина Ib на тромбоцитах. Однако во время прокоагулянтной фазы ДВС-синдрома эндотелиальные клетки повреждаются или активируются. Это повреждение



приводит к потере гликокаликса и поверхностных белков, тем самым снижая антикоагулянтную активность.¹¹¹ Активированный эндотелий высвобождает фактор фон Виллебранда, который способствует коагуляции, и снижает уровень тромбомодулина, тем самым уменьшая активацию ПК. На поверхности эндотелия также присутствует TFPI, и снижение его уровня может усилить выработку тромбина. Повреждение сосудов может привести к снижению уровня TFPI в эндотелии, что наблюдается у пациентов с тромботической микроангиопатией (ТМА) со сниженным уровнем TFPI. Дисбаланс TF и тромбомодулина в эндотелиальных клетках может усилить образование тромбина, превращая фибриноген в фибрин и активируя тромбоциты. Эндотелиальные клетки также вырабатывают tPA и uPA, регулируя фибринолиз с помощью PAI-1. Нарушение целостности эндотелия может снизить фибринолиз и выведение фибрина. Повышенный уровень PAI-1 связан с более высоким риском тромбоза. Повреждение эндотелия приводит к снижению фибринолитической активности и повышению уровня PAI-1, создавая антифибринолитическую среду.¹¹² Кроме того, различные молекулы адгезии, экспрессируемые на поверхности эндотелия, регулируют связывание и активацию лейкоцитов со стенкой сосуда, запуская высвобождение множества цитокинов, которые могут дополнительно активировать коагуляцию и подавлять эндогенный фибринолиз.

5 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДВС-СИНДРОМА

У пациентов с ДВС-синдромом могут наблюдаться кровотечения и тромбозы, как по отдельности, так и одновременно, в зависимости от фазы ДВС-синдрома, в которой они находятся. Системная активация системы свертывания крови при ДВС-синдроме может привести к коагулопатии потребления, которая проявляется в виде кровотечений в различных местах. К ним относятся кожные кровотечения, энцефалопатия, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дыхательных путей, кровотечения из мочеполовых путей и кровотечения из операционных ран. Эти кровотечения могут привести к стойкой гипотензии, шоку и дисфункции органов. Тромбоз при ДВС-синдроме может быть менее заметным и часто протекать бессимптомно. Например, тромбоз легочных сосудов может ухудшить



газообмен и повредить альвеолярно-капиллярный барьер, что приводит к гипоксемии и острому респираторному дистресс-синдрому. Микротромбы в клубочках и почечных канальцах также могут ухудшить перфузию, что приводит к острому повреждению почек. Определить, вызвана ли недостаточность органа основным заболеванием или образованием микрососудистых тромбов, может быть сложно, что затрудняет диагностику и потенциально приводит к задержкам.

Клинические проявления ДВС-синдрома связаны с различными причинами его возникновения. Сепсис, являющийся основной причиной ДВС-синдрома, часто проявляется в виде тромботического типа ДВС-синдрома с дисфункцией органов. В отличие от этого, ДВС-синдром, связанный с травмой, характеризуется ранним фибринолитическим фенотипом с последующей тромботической реакцией. Это различие подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и индивидуальных стратегий лечения в разных группах пациентов.

6 ДИАГНОСТИКА

Учитывая разнообразие патогенных факторов и сложных механизмов, участвующих в ДВС-синдроме, окончательный диагноз ДВС-синдрома не может быть поставлен на основании одного клинического теста или показателя. В современных алгоритмах диагностики ДВС-синдрома в основном используется комбинация традиционных показателей коагуляции для удобства применения и быстрого выявления ДВС-синдрома (таблица 2). Основные системы оценки ДВС-синдрома, которые постоянно обновляются, были разработаны ISTH, JAAM, JMH LW (Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии) и JSTH (Японское общество тромбоза и гемостаза).^{113, 114} В Китае Группа по тромбозам и гемостазу отделения гематологии Китайской медицинской ассоциации разработала китайскую систему оценки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови на основе многоцентровых ретроспективных и проспективных исследований с участием большого количества пациентов.¹¹⁵ ISTH впервые определила явный ДВС-синдром в 2001 году с критериями, которые включают тромбоцитопению, значительное удлинение



протромбинового времени (РТ), увеличение уровня фибрин-ассоциированных маркеров от умеренного до высокого, и сниженный уровень фибриногена. Эти маркеры указывают на серьезную, широко распространенную активацию системы свертывания крови, приводящую как к образованию, так и к распаду тромба.¹¹⁶ Система оценки явного ДВС-синдрома широко применяется и обладает достаточной точностью для диагностики ДВС-синдрома у пациентов отделения интенсивной терапии.⁶ Однако основным недостатком этой системы оценки является то, что к моменту выявления явного ДВС-синдрома состояние может уже прогрессировать до такой степени, что реакция на лечение будет недостаточной. Таким образом, выявление неявного ДВС-синдрома и ранних стадий ДВС-синдрома остается серьезной проблемой и критически важной областью для улучшения диагностики и лечения ДВС-синдрома.

Таблица 2. Диагностические критерии ДВС.

Показатель	Баллы	ISTH/явный	JAAM	SIC
Тромбоциты (10 ⁹ /L)	0	>100	>120	>150
	1	<100	>80 и <120	<150
	2	<50		<100
	3		<80	
ПВ(s)	0	<3	<1.2 (ПВ отношение))	
	1	>3, <6	>1,2	>1.2, < 1,4
	2	>6		МНО > 1,4
ПДФ (мг/л)	0	< 1	< 10	
	1		10 < ПДФ < 25	
	2	от 1 до 5		
	3	> 5	>25	
Фг (г/л)	0	>1.0	>3,5	
	1	<1.0	<3,5	
ССВР критерии	0-2		0	
	>3		1	
Органная дисфункция	1			SOFA = 1
	2			SOFA > 2
Баллы ДВС		ДВС > 5	ДВС > 5	ДВС >4



Первоначальная система оценки ISTH для неявной формы ДВС-синдрома включает кинетический компонент, который сравнивает результаты двух последовательных измерений. Ухудшение показателей повышает балл, а улучшение — понижает. Этот метод повышает чувствительность параметров, но требует ежедневных измерений, что может быть непрактично во всех клинических условиях. Кроме того, исследования еще не доказали, что оценка неявной формы ДВС-синдрома позволяет надежно различать неявную и явную формы.

В свете этих ограничений, особенно в отношении раннего выявления и специфических условий, таких как сепсис, ISTH в 2017 году ввела критерии коагулопатии, вызванной сепсисом (SIC). Эти критерии были разработаны для устранения недостатков существующих критериев и обеспечения более точного инструмента для раннего выявления ДВС-синдрома у пациентов с сепсисом.¹¹⁷ SIC включает оценку SOFA (последовательная оценка органной недостаточности) более 2 баллов, количество тромбоцитов и PT, поэтому его легко рассчитать клинически. Суммарный балл помогает определить степень нарушения свертываемости крови и подобрать подходящее клиническое лечение. Критерии SIC все чаще применяются в клинической практике. Исследования показали, что SIC связан с более высоким уровнем заболеваемости и смертности и может рассматриваться как ранний предупреждающий сигнал о надвигающемся повреждении, связанном с сепсисом.^{9, 118, 119} В совместном заявлении Европейского общества кардиологов и ISTH о противотромботической терапии при тяжелых инфекциях SIC упоминается как диагностический критерий коагулопатии, и рекомендуется проводить терапию на основе SIC.¹²⁰ Показатель SIC может использоваться для выявления пациентов с высоким риском развития ДВС-синдрома на ранних стадиях.

Критерии JAAM также были разработаны для того, чтобы обеспечить практичный и применимый в клинической практике подход к диагностике неявной формы ДВС-синдрома, особенно у пациентов с острыми состояниями, такими как сепсис.⁷ Они включают в себя снижение уровня антитромбина, протеина С и повышение уровня комплексов «тромбин-АТ» (ТАТ). Однако молекулярные маркеры, используемые для диагностики



неявной формы ДВС-синдрома, не получили широкого распространения из-за своей сложности и дороговизны. Критерии ДВС-синдрома JAAM устарели, особенно после обновления определения сепсиса до уровня Sepsis-3. В связи с этим шкала JAAM DIC была недавно изменена в соответствии с новым определением сепсиса, критериями JAAM-2 DIC, заменившими критерий синдрома системной воспалительной реакции (SIRS).¹²¹ Соответствие этого набора критериев рекомендациям по SIC, предложенным ISTH, еще предстоит подтвердить.

6.1 Потенциальные диагностические маркеры

Современные алгоритмы оценки ДВС-синдрома позволяют проводить простую и быструю его диагностику. Когда ДВС-синдром становится очевидным, он может перейти в необратимую стадию, и тогда будет слишком поздно для эффективного лечения. Были предприняты попытки выявить ДВС-синдром на ранних стадиях (скрытых, компенсаторных) до того, как он перейдет в необратимую фазу. Тромботический и фибринолитический фенотипы имеют различные молекулярные процессы. Диагностика ДВС-синдрома в сочетании с молекулярными маркерами может быть более чувствительной для мониторинга состояния коагуляции/фибринолиза. Биомаркеры, указывающие на образование тромбина (такие как ТАТ, протромбиновый фрагмент 1 + 2, анализ тромбоэластограммы *ex vivo*),^{122, 123} активность фибринолиза (плазминоген, комплекс плазминоген-антиплазмин, tPA, α 2-антиплазмин, PAI-1, TAFI, анализы образования и лизиса фибрина), используются для оценки фенотипа ДВС-синдрома, а также его тяжести и прогрессирования.^{124, 125} Использование новых моделей, включающих эти маркеры, обеспечивает более специфичное и адекватное лечение ДВС-синдрома. могло бы стать возможным. Кроме того, ДВС-синдром — это сложный процесс, в котором участвуют тромбоциты, факторы свертывания крови, эндотелий и иммунная система. Оценка DAMP, таких как HMGB1, нетоз, нуклеосомы, внеклеточные гистоны и внеклеточная ДНК, в сочетании с другими показателями может дать дополнительную информацию для диагностики ДВС-синдрома, связанного с сепсисом.¹²⁶ Также изучается анализ функций тромбоцитов, таких как



растворимый Р-селектин, бета-тромбоглобулин, растворимый гликопротеин, тест на агрегацию тромбоцитов, индекс адгезии тромбоцитов.⁶⁰ Прокоагулянтные микрочастицы, образующиеся из тромбоцитов, играют важную роль в ДВС-синдроме, и эти микрочастицы, образующиеся из тромбоцитов, могут стать новым биомаркером ДВС-синдрома. Недавно было показано, что микротромбы, которые считаются амилоидно-фибриновыми (фибриноновыми) агрегатами, связаны с различными состояниями, в том числе с сепсисом и инфекцией SARS-CoV-2. Исследования показывают, что микротромбы у пациентов в критическом состоянии коррелируют с диагнозом «сепсис» и могут предсказывать связанную с сепсисом коагулопатию и неблагоприятные клинические исходы.¹²⁷ Диагностическая и прогностическая ценность этих биомаркеров еще предстоит установить в ходе масштабных исследований. По мере развития вышеупомянутых исследований понимание детальных патофизиологических различий между основными заболеваниями продолжает углубляться, и диагностические критерии ДВС-синдрома, характерные для конкретных заболеваний, очень важны для дальнейшего развития.

6.2 Тесты Point of Care

В то время как критерии JAAM DIC и SIC эффективны для выявления тромботического ДВС-синдрома, они менее подходят для выявления ранних кровотечений или ДВС-синдрома с повышенным фибринолизом, который часто встречается при травмах и неотложных состояниях в акушерстве. Помимо традиционных показателей коагуляции, предпринимаются постоянные попытки быстро выявить ДВС-синдром на ранней стадии, чтобы предотвратить его прогрессирование до тяжелого и потенциально необратимого состояния.¹²⁶ Вязко-эластичные тесты, такие как тромбоэластография (ТЭГ) или ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), представляют собой альтернативный лабораторный подход к быстрой диагностике и прогнозированию ДВС-синдрома.¹²⁸ Традиционные тесты на коагуляцию требуют до 40–60 минут для получения результатов, в то время как вязко-эластичные тесты позволяют получать данные в режиме реального времени, что помогает быстро выявить пациентов с высоким риском тяжелого



кровотечения. Эти тесты оценивают не только время коагуляции, но и скорость, плотность сгустка и индекс лизиса, предоставляя более полную информацию о способности к образованию сгустка, чем АПТВ и ПТВ.¹²⁹ Однако эффективность стандартных вязко-эластичных тестов в выявлении ранней прокоагулянтной активности до явного ДВС-синдрома пока окончательно не доказана. И наоборот, снижение способности к образованию тромбов, оцениваемое с помощью TEG/ROTEM, связано с явным ДВС-синдромом, определяемым по шкале ISTH DIC, и коррелирует с более высоким уровнем смертности в нескольких группах пациентов с сепсисом.¹³⁰ Более того, вязкоупругие тесты чувствительны к явной гиперфибринолизу, что может помочь в принятии решений о лечении пациентов с ДВС-синдромом и кровотечением, которые могут быть кандидатами на применение антифибринолитических препаратов, например, при травматической коагулопатии.¹³¹

6.3 Достижения в технологиях скрининга ДВС-синдрома

Последние достижения в области нанотехнологий и устройств Point Of Care диагностики позволили внедрить инновационные методы диагностики и скрининга ДВС-синдрома. Усовершенствованные микрофлюидные системы теперь способны имитировать процессы свертывания крови в физиологических условиях, что позволяет оценивать процессы свертывания на молекулярном уровне.¹³² Эти устройства могут быстро измерять различные параметры — электрохимические, оптические и механические — и получать результаты тестов на свертываемость в течение нескольких минут, что важно для срочной диагностики и терапевтических вмешательств.¹³³ Наноматериалы, в том числе наночастицы золота и оксид графена, продемонстрировали повышенную чувствительность и специфичность при диагностике ДВС-синдрома благодаря своим уникальным физико-химическим характеристикам.¹³⁴ Фотоакустическая визуализация, которая сочетает в себе глубокое проникновение акустических волн с высокой контрастностью оптической визуализации, используется для мониторинга циркулирующих тромбов и свертывания крови в тканях в режиме реального времени.¹³⁵ Эта технология показала многообещающие результаты при обнаружении гепарина



и низкомолекулярного гепарина, при этом фотоакустический сигнал значительно и пропорционально увеличивается в присутствии этих антикоагулянтов.^{136, 137} Для обнаружения тромбина, ключевого фермента в каскаде коагуляции, были разработаны электрохимические датчики, особенно на основе аптамеров, Эти датчики обеспечивают быстрое, избирательное и чувствительное обнаружение тромбина, что крайне важно для диагностики ДВС-синдрома.¹³⁸ Для отслеживания молекул и клеток сгустка крови используются флуоресцентные зонды, позволяющие одновременно количественно измерять несколько целей. Это улучшает визуализацию динамики сгустка крови и может способствовать неинвазивному обследованию тромбоза на ранней стадии в клинических условиях.¹³⁹

Примечательно, что прогресс в области искусственного интеллекта и машинного обучения привел к разработке алгоритмов, которые могут одновременно отслеживать различные параметры, позволяя выявлять уникальные закономерности у пациентов. Эта возможность помогает определить наиболее подходящее лечение или поставить диагноз, особенно для пациентов с уникальными заболеваниями, в том числе для тех, кто проходит новые виды антикоагулянтной терапии.^{140, 141}

В целом, при подозрении на ДВС-синдром рекомендуется использовать проверенную систему оценки, объединяющую различные лабораторные тесты для сравнения. Поскольку ДВС-синдром может проявляться по-разному, необходимо регулярно отслеживать изменения параметров. Для точного прогнозирования следует учитывать основные причины, связанные с ДВС-синдромом, а также другие нарушения свертываемости крови, чтобы избежать неправильного расчета баллов по шкале ДВС-синдрома. Новые технологии в диагностике и лечении ДВС-синдрома значительно продвинулись вперед и могут произвести революцию в уходе за пациентами. Эти инновации открывают значительные перспективы для более точного, эффективного и персонализированного управления диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.



7 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДВС-СИНДРОМА И ТМА

ТМА, проявляющаяся как клинический синдром, характеризующийся микроангиопатической гемолитической анемией, привлекает все больше внимания врачей. ТМА включает в себя гемолитическую анемию, тромбоцитопению и дисфункцию органов, особенно почек и центральной нервной системы, а также других органов.¹⁴² Тромбоцитопения и потенциальная дисфункция органов являются общими клиническими признаками ДВС-синдрома и ТМА, поэтому важно проводить дифференциальную диагностику между ДВС-синдромом и ТМА (таблица 3). В основе патогенеза ТМА лежит аномальная активация и потребление тромбоцитов, а также дисфункция эндотелиальных клеток, в то время как система свертывания крови и фибринолитическая система в большинстве случаев не активируются.¹⁴³ ТМА чаще всего связана с сопутствующими состояниями, такими как инфекции, беременность, аутоиммунные заболевания или злокачественная гипертензия. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС) считаются основными причинами синдромов ТМА. В отличие от ДВС-синдрома, у которого нет специфических маркеров, у ТМА есть некоторые диагностические маркеры. Для ТТП характерно заметное снижение уровня ADAMTS13, а для STEC-ГУС — выявление инфекции STEC. При аГУС необходимо выявить нарушения в системе комплемента.¹⁴⁴ Что касается лечения, то при ТМА переливание тромбоцитарной массы противопоказано, в то время как при ДВС с тромбоцитопенией и сильным кровотечением оно рекомендуется. Пациентам с ДВС с гиперфибринолизом показана антифибринолитическая терапия. Замещение плазмы рекомендуется в некоторых случаях ТМА, например при ТТП, но не при ДВС. Концентрат АТ и рекомбинантный тромбомодулин обычно используются при ДВС-синдроме, в то время как экулизумаб эффективен при опосредованной комплементом ТМА, такой как аГУС, а ритуксимаб полезен при ТТП у пациентов с высоким титром ингибитора ADAMTS13.



Таблица 3. Дифференциальный диагноз ДВС и ТМА

Критерии	ДВС	ТМА
Тромбоцитопения	Часто	Часто
Кровотечение и склонность к кровотечениям	Часто	Часто
Анемия	Очень часто	Обычно
Шок или нарушение микроциркуляции	Очень часто	Редко
Дисфункция органов	Легкие почки, шок	Почки, ЦНС
Гематурия	иногда	часто
Патологические механизмы		
Микрососудистый тромбоз	Преимущественно в венах	Преимущественно в артериолах
Активация тромбоцитов	да	да
Эндотелиальная дисфункция	Эндотелиальное повреждение	Отек эндотелиальных клеток и субэндотелиальных пространств, сопровождающийся утолщением сосудистых стенок и тромбоцитарными микротромбами
Активация системы свертывания крови	да	Нет
Фибринолиз	вторично	Нет
Лабораторные данные		
Количество тромбоцитов	Низкое	Низкое
Гемоглобин	Часто низкий	Низкий
Фибрин-связанные маркеры	Значительное повышение	Незначительно повышен
Протромбиновое время	Удлинено	Норма
Антитромбин	Низкий	Норма
Альбумин	Низкий	Норма
Креатинин	Часто высокий	Высокий
Общий билирубин, ЛДГ	Часто высокий	Высокий
Лечение	Рекомендация: Поддерживающая терапия, переливание крови (эритроцитарной, свежезамороженной, плазменной), антикоагулянты, АТ, rhTM и т. д.	Рекомендация: Поддерживающая терапия, переливание крови (эритроцитарной массы, СЗП), ТПО/СЗП, гемодиализ, моноклональные антитела (по показаниям) и т. д.

rhTM -рекомбинантный тромбомодулин, ТПО – терапевтический плазмообмен

8 ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая сложную патофизиологию ДВС-синдрома, его лечение представляет собой многогранную задачу, требующую индивидуального подхода с учетом клинического контекста и конкретной первопричины. В случае



бессимптомного ДВС-синдрома крайне важно устранить первопричину, так как эффективное лечение основной проблемы часто приводит к устранению коагулопатии. Однако по мере прогрессирования ДВС-синдрома возникает необходимость в назначении эффективной антикоагулянтной терапии во время гиперкоагуляционной фазы. Несмотря на это, определение оптимального времени начала антикоагулянтной терапии и оценка потенциальных рисков, таких как кровотечение, остаются серьезными проблемами в этой области (рис. 4).

Для остановки кровотечения, вызванного недостатком тромбоцитов и факторов свертывания крови, может потребоваться использование препаратов крови и концентратов факторов свертывания. По сути, основная цель состоит в том, чтобы восстановить физиологическое состояние гемостаза при патологической коагулопатии. Эта концепция в настоящее время является предметом обширных исследований.

8.1 Базовое лечение

Лечение основного заболевания является важнейшим принципом лечения ДВС-синдрома. Например, при ДВС-синдроме, вызванном сепсисом или септическим шоком, следует сосредоточиться на основных принципах лечения сепсиса, которые включают раннее выявление и лечение инфекции, поддержку гемодинамики и устранение дисфункции органов. При травмах может потребоваться хирургическое вмешательство для остановки кровотечения и восстановления поврежденных тканей. Своевременное этиотропное лечение помогает обратить вспять и даже устранить процесс ДВС-синдрома.

8.2 Лечение антикоагулянтами

Антикоагулянтная терапия рекомендуется, когда активация системы свертывания крови и системная выработка тромбина преобладают над фибринолизом и коагулопатией потребления. При сепсисе прокоагулянтная активность и подавление фибринолиза приводят к образованию тромбина и дисфункции органов, в этом случае рекомендуется антикоагулянтная терапия. ДВС-синдром при некоторых видах рака в основном характеризуется прокоагулянтной активностью и отложением фибрина, в этом случае также



рекомендуется антикоагулянтная терапия. Хотя не существует четких рекомендаций по оптимальной продолжительности лечения антикоагулянтами, данные свидетельствуют о том, что своевременное начало терапии, в идеале в течение 24 часов, имеет решающее значение для использования терапевтических возможностей при ДВС-синдроме, вызванном сепсисом.^{145, 146} Примечательно, что в случаях ДВС-синдрома, вызванного тяжелой травмой и травматическим шоком, сопровождающимся критическим кровотечением, связанным как с коагулопатией потребления, так и с чрезмерным фибринолизом, антикоагулянты считаются противопоказанными.

ЛЕЧЕНИЕ ДВС



Рисунок 4. Причины и методы лечения ДВС-синдрома. Лечение подразделяется на устранение основного заболевания и специфическое ведение бессимптомных пациентов, тромбоземболии и кровотечения, с рекомендациями по профилактике НМГ, антитромбину, концентратам тромбоцитов и другим поддерживающим методам лечения на основе клинической картины.

8.2.1 Применение антитромбина (АТ)

Как упоминалось ранее, АТ — это ингибитор сериновых протеаз, который играет важнейшую роль в естественной системе антикоагуляции, нейтрализуя тромбин и другие факторы свертывания. При ДВС-синдроме, когда происходит чрезмерная активация путей свертывания, уровень АТ может значительно снизиться, что приводит к гиперкоагуляционному состоянию.¹⁴⁷ При сепсисе, когда активность АТ заметно снижается, было



тщательно изучено применение концентрата АТ, и у пациентов с ДВС-синдромом, связанным с сепсисом, получавших АТ, наблюдалось значительное снижение смертности в течение 28 дней. Преимущества были особенно выражены, когда АТ не применялся одновременно с гепарином.^{148, 149} Однако метаанализ не выявил значительного снижения общей смертности при лечении АТ у всех пациентов в критическом состоянии, а анализ подгрупп также не выявил потенциальной пользы у пациентов с ДВС-синдромом и сепсисом.¹⁵⁰ Кроме того, лечение АТ, по-видимому, повышает риск кровотечений, как отмечено в Кокрейновском обзоре, включавшем 30 РКИ; при этом сопутствующее применение гепарина следует рассматривать как фактор риска.¹⁵¹ Японские рекомендации по лечению сепсиса рекомендуют использовать АТ при ДВС-синдроме, связанном с сепсисом, что подтверждается анализом, проведенным с учетом коэффициента склонности к заболеванию, который показал улучшение показателей выживаемости.^{152, 153} Обоснование этой рекомендации основано на понимании того, что серьезные повреждения, приводящие к системному образованию тромбина, могут подавлять естественные антикоагулянтные механизмы организма, в том числе систему антитромбина. Считается, что восстановление этих механизмов с помощью концентрата АТ снижает гиперкоагуляционное состояние и связанную с ним смертность. Последние данные об эффективности и безопасности АТ стали более благоприятными при сепсисе и ДВС-синдроме, связанном с сепсисом, хотя оптимальная дозировка и выбор пациентов для АТ-терапии остаются спорными вопросами, требующими дальнейших исследований.^{154, 155} АТ-терапию также можно рассматривать при приобретенном дефиците АТ, например при травмах, связанных с ДВС-синдромом, ожогах, осложненной беременности.

8.2.2 Лечение гепарином

В случаях ДВС-синдрома, когда тромбоз является преобладающим клиническим признаком, ISTH рекомендует использовать нефракционированный гепарин или НМГ. Однако ни одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) пока не продемонстрировало клинически значимого результата у пациентов с ДВС-синдромом. Метаанализ показал



потенциальную пользу нефракционированного гепарина в снижении смертности при сепсисе, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания.¹⁵⁶ Применение гепарина при ДВС-синдроме, связанном с сепсисом, является сложным вопросом, поскольку он может влиять не только на пути коагуляции, но и на воспалительные процессы, которые играют ключевую роль в патофизиологии сепсиса.^{157, 158} Недавнее исследование показало, что гепарин может предотвращать иммунные реакции, зависящие от каспазы-11, и смертность от сепсиса независимо от его антикоагулянтного эффекта.¹⁵⁹

В рандомизированном контролируемом исследовании, целью которого была оценка эффективности НМГ у пациентов с COVID-19, подверженных риску тромбоза (уровень D-димера в плазме крови более чем в четыре раза превышает верхнюю границу нормы или показатель SIC ≥ 4), терапевтические дозы НМГ снизили частоту тромбоэмболии и смертность по сравнению со стандартной гепарин-тромбопрофилактикой, в то время как у пациентов в критическом состоянии эффект от лечения не наблюдался.¹⁶⁰ Гепарины могут быть наиболее эффективны при применении на ранних стадиях заболевания для предотвращения как макрососудистого, так и микрососудистого тромбоза в этом состоянии. Профилактическое применение гепарина или низкомолекулярного гепарина рекомендуется у пациентов в критическом состоянии, не имеющих кровотечений, для предотвращения венозной тромбоэмболии.

К применению гепарина следует подходить с осторожностью или приостановить его применение у пациентов с ДВС-синдромом, у которых наблюдается кровотечение, у пациентов с высоким риском кровотечения или при снижении уровня тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$.¹⁶¹ У пациентов с ДВС-синдромом, связанным с АФЛ, применение гепарина требует тщательного рассмотрения, при этом уровень тромбоцитов в идеале должен быть выше $20 \times 10^9/\text{л}$, а при принятии решений следует учитывать риск кровотечения. При акушерском ДВС-синдроме, который в основном проявляется кровотечением, применение нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина не является однозначным и должно применяться только в тех случаях, когда тромбоз представляет более серьезную опасность.



Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), характеризующаяся снижением количества тромбоцитов и повышенным риском венозного или артериального тромбоза, является серьезным осложнением гепаринотерапии.¹⁶² ГИТ вызывается синтезом антител, нацеленных на фактор 4 тромбоцитов (PF4), модифицированный гепарином.¹⁶³ При подозрении на ГИТ следует немедленно прекратить гепаринотерапию, провести доплерографию нижних конечностей и назначить альтернативный антикоагулянт, например данапароид натрия или аргатробан.¹⁶⁴

8.3 Другие белки-антикоагулянты

Во время гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома основные антикоагулянты, в том числе APC, TFPI и эндотелиальный тромбомодулин, подавляются. Поэтому также изучаются препараты, которые могут восстановить нарушенные антикоагулянтные механизмы. Ниже приводится обзор текущих клинических исследований основных антикоагулянтов: APC, TFPI и тромбомодулина. Стоит отметить, что потенциал клинического применения этих антикоагулянтов все еще изучается и требует дальнейшей проверки.

8.3.1 Рекомбинантный растворимый тромбомодулин человека

При ДВС-синдроме, при котором нарушается равновесие между свертываемостью и антисвертываемостью крови, тромбомодулин стал многообещающим терапевтическим средством. Клинические испытания, в частности в Японии, показали потенциальную пользу рекомбинантного человеческого растворимого тромбомодулина (rTM) при ДВС-синдроме, вызванном злокачественными заболеваниями крови или тяжелыми инфекциями.¹⁶⁵ Метаанализ, в котором приняли участие 1409 пациентов из трех рандомизированных контролируемых исследований и девяти наблюдательных исследований, показал снижение риска смерти у пациентов с ДВС-синдромом, вызванным сепсисом, при лечении rTM, что свидетельствует о более благоприятных результатах.¹⁶⁶ Однако исследование SCARLET, в котором изучалось влияние rTM на смертность в течение 28 дней у пациентов с ДВС-синдромом, не выявило снижения риска в группе вмешательства по



сравнению с группой плацебо, в то время как риск серьезного кровотечения возрастает.¹⁶⁷ Тем не менее, постфакторный анализ исследования SCARLET показал, что снижение риска смертности было наиболее выраженным в подгруппах пациентов с повышенным уровнем ТАТ и протромбинового фрагмента, что позволяет предположить, что rTM может быть особенно эффективен у пациентов с более тяжелой формой заболевания.¹⁶⁸ Последующий обновленный метаанализ выявил статистически значимую разницу в снижении риска смертности при SIC без увеличения риска кровотечений.¹⁶⁹ Хотя результаты в некоторой степени различаются, в целом данные подтверждают положительный эффект от использования rhTM для лечения ДВС-синдрома. Текущие исследования направлены на то, чтобы выяснить идеальную роль rTM в лечении ДВС-синдрома и связанных с ним заболеваний.

8.3.2 Рекомбинантный активированный протеин С (APC)

Рекомбинантный APC (rAPC) стал первым натуральным антикоагулянтом, одобренным для лечения сепсиса, после того как результаты исследования PROWESS показали положительный эффект у пациентов с тяжелым сепсисом.¹⁷⁰ Анализ подгрупп в исследовании PROWESS показал еще более положительный эффект на выживаемость у пациентов с явным ДВС-синдромом. Однако последующие исследования не смогли продемонстрировать устойчивую пользу от применения rAPC, и его использование было связано с повышенным риском кровотечений, что привело к его снятию с продажи.^{171, 172} Снятие rAPC с продажи подчеркивает сложность и трудности в лечении ДВС-синдрома. Хотя rAPC показал многообещающие результаты в некоторых группах пациентов, его более широкое применение было ограничено из-за проблем с безопасностью.¹⁷³ Это подчеркивает необходимость взвешенного подхода к использованию антикоагулянтов при ДВС-синдроме, когда риск кровотечения должен тщательно сопоставляться с потенциальной пользой от лечения.



8.3.3 Рекомбинантный ингибитор пути тканевого фактора, TFPI

TFPI — это эндогенный ингибитор системы свертывания крови, который напрямую ингибирует фактор Ха и комплекс TF/фактор VIIa. Учитывая его роль в подавлении инициации коагуляционного каскада, TFPI теоретически представляет собой многообещающую мишень для лечения ДВС-синдрома. Ранние исследования, в том числе на животных моделях и испытаниях на здоровых людях, показали, что рекомбинантный TFPI может быть эффективным средством лечения.¹⁷⁴ Однако переход от теоретических предположений к клинической эффективности оказался непростой задачей. В исследовании II фазы rTFPI у пациентов с тяжелым сепсисом сообщалось о незначительном снижении 28-дневной смертности.¹⁷⁵ Последующее исследование фазы 3, известное как исследование OPTIMIST, не продемонстрировало улучшения выживаемости пациентов с тяжелым сепсисом, получавших rTFPI, по сравнению с плацебо.¹⁷⁶ Эти результаты подчеркивают разрыв между теоретическими механизмами действия и клиническими исходами при сложных состояниях, таких как ДВС-синдром. В заключение следует отметить, что, хотя тромбомодулин, APC и TFPI теоретически перспективны для лечения ДВС-синдрома, их клиническая эффективность варьируется. Тромбомодулин, особенно в его рекомбинантной форме, продемонстрировал наиболее стабильные потенциальные преимущества, особенно у пациентов с более тяжелыми проявлениями заболевания. Проблемы, с которыми столкнулись rAPC и rTFPI в клинических испытаниях, подчеркивают необходимость более индивидуального подхода к лечению с учетом конкретных характеристик и тяжести ДВС-синдрома у отдельных пациентов. Текущие исследования и клинические испытания необходимы для более глубокого понимания этих методов лечения и выявления групп пациентов, которым они могут принести наибольшую пользу.

8.4 Восстановление фибринолиза

В контексте сепсиса, при котором часто нарушается фибринолиз, существует значительный интерес к разработке терапевтических средств, воздействующих на белки, которые ингибируют фибринолиз. В частности, ингибирование PAI-1 считается ценным из-за его сильной корреляции с неблагоприятными



исходами.¹⁰⁶ Разработка низкомолекулярных антагонистов PAI-1 показала свою эффективность в подавлении образования тромбов и была признана безопасной на животных моделях.¹⁷⁷ Ингибитор PAI-1 способен восстанавливать лизис тромбов в плазме и уменьшать образование микротромбов в легких и кровоизлияния в модели сепсиса у мышей.¹⁷⁸ Несмотря на эти многообещающие результаты, клинические испытания ингибиторов PAI-1 все еще продолжаются. Ингибитор PAI-1 не влияет на образование тромбов или фибринолиз в ряде стандартных систем человеческой плазмы и цельной крови.¹⁷⁹ В японском исследовании, посвященном пневмонии, вызванной COVID-19, ингибитор PAI-1 показал незначительную тенденцию к улучшению оксигенации и сокращению количества дней кислородной терапии по сравнению с плацебо, но для подтверждения его эффективности необходимы более масштабные исследования.¹⁸⁰

Также сообщалось об использовании профибринолитических препаратов, таких как рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA), для лечения ДВС-синдрома, вызванного сепсисом.¹⁸¹ Лечение rtPA может эффективно подавлять активность PAI-1 в модели ДВС-синдрома, вызванного липополисахаридами, у крыс и улучшать функцию органов.¹⁸² Однако системное введение rtPA связано со значительным риском кровотечений, в том числе внутричерепных, что вызывает опасения по поводу безопасности, особенно у пациентов с ДВС-синдромом, которые склонны к образованию микротромбов и кровотечениям. До настоящего времени не проводилось проспективных исследований, оценивающих системное применение рекомбинантного tPA в контексте сепсиса или ДВС-синдрома. Тем не менее, при соответствующем выборе мишеней и разработке оптимальных методов введения rtPA может предложить новое терапевтическое средство для лечения ДВС-синдрома, и его стоит рассмотреть для будущих исследований.

8.5 Лечение препаратами антифибринолитического действия.

При ДВС-синдроме система, регулирующая фибринолиз, может быть перегружена или подавлена в зависимости от патофизиологии основных заболеваний. При сепсисе система фибринолиза обычно нарушена, поэтому



антифибринолитическое лечение не рекомендуется, если только не наблюдается явный гиперфибринолиз. Доказательств их эффективности или безопасности в этом контексте недостаточно. При травмах, когда первичная активация фибринолиза приводит к обширным повреждениям тканей и массивным кровотечениям, антифибринолитические препараты, такие как транексамовая кислота (ТК), играют решающую роль. Исследование CRASH-2 показало, что раннее введение ТХА в течение 3 часов после травмы снижает смертность у пациентов с травмой, сопровождающейся кровотечением.⁴⁶ Гиперфибринолиз в значительной степени способствует кровотечению и коагулопатии при послеродовом кровотечении. Рекомендуется раннее применение ТХА у пациенток в критическом состоянии после родов с кровотечением.¹⁸³ При послеродовом кровотечении, когда сосуществуют ДВС-синдром и гиперфибринолиз, может быть показана антифибринолитическая терапия. Применение ТХА в этих случаях подтверждается клиническими данными, подчеркивающими важность своевременного вмешательства.

8.6 Заместительная терапия при кровотечениях и явном ДВС-синдроме

Заместительная терапия является важнейшим компонентом лечения ДВС-синдрома, особенно у пациентов с активным кровотечением или с высоким риском осложнений кровотечения.^{184, 185} Эта терапия включает переливание тромбоцитов, свежезамороженной плазмы (СЗП) и использование концентратов факторов свертывания крови. ISTH предоставляет рекомендации по пороговым значениям для этих методов лечения. Пациентам с ДВС-синдромом, у которых наблюдается значительное кровотечение, рекомендуются концентраты тромбоцитов с пороговым значением 50×10^9 /Л. Для пациентов с ДВС-синдромом с минимальным кровотечением или без него обычно принимается более низкий порог в 20×10^9 /л. Заместительная терапия факторами свертывания крови рекомендуется пациентам с сильным кровотечением и значительно повышенным АЧТВ или ПВ. Предпочтительным начальным лечением является переливание свежезамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса (КПК) также является альтернативой, поскольку содержит факторы, зависимые от витамина К, но не



содержит некоторые важные факторы. КПК можно с осторожностью использовать у пациентов с активным кровотечением, но необходимо контролировать риск тромбоза. Витамин К может помочь при дефиците факторов, зависящих от витамина К, но для достижения эффекта требуется более 6 часов. При низком уровне фибриногена используется концентрат фибриногена или криопреципитат, чтобы поддерживать уровень выше 1,5 г/л или выше 2,0 г/л при послеродовом кровотечении. Также изучается роль рекомбинантного человеческого активированного фактора VII (rhFVIIa) при тяжелом ДВС-синдроме с кровотечением, но его эффективность и потенциальные риски не доказаны. Однако следует отметить, что на данный момент не проводилось клинических испытаний, подтверждающих эффективность такого лечения. Во время фазы гиперкоагуляции следует избегать переливаний крови. При коагулопатии потребления и кровотечении, вызванном чрезмерным фибринолизом, может быть применена трансфузионная терапия. Правильная оценка патологического процесса ДВС-синдрома до начала заместительной терапии имеет решающее значение. Во время заместительной терапии необходимо динамически контролировать показатели коагуляции, чтобы избежать потенциальных рисков, таких как тромбоз.

8.7 Экспериментальные и разрабатываемые методы лечения, нацеленные на иммунотромбоз

Сложное взаимодействие между иммунной системой и системой свертывания крови после инфекции или травмы, процесс, известный как иммунотромбоз, является основной причиной ДВС-синдрома. Поиск новых методов лечения, блокирующих иммунотромботическое высвобождение фактора фон Виллебранда, которое может включать ингибирование пироптоза для ограничения высвобождения фактора фон Виллебранда или использование методов модификации цистеина для непосредственного воздействия на высвобождение фактора фон Виллебранда, показывает свою эффективность.⁷³ Потенциал таких препаратов, как диметилфумарат и 4-октил-итаконат, в подавлении высвобождения фактора фон Виллебранда за счет ингибирования путей интерферона и каспазы-11 подчеркивает



перспективность этой стратегии в борьбе с коагулопатией, опосредованной фактором фон Виллебранда.¹⁸⁶

Мы согласны с мнением, что новые направления в терапии ДВС-синдрома, как правило, предполагают разработку более безопасных и эффективных стратегий лечения, которые воздействуют не только на пути коагуляции, но и на противовоспалительные и цитопротекторные механизмы.¹⁸⁷ Эти новые методы лечения направлены на снижение риска кровотечений и обеспечение антитромботического и противовоспалительного эффекта. Например, воздействуя на молекулы адгезии на тромбоцитах (P-селектин, GPIIb, α IIb β 3) и нейтрофилах, можно подавить образование нейтрофильно-тромбоцитарных агрегатов, улучшив микроциркуляцию и уменьшив воспаление.¹⁸⁷ Эти новые терапевтические подходы все еще изучаются.

Вышеизложенное включает в себя стандартные процедуры лечения ДВС-синдрома, а также новые клинические исследования, которые все еще находятся на стадии изучения. В целом, выявление этиологии и лечение являются краеугольными камнями терапии ДВС-синдрома. Лечение ДВС-синдрома требует соблюдения тонкого баланса между устранением коагулопатии и предотвращением обострения основного заболевания. Для лечения в будущем интеграция передовых диагностических инструментов, таких как микрофлюидные устройства, и новых молекулярных маркеров позволит применять более персонализированный подход к терапии. Они предоставляют данные о динамике коагуляции в режиме реального времени, что позволяет врачам принимать обоснованные решения о сроках и типе терапевтических вмешательств. По мере углубления понимания сложной патофизиологии ДВС-синдрома разработка точных методов лечения, ориентированных на конкретного пациента, становится более доступной, что дает новую надежду на выздоровление. Проведение клинических испытаний новых методов лечения открывает многообещающие перспективы не только для устранения самой коагулопатии, но и для воздействия на первопричины ДВС-синдрома. Будущее лечения ДВС-синдрома заключается в дальнейшем изучении новых методов лечения с упором на индивидуальный подход к пациентам и интеграцию новых данных в клиническую практику. Этот переход к прецизионной медицине в лечении ДВС-синдрома может



значительно улучшить результаты лечения пациентов и произвести революцию в лечении этого сложного и зачастую опасного состояния.

9 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВА

ДВС-синдром — это сложный синдром, характеризующийся системной активацией свертывающей системы крови, что приводит к тромбозу и кровотечениям. Диагностика остается сложной задачей из-за различных этиологий и проявлений, что побуждает к поиску новых биомаркеров для более раннего выявления, особенно при сепсисе, травмах и неотложных акушерских состояниях, когда ДВС-синдром может быть трудно диагностировать. Проведение клинических испытаний новых методов лечения — многообещающее направление, направленное на устранение основной причины и самой коагулопатии. Учитывая неоднородность ДВС-синдрома у разных групп пациентов, будущие исследования могут выявить более целенаправленные персонализированные стратегии лечения для улучшения результатов. По мере углубления наших знаний о патофизиологии ДВС-синдрома перспективы разработки точных методов лечения, ориентированных на конкретного пациента, становятся все более реальными, что дает надежду на более эффективное лечение этого многогранного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British journal of haematology*. 2021;192(5):803-818.
2. 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. *Critical Care (London, England)*. 2013;17(3):R111.
3. Wang B, Zhang B, Shen Y, Li J, Yuan X, Tang N. Validation of two revised, simplified criteria for assessing sepsis-associated disseminated intravascular coagulation in ICU patients with sepsis-3: a retrospective study. *Laboratory medicine*. 2023;54(3):291-298.
4. Singh B, Hanson AC, Alhurani R, et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): a population-based study. *Chest*. 2013;143(5):1235-1242.
5. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clinical and Applied*



Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018;24(_suppl9):8s-28s.

6. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine*. 2004;32(12):2416-2421.
7. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Critical Care Medicine*. 2008;36(1):145-150.
8. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(2):203-212.
9. Schmoch T, Möhnle P, Weigand MA, et al. The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis—a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials. *Annals of intensive care*. 2023;13(1):3.
10. Sun Y, Wang J, Wu X, et al. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury—analysis of 242 cases. *British Journal of Neurosurgery*. 2011;25(3):363-368.
11. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Application of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for patients at an early phase of trauma. *Thrombosis Research*. 2009;124(6):706-710.
12. Levi M. Clinical characteristics of disseminated intravascular coagulation in patients with solid and hematological cancers. *Thrombosis research*. 2018;164(Suppl 1):S77-s81.
13. Ten Cate H, Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hamostaseologie*. 2021;41(2):120-126.
14. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy—Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thrombosis research*. 2017;151(1):S56-S60.
15. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2013;11(2):223-233.
16. Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia. *International journal of laboratory hematology*. 2017;39(4):375-383.
17. Paterno G, Palmieri R, Tesei C, et al. The ISTH DIC-score predicts early mortality in patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia. *Thrombosis research*. 2024;236: 30-36.
18. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: paradigm, advances, and future directions. *Frontiers in oncology*. 2022;12: 1062524.



19. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 2012;34(4):341-347.
20. He L, Lin Q, Zhong L, Zeng Q, Song J. Thromboelastography maximum amplitude as an early predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with heatstroke. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2022;39(1):605-610.
21. Lin QW, Zhong LC, He LP, et al. A newly proposed heatstroke-induced coagulopathy score in patients with heat illness: a multicenter retrospective study in China. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi*. 2024;27(2):83- 90.
22. Hifumi T, Kondo Y, Shimazaki J, et al. Prognostic significance of disseminated intravascular coagulation in patients with heat stroke in a nationwide registry. *Journal of critical care*. 2018;44:306-311.
23. Corbett B, Clark RF. North American snake envenomation. *Emergency medicine clinics of North America*. 2017;35(2):339- 354.
24. Moon JM, Chun BJ, Cho YS, et al. Coagulopathy after snake envenomation in South Korea. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2021;59(10):905-912.
25. Gando S, Wada T. Disseminated intravascular coagulation in cardiac arrest and resuscitation. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2019;17(8):1205-1216.
26. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498-499.
27. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science (New York, NY)*. 1964;145(3638):1310- 1312.
28. Gailani D, Renné T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease?. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2007;5(6):1106-1112.
29. Hoffman M. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(6):958-965.
30. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex: 2001)*. 2009;19(1):3-10.
31. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood reviews*. 2003;17(Suppl1):S1-S5.
32. Chandrabalan A, Ramachandran R. Molecular mechanisms regulating proteinase-activated receptors (PARs). *The FEBS journal*. 2021;288(8):2697-2726.
33. Davie EW, Kulman JD. An overview of the structure and function of thrombin. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(Suppl1):3-15.



34. Hulshof AM, Hemker HC, Spronk HMH, Henskens YMC. Thrombin-fibrin(ogen) interactions, host defense and risk of thrombosis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(5):2590.
35. Larsen JB, Hvas AM. Thrombin: a pivotal player in hemostasis and beyond. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2021;47(7):759-774.
36. Al-Amer OM. The role of thrombin in haemostasis. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2022;33(3):145-148.
37. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16037.
38. Wada T, Gando S. Phenotypes of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2024;124(3):181-191.
39. Retter A, Hunt BJ. Consumptive coagulopathy in the ICU. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2023;2023(1):754-760.
40. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nature reviews Disease Primers*. 2021;7(1):30.
41. Grover SP, Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(4):709-725.
42. De Palma R, Cirillo P, Ciccarelli G, et al. Expression of functional tissue factor in activated T-lymphocytes in vitro and in vivo: a possible contribution of immunity to thrombosis?. *International journal of cardiology*. 2016;218:188-195.
43. Musgrave KM, Scott J, Sendama W, et al. Tissue factor expression in monocyte subsets during human immunothrombosis, endotoxemia and sepsis. *Thrombosis research*. 2023;228:10-20.
44. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *Journal of intensive care*. 2014;2(1):67.
45. Zelaya H, Rothmeier AS, Ruf W. Tissue factor at the crossroad of coagulation and cell signaling. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2018;16(10):1941-1952.
46. Yang X, Cheng X, Tang Y, et al. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity*. 2019;51(6):983-996.e986.
47. Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, et al. Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood reviews*. 2021;50:100864.
48. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2019;45(4):342-347.
49. Gould TJ, Lysov Z, Swystun LL, et al. Extracellular histones increase tissue factor activity and enhance thrombin generation by human blood monocytes. *Shock (Augusta, Ga)*. 2016;46(6):655-662.



50. Wu C, Lu W, Zhang Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity*. 2019;50(6):1401-1411.e1404.
51. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016;26(4):297-303.
52. Manoharan J, Rana R, Kuenze G, et al. Tissue factor binds to and inhibits interferon- α receptor 1 signaling. *Immunity*. 2024;57(1):68-85.e11.
53. Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Critical care medicine*. 2004;32(Suppl5):S293-297.
54. Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, et al. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood*. 2004;103(4):1342-1347.
55. Hell L, Däullary T, Burghart V, et al. Extracellular vesicle-associated tissue factor activity in prostate cancer patients with disseminated intravascular coagulation. *Cancers*. 2021;13(7):1487.
56. Liu S, Zhang Y, Zhao X, et al. Tumor-specific silencing of tissue factor suppresses metastasis and prevents cancer-associated hypercoagulability. *Nano letters*. 2019;19(7):4721-4730.
57. Page MJ, Pretorius E. A champion of host defense: a generic large-scale cause for platelet dysfunction and depletion in infection. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020;46(3):302- 319.
58. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood reviews*. 2021;46:100733.
59. Schwameis M, Schörghofer C, Assinger A, Steiner MM, Jilma B. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(4):708-718.
60. Laursen MA, Larsen JB, Hvas AM. Platelet function in disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Platelets*. 2018;29(3):238-248.
61. Bester J, Matshailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1 β , IL-6 and IL-8. *Cytokine*. 2018;110:237-242.
62. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, Mitchell HA, Wagner DD. Antithrombotic activity of TNF- α . *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(10):1589-1596.
63. Page MJ, Bester J, Pretorius E. The inflammatory effects of TNF- α and complement component 3 on coagulation. *Scientific reports*. 2018;8(1):1812.
64. Derhaschnig U, Bergmair D, Marsik C, Schlifke I, Wijdenes J, Jilma B. Effect of interleukin-6 blockade on tissue factor-induced coagulation in human endotoxemia. *Critical care medicine*. 2004;32(5):1136-1140.
65. Liaw PC, Ito T, Iba T, Thachil J, Zeerleder S. DAMP and DIC: the role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood reviews*. 2016;30(4):257-261.



66. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cellular & molecular immunology*. 2019;16(1):19-27.
67. Vogel S, Bodenstein R, Chen Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(12):4638-4654.
68. Stark K, Philippi V, Stockhausen S, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice. *Blood*. 2016;128(20):2435-2449.
69. Cai J, Lin Z. Correlation of blood high mobility group box-1 protein with mortality of patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2021;50(6):885-892.
70. Wang Y, Fang C, Gao H, et al. Platelet-derived S100 family member myeloid-related protein-14 regulates thrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(5):2160-2171.
71. Joshi A, Schmidt LE, Burnap SA, et al. Neutrophil-derived protein S100A8/A9 alters the platelet proteome in acute myocardial infarction and is associated with changes in platelet reactivity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022;42(1):49-62.
72. Colicchia M, Schrottmaier WC, Perrella G, et al. S100A8/A9 drives the formation of procoagulant platelets through GPIIb/IIIa. *Blood*. 2022;140(24):2626-2643.
73. Ryan TAJ, Preston RJS, O'Neill LAJ. Immunothrombosis and the molecular control of tissue factor by pyroptosis: prospects for new anticoagulants. *The Biochemical journal*. 2022;479(6):731-750.
74. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):6151-6157.
75. Foley JH, Walton BL, Aleman MM, et al. Complement activation in arterial and venous thrombosis is mediated by plasmin. *EBioMedicine*. 2016;5:175-182.
76. Conway EM. Complement-coagulation connections. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2018;29(3):243-251.
77. Schrottmaier WC, Assinger A. The concept of thromboinflammation. *Hamostaseologie*. 2024;44(1):21-30.
78. Papareddy P, Rydengård V, Pasupuleti M, et al. Proteolysis of human thrombin generates novel host defense peptides. *PLoS pathogens*. 2010;6(4):e1000857.
79. Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunological reviews*. 2016;274(1):245-269.
80. Levi M, van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008;34(5):459-468.



81. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(12):3142-3153.
82. Rezaie AR, Giri H. Antithrombin: an anticoagulant, anti-inflammatory and antibacterial serpin. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(3):528-533.
83. Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. *Critical care (London, England)*. 2021;25(1):95.
84. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thrombosis research*. 2019;181:17-23.
85. Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, Hemker HC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GAF. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin. *Thrombosis and haemostasis*. 2020;120(10):1371-1383.
86. Farrell DH, McConnell KM, Zilberman-Rudenko J, et al. Antithrombin III levels and outcomes among patients with trauma. *JAMA network open*. 2024;7(8):e2427786.
87. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury. *Frontiers in immunology*. 2020;11:575890.
88. Giri H, Biswas I, Rezaie AR. Thrombomodulin: a multifunctional receptor modulating the endothelial quiescence. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2024;22(4):905-914.
89. Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148-158.
90. Oto J, Fernández-Pardo Á, Miralles M, et al. Activated protein C assays: a review. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;502:227-232.
91. Bouwens EA, Stavenuiter F, Mosnier LO. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2013;11 Suppl 1(0 1):242-253.
92. Esmon CT. The normal role of Activated Protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Critical care (London, England)*. 2001;5(2):S7-S12.
93. Minhas N, Xue M, Fukudome K, Jackson CJ. Activated protein C utilizes the angiotensin/Tie2 axis to promote endothelial barrier function. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2010;24(3):873-881.
94. Minhas N, Xue M, Jackson CJ. Activated protein C binds directly to Tie2: possible beneficial effects on endothelial barrier function. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2017;74(10):1895-1906.



95. Birch CA, Wedegaertner H, Orduña-Castillo LB, Gonzalez Ramirez ML, Qin H, Trejo J. Endothelial APC/PAR1 distinctly regulates cytokine-induced pro-inflammatory VCAM-1 expression. *Frontiers in molecular biosciences*. 2023;10:1211597.
96. Kalil AC, LaRosa SP. Effectiveness and safety of drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis: a meta-analysis and metaregression. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(9):678-686.
97. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Critical care medicine*. 2003;31(3):834-840.
98. Ahnström J, Petri A, Crawley JTB. Tissue factor pathway inhibitor—cofactor-dependent regulation of the initiation of coagulation. *Current opinion in hematology*. 2024;31(6):315-320.
99. Van Den Boogaard FE, Brands X, Schultz MJ, et al. Recombinant human tissue factor pathway inhibitor exerts anti-coagulant, anti-inflammatory and antimicrobial effects in murine pneumococcal pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2011;9(1):122-132.
100. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2015;13(Suppl1):S98-105.
101. Morrow GB, Mutch NJ. Past, present, and future perspectives of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2023;49(3):305-313.
102. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): an updated narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(7):3670.
103. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: the past, present, and future. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2019;17(6):852-862.
104. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Annals of intensive care*. 2019;9(1):19.
105. Hoshino K, Kitamura T, Nakamura Y, et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis. *Journal of intensive care*. 2017;5:42.
106. Tipoe TL, Wu WKK, Chung L, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 for predicting sepsis severity and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1218.
107. Wang P, Zhang Y, Yang H, et al. Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;23(10):756-764.
108. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*. 2018;164(Suppl1):S82-S88.
109. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers*. 2021;13(8):1838.



110. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell and tissue research*. 2022;387(3):391-398.
111. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(6):e90-e95.
112. Iba T, Connors JM, Nagaoka I, Levy JH. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *International Journal of Hematology*. 2021;113(1):24-33.
113. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016;14:42.
114. Wada H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2017;15:17.
115. Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Society of Chinese Medical Association. [Consensus of Chinese experts on diagnosis of disseminated intravascular coagulation (version 2017)]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2017;38(5):361-363.
116. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(5):1327-1330.
117. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*. 2017;7(9):e017046.
118. Chen Y, Chen W, Ba F, et al. Prognostic accuracy of the different scoring systems for assessing coagulopathy in sepsis: a retrospective study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023;29:10760296231207630.
119. Li J, Liu H, Wang N, et al. Persistent high sepsis-induced coagulopathy and sequential organ failure assessment scores can predict the 28-day mortality of patients with sepsis: a prospective study. *BMC infectious diseases*. 2024;24(1):282.
120. Gigante B, Levy JH, van Gorp E, et al. Management of patients on antithrombotic therapy with severe infections: a joint clinical consensus statement of the ESC Working Group on Thrombosis, the ESC Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, and the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *European Heart Journal*. 2023;44(32):3040-3058.
121. Yamakawa K, Umemura Y, Mochizuki K, et al. Proposal and Validation of a Clinically Relevant Modification of the Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation Diagnostic Criteria for Sepsis. 2024.
122. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. *Clinical Chemistry*. 2016;62(5):699-707.



123. Lundbech M, Krag AE, Christensen TD, Hvas AM. Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thrombosis Research*. 2020;186:80-85.
124. Mei H, Jiang Y, Luo L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: a multi-center prospective observational study. *Thrombosis Research*. 2019;173:20-26.
125. Larsen JB, Hvas AM. Fibrinolytic alterations in sepsis: biomarkers and future treatment targets. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;47(5):589-600.
126. Jackson Chornenki NL, Dwivedi DJ, Kwong AC, Zamir N, Fox-Robichaud AE, Liaw PC. Identification of hemostatic markers that define the pre-DIC state: a multi-center observational study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020;18(10):2524-2531.
127. Schofield J, Abrams ST, Jenkins R, Lane S, Wang G, Toh CH. Microclots, as defined by amyloid-fibrinogen aggregates, predict risks of disseminated intravascular coagulation and mortality. *Blood advances*. 2024;8(10):2499-2508.
128. Hartmann J, Hermelin D, Levy JH. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2023;7(1):100031.
129. Burton AG, Jandrey KE. Use of thromboelastography in clinical practice. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 2020;50(6):1397-1409.
130. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2015;41(1):77-85.
131. Subramanian M, Kaplan LJ, Cannon JW. Thromboelastography-guided resuscitation of the trauma patient. *JAMA surgery*. 2019;154(12):1152-1153.
132. Trevisan BM, Porada CD, Atala A, Almeida-Porada G. Microfluidic devices for studying coagulation biology. *Seminars in cell & developmental biology*. 2021;112:1-7.
133. Chen Z, Lu J, Zhang C, et al. Microclot array elastometry for integrated measurement of thrombus formation and clot biomechanics under fluid shear. *Nature communications*. 2019;10(1):2051.
134. Aithal S, Mishriki S, Gupta R, et al. SARS-CoV-2 detection with aptamer-functionalized gold nanoparticles. *Talanta*. 2022;236:122841.
135. Wu H, Tang Y, Zhang B, et al. Miniaturized stacked transducer for intravascular sonothrombolysis with internal-illumination photoacoustic imaging guidance and clot characterization. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2023;70(8):2279-2288.
136. Yim W, Takemura K, Zhou J, et al. Enhanced photoacoustic detection of heparin in whole blood via melanin nanocapsules carrying molecular agents. *ACS nano*. 2022;16(1):683-693.



137. Wang J, Chen F, Arconada-Alvarez SJ, et al. A nanoscale tool for photoacoustic-based measurements of clotting time and therapeutic drug monitoring of heparin. *Nano letters*. 2016;16(10):6265-6271.
138. Liu M, Zaman K, Fortenberry YM. Overview of the therapeutic potential of aptamers targeting coagulation factors. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(8):3897.
139. Dickhout A, Van de Vijver P, Bitsch N, et al. Molecular detection of venous thrombosis in mouse models using SPECT/CT. *Biomolecules*. 2022;12(6).
140. Umemura Y, Okada N, Ogura H, Oda J, Fujimi S. A machine learning model for early and accurate prediction of overt disseminated intravascular coagulation before its progression to an overt stage. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2024;8(5):102519.
141. Qin L, Mao J, Gao M, Xie J, Liang Z, Li X. Machine learning models can predict cancer-associated disseminated intravascular coagulation in critically ill colorectal cancer patients. *Frontiers in pharmacology*. 2024;15:1478342.
142. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal thrombotic microangiopathy: a review. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2023;81(5):591-605.
143. Leisring J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2024;76(2):153-165.
144. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nature reviews Nephrology*. 2021;17(8):543-553.
145. Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, Hayakawa M, Fujimi S. Optimal timing and early intervention with anticoagulant therapy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029619835055.
146. Meziani F, Iba T, Levy JH, Helms J. Sepsis-induced coagulopathy: a matter of timeline. *Intensive care medicine*. 2024;50(8):1404-1405.
147. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical care medicine*. 2010;38(Suppl2):S26-S34.
148. Warren BL, 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(15):1869-1878.
149. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2006;4(1):90-97.
150. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine*. 2016;42(4):505-520.



151. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2(2):Cd005370.
152. Iba T, Nagaoka I, Boulat M. The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis research*. 2013;131(5):383-389.
153. Iba T. Harmonized guidance for disseminated intravascular coagulation from the International Society on Thrombosis and Haemostasis and the current status of anticoagulant therapy in Japan. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2013;11(11):2076-2078.
154. Iba T, Saitoh D, Wada H, Asakura H. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey. *Critical care (London, England)*. 2014;18(5):497.
155. Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Ono K. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(6):874-883.
156. Fan Y, Jiang M, Gong D, Zou C. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2016;6:25984.
157. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Critical care medicine*. 2015;43(3):511-518.
158. Wang C, Chi C, Guo L, et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(5):563.
159. Tang Y, Wang X, Li Z, et al. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties. *Immunity*. 2021;54(3):454-467.e456.
160. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(12):1612-1620.
161. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;115(5):896-904.
162. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Current Opinion in Critical Care*. 2015;21(6):576-585.
163. Warkentin TE. Platelet-activating anti-PF4 disorders: an overview. *Seminars in hematology*. 2022;59(2):59-71.



164. May J, Westbrook B, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: an illustrated review. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2023;7(5):100283.
165. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2007;5(1):31-41.
166. Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2015;13(4):508-519.
167. Vincent JL, 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(20):1993-2002.
168. Levi M, Vincent JL, Tanaka K, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on baseline coagulation biomarker levels and mortality outcome in patients with sepsis-associated coagulopathy. *Critical care medicine*. 2020;48(8):1140-1147.
169. Kato H, Hagihara M, Asai N, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation—A meta-analysis. *Thrombosis research*. 2023;226:165-172.
170. Dhainaut JF, Laterre PF, LaRosa SP, et al. The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis (PROWESS): role, methodology, and results. *Critical care medicine*. 2003;31(9):2291-2301.
171. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):699-709.
172. Kylat RI, Ohlsson A. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006;(2):Cd005385.
173. Annane D, Timsit JF, Megarbane B, et al. Recombinant human activated protein C for adults with septic shock: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(10):1091-1097.
174. de Jonge E, Dekkers PE, Creasey AA, et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood*. 2000;95(4):1124-1129.
175. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Critical care medicine*. 2001;29(11):2081-2089.



176. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(2):238-247.
177. Peng S, Xue G, Gong L, et al. A long-acting PAI-1 inhibitor reduces thrombus formation. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(7):1338-1347.
178. Wang D, Yang Y, Wang Y, et al. Embelin ameliorated sepsis- induced disseminated intravascular coagulation intensities by simultaneously suppressing inflammation and thrombosis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharma- cotherapie*. 2020;130:110528.
179. Lucking AJ, Visvanathan A, Philippou H, et al. Effect of the small molecule plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) inhibitor, PAI-749, in clinical models of fibrinolysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2010;8(6):1333-1339.
180. Hirai T, Asano K, Ito I, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 (TM5614) in mild to moderate COVID-19. *Scientific reports*. 2024;14(1):165.
181. Akol H, Boon E, van Haren F, van der Hoeven J. Successful treatment of fulminant pneumococcal sepsis with recombi- nant tissue plasminogen activator. *European journal of internal medicine*. 2002;13(6):389.
182. Suga Y, Tashiro K, Staub Y, et al. Potential of continuous tPA infusion for multiple-organ failure from lipopolysaccharide- induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thrombosis research*. 2021;206:84-87.
183. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidi- ties in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10084):2105-2116.
184. Vlaar APJ. Blood transfusion: the search for the sweet spot. *Intensive care medicine*. 2022;48(9):1218-1221.
185. Vlaar APJ, Dionne JC, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 2021;47(12):1368-1392.
186. Ryan TAJ, Hooftman A, Rehill AM, et al. Dimethyl fumarate and 4-octyl itaconate are anticoagulants that suppress tissue factor in macrophages via inhibition of type i interferon. *Nature communications*. 2023;14(1):3513.
187. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918.

