

Обзоры и лекции

© БОКАРЕВ И.Н., 2024

Бокарев И.Н.

ГЕМОКОАГУЛЯЦИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–
Б.А. Кудряшова, Москва, Россия

В статье дается информация об исторических вопросах — открытии факторов свертывания крови, антикоагулянтной и тромболитической терапии, о современном понимании, диагностике и лечении артериальных и венозных тромбозов, атеротромбоза, венозного тромбоэмболизма, синдрома внутрисосудистого микросвертывания крови, о гемофилиях и иммунотромбозе. Приводятся предположения о развитии атеросклероза.

Ключевые слова: атеротромбоз; венозный тромбоэмболизм; иммунотромбоз.

Для цитирования: Бокарев И.Н. Гемокоагуляция. Современное состояние. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):285–290.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-285-290>

Для корреспонденции: Бокарев Игорь Николаевич — e-mail: bokarevin@yandex.ru

Igor N. Bokarev

HEMOCOAGULATION. MODERN STATE

Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov, Moscow, Russia

The article provides information on historical issues — the discovery of blood clotting factors, anticoagulant and thrombolytic therapy, on modern understanding, diagnosis and treatment of arterial and venous thrombosis, atherothrombosis, venous thromboembolism, intravascular microthrombosis syndrome, hemophilias and immunothrombosis. Assumptions about the development of atherosclerosis are presented.

Key words: atherothrombosis; venous thromboembolism; immunothrombosis

For citation: Bokarev I.N. Bloodcoagulation. Modern state. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):285–290.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-285-290>

For correspondence: Igor N. Bokarev — e-mail: bokarevin@yandex.ru

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.01.2024

Accepted 23.01.2024

Вопрос о том, почему жидкая кровь становится твердой, как только выходит из человеческого организма, занимал умы людей много-много лет. Первым серьезным исследователем этого вопроса считается Аристотель. Две с половиной тысячи лет тому назад он стал отмывать сгусток крови водой и обнаружил в нем белые нити, которые назвал фибрами. О том, что кровь может формировать сгусток внутри сосуда, узнали лишь через 2000 лет. В 1720 г. французский хирург Jean-Louis Petit обнаружил сгусток в артерии ампутированной конечности и назвал его тромбом. Находка привлекла внимание медицины, но понимать механизмы формирования тромба люди начали только через 150 лет, когда шведский ученый Olof Hammarsten в 1879 г. открыл первый белок свертывания крови фибриноген [1]. Сразу же после этого в 1880 г. российский ученый Александр Шмидт показал, что фибриноген должен свертываться под действием параглобулина, который Хаммарстен игнорировал. А. Шмидт создал первую схему свертывания крови, за это он был назван «отцом гемокоагуляции» [2].

В 1881 г. были открыты тромбоциты. Это сделал итальянский ученый Giulio Blizzozero [3]. В 1890 г. французский ученый Maurice Arthus открыл роль кальция в свертывании крови и показал различия между плазмой и сывороткой, дав тем самым возможность для выявления плазменных факторов гемокоагуляции [4]. В 1959 г. профессор МГУ им. М.В. Ломоносова Борис Алексан-



А.А. Шмидт (1831–1894)
A.A. Schmidt (1831–1894)



Б.А. Кудряшов (1904–1993)
B.A. Kudryashov (1904–1993)

дрович Кудряшов предложил теорию о существовании в организме противосвертывающей системы [5]. Это привлекло к исследованию гемокоагуляции тысячи ученых и врачей.

Что должен знать сегодня практический врач?

Известны все 13 факторов свертывания крови, их первичная, вторичная и третичная структура. Изучено их взаимодействие, приводящее к образованию сети фибрина.

Известны факторы, регулирующие формирование фибрина: протеин С(и), протеин S, антитромбин, а также растворяющие избытки фибрина — фибринолитическая система. Известны ее участники: плазминоген, тканевой активатор плазминогена, мочевого активатор плазминогена, А2-антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена-1, ингибитор активатора плазминогена-2, ингибитор фибринолиза, активированный тромбином [6].

Практический врач должен знать, что кровь при жизни у всех людей свертывается постоянно. Это доказывается тем, что в любой момент у живого человека в крови можно выявить наличие фибринопептида А, D-димера, β-тромбоглобулина, 4-го фактора тромбоцитов и на основании их измерения выявить интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови. Это говорит о том, что термин гиперкоагуляция в современной медицине применяться не должен.

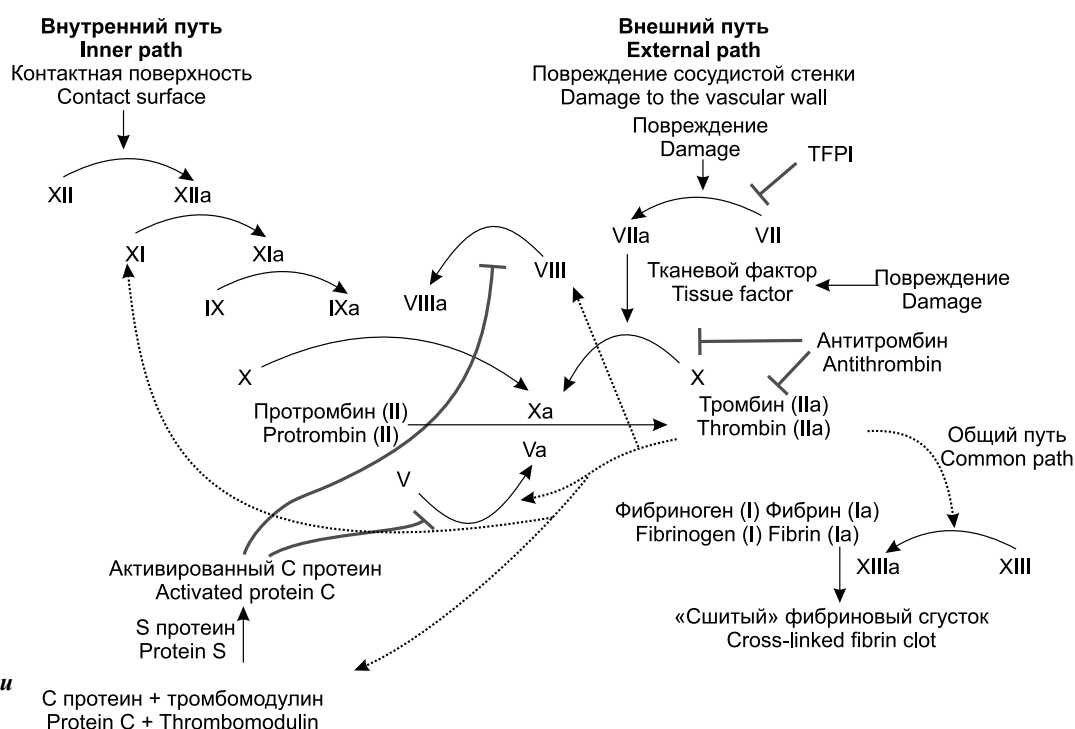
Врач должен знать, что недостаточное свертывание крови в результате дефекта факторов гемокоагуляции и тромбоцитов, а также гиперфибринолиза приводит к развитию кровотечений, а избыточное свертывание крови — к развитию тромбозов. Нарушения гемокоагуляции вызывают геморрагии, тромбозы и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Геморрагический синдром проявляется в виде заболеваний, которые носят название гемофилий. Сейчас описаны случаи кровоточивости в результате дефектов всех факторов гемокоагуляции, кроме XII. При нарушениях фактора XII диагностируется болезнь Хагемана, при которой кровоточивость отсутствует. Кровоточивость бывает и в результате патологии тромбоцитов — тромбоцитопений и тромбоцитопатий.

Прогнозировать результат кровоточивости бывает сложно. Смертельные кровотечения в результате лечения снижаются. Так, если в 1980 г. они составляли 20%, то в 2008 г. — уже 8%. У больных, получающих антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, кровоточивость часто диагностируется с запозданием.

Что мы сегодня знаем о тромбозах? Атеротромбоз и венозный тромбоэмболизм являются ежегодной причиной смерти почти 25 миллионов людей [7]. Врач должен знать, что тромбы бывают артериальные и венозные. Артериальные тромбы являются причиной инфарктов миокарда, ишемических инсультов, гангрены нижних конечностей. Венозные тромбы приводят к тромбоэмболии легочной артерии.

Многие годы считали, что причиной артериальных ишемий является атеросклероз. Формирование атеросклероза детально описал Рассел Росс (R. Ross) [8]. Этапы его формирования он представил следующим образом: первоначально происходит нарушение функции эндотелиальной клетки. Это вызывается действием воспаления, курения, холестерина, стресса, адреналина, глюкозы и даже действия тромбоцитов. Происходит появление на поверхности эндотелия и тромбоцитов П-селектина (P-selectin). Затем к П-селектину пристают, адгезируют моноциты, которые выделяют цитокины и тканевой фактор гемокоагуляции. Цитокины повреждают эндотелий,



тромбоциты, эритроциты с выделением АДФ. При этом индуцируется адгезия и агрегация тромбоцитов.

Моноциты и тромбоциты проникают в субэндотелий. Моноциты как макрофаги захватывают ЛПНП, холестерин и превращаются в пенистые клетки. Тромбоциты выделяют факторы роста, что приводит к пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток. А пенистые клетки и фибробласты формируют атеросклеротическую бляшку. Бляшки растут и закрывают просвет артерий, вызывая ишемию и инфаркты.

Однако в 1998 г. произошло знаменательное событие. На международном конгрессе в г. Феникс (Аризона) было предложено заменить термин «атеросклероз» термином «атеротромбоз». Известный патолог Педро Морено (Р. Moreno) заявил следующее «Атеросклероз — системное заболевание, которое поражает артериальные сосуды во всем организме... Фактически атеросклероз является доброкачественным заболеванием до тех пор, пока он не осложняется тромбозом» [9].

В области венозных тромбозов также были выдвинуты новые положения. Было предложено использовать термин «венозный тромбоэмболизм». Он объединяет тромбозы глубоких вен конечностей (и нижних, и верхних), ТЭЛА и тромбозы поверхностных вен, так как все они имеют сходные механизмы развития и тесно связаны между собой [10]. При этом было установлено, что ежегодно в мире от ТЭЛА погибает до 7 млн человек. Швейцарский клиницист Анри Бунамо (H. Bounameaux) показал, что на каждую 1000 живущих ежегодно приходится 1 смертельная тромбоэмболия легочной артерии, 10 клинически выраженных и 50 бессимптомных ТЭЛА, 100 венозных тромбозов, проявляющихся клинически, и до 300 бессимптомных венозных тромбозов. Шведские исследователи В. Lindblad и D. Bergqvist в 1991 г. сообщили о том, что ТЭЛА была выявлена у 32% из 1234 погибших в их госпитале, и была причиной смерти в 29% случаев [11]. Американские исследователи Р. Stein и J. Henry в 1995 г. опубликовали результаты наблюдения за 51 645 госпитализированными: оказалось, что ТЭЛА была причиной смерти у 37% погибших [12].

Причины венозных тромбозов до сих пор остаются неясными. Рудольф Вирхов (R. Virchow) выдвинул предположение о том, что причиной тромбозов могут быть замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и повышенная склонность крови к свертыванию у конкретного человека. Последнее стали называть тромбофилией [13].

Если для атеротромбоза повреждение сосудистой стенки очевидно, то выявить повреждение стенки венозного сосуда при наличии в нем тромба определить не удастся. Сегодня насчитывается множество факторов риска возникновения венозного тромбоэмболизма. При этом наличие тромбофилий является одним из важнейших.

Как сегодня определяется понятие «тромбофилия»? Тромбофилии — такие особенности организма, которые делают его предрасположенным к формированию внутрисосудистых тромбов при отсутствии других заболеваний и которые в подавляющем большинстве случаев передаются по наследству. В настоящее время

описаны следующие тромбофилии: дефекты анти-тромбина, протеина Си, протеина S, фактор Лейдена (РАПС — резистентность к активированному протеину Си), наличие протромбина 20210, гипергомоцистеинемия. В 2009 г. F. Rosendaal и P. Reitsma добавили к указанному перечню ряд тромбофилий. Они считают, что склонность к возникновению тромбозов может быть обусловлена снижением уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), дефектами тромбомодулина, эндотелиального рецептора протеина Си, дисфибриногенемией и нарушениями структуры фактора XIII (34val) и фибриногена (Гамма 10034T), а также группой крови, если она не 0 [14].

Несколько слов следует сказать о ДВС-синдроме. Этот феномен, впервые описанный Дональдом Мак Кеєм (D. McKay), а затем и Чарльзом Оуеном (C. Owen), вызывал большие дискуссии. Наша Ассоциация тромбозов, геморагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта-Б.А. Кудряшова также активно обсуждала этот вопрос и пришла к следующему заключению. ДВС-синдром должен иметь следующее определение: это острое интенсивное формирование внутрисосудистых микротромбов, которые образуются в микроциркуляторном кровотоке, приводят к быстрому развитию дисфункции органов, тканей и угрожают смертью пациента. Вместо термина «гиперкоагуляция» нами было предложено использовать термин «выраженность интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови» (ПВМСК), рекомендовано различать стадии интенсивности. Для ДВС-синдрома была отведена крайняя степень выраженности ПВМСК — 4-я стадия. При этом мы указали, что ДВС может иметь различную морфологическую структуру и различные варианты клинических проявлений. Предложения ассоциации были опубликованы отдельным изданием на русском, английском и немецком языках в 2016 г. [15].

Первая степень интенсивности ПВМСК предполагает, что уровень маркеров свертывания крови находится в пределах нормы. При второй степени интенсивности ПВМСК уровень маркеров свертывания крови повышается периодически и самостоятельно возвращается к норме. Это состояние преходящее, и не ясно, как оно влияет на функции органов и систем организма. Третья степень интенсивности ПВМСК предполагает постоянное повышение уровня маркеров свертывания крови, но его влияние на клиническую картину заболевания четко не определяется. Четвертая степень отражает то, что повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. Вот ее и следует отражать названием «ДВС-синдром». Возможен тип ДВС с одновременным поражением нескольких органов. Бывают микро- и макротромботический типы, а также варианты их различных сочетаний.

Наши предложения практическим врачам следующие.

1. Каждый врач должен знать, что процесс внутрисосудистого микросвертывания крови происходит постоянно у каждого живого человека.

2. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови определить возможно, но практическому

врачу постоянно это делать не надо. Надо лишь не пропустить развитие ДВС.

3. ДВС-синдром должен всеми трактоваться одинаково. Это то состояние, которое развивается быстро, проявляется различной клинической картиной и может угрожать жизни больного.

Практическому врачу должно быть известно, что современная медицина имеет в своих руках противотромботическую и тромболитическую терапию, а также хирургические способы удаления тромбов.

Первый антикоагулянт для клинического парентерального применения — гепарин — был открыт студентом из Балтимора Джейм МакЛиным (J. McLean) в 1916 г., создан в качестве лекарственного препарата Эриком Йорпесом (E. Jorgpes) в Стокгольме в 1936 г. и впервые испытан в Канаде и Швеции в 1937 г. Первый оральный антикоагулянт был создан Карлом Линком (K.P. Link) и впервые применен в 1941 г. в клинике Мэйо.

В руках современного врача имеются следующие противотромботические препараты: гепарины (нефракционированные и низкомолекулярные), пентасахариды (фондапаринукс), антивитамины К (лучший — варфарин), антиагреганты — ингибиторы тромбоцитов — ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопедин, тикагрелор и эписфатид. В 2008 г. в клинической практике было разрешено применять новые антикоагулянты, которые действовали против конкретных факторов гемостаза — против тромбина или фактора X. Сегодня имеются следующие препараты: ингибитор тромбина дабигатран (Прадакса), ингибитор фактора Ха — ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис) и др.

Нами в помощь практическому врачу в 2019 и 2021 гг. изданы две книги по оральным антикоагулянтам [16]. Могу лишь отметить, что новые оральные антикоагулянты удобны для применения, так как не требуют постоянного лабораторного контроля, в отличие от антивитаминов К. Но при этом имеются и определенные сложности, так как ни одного лабораторного метода контроля за их действием на гемостаз пока еще нет.

Что должно быть известно практическим врачам о тромболитической терапии? Первый тромболитик был создан американским ученым В. Тиллетом (W. Tillet), который обнаружил, что культура гемолитического стрептококка способна растворять фибрин в чашке Петри [17]. Стрептококковый фибринолизин (стрептокиназа) был впервые применен для растворения фибринового сгустка в плевральной полости в 1949 г. В. Тиллетом и С. Шерри [18]. В 1958 г. Fletcher, Alkjaersig и Sherry сообщили об успешном применении стрептокиназы для лечения больных инфарктом миокарда [19].

В нашей стране в этом направлении интенсивно работали Б.А. Кудряшов и его сотрудница Г.В. Андреевко при активном участии А.Л. Мясникова и его ученика Е.И. Чазова. Г.В. Андреевко создала отечественный тромболитик, который получил название фибринолизин [20]. В 1962 г. Е.И. Чазов доложил об успешном применении фибринолизина при остром инфаркте миокарда в клинике А.Л. Мясникова [21].



*Е.И. Чазов
(1929–2021)*

*E.I. Chazov
(1929–2021)*

А в 1976 г. Е.И. Чазов, Л.С. Матвеева, А.В. Мазаев и М.Я. Руда на Европейском конгрессе кардиологов доложили об эффективном внутрикоронарном введении фибринолизина при остром инфаркте миокарда. В последующем Е.И. Чазов успешно применил фибринолизин для лечения ишемического инсульта у маршала Г.К. Жукова. К большому сожалению, в ходе перестройки в нашей стране от фибринолизина, несмотря на его эффективность, почему-то отказались, и предприятия, созданные для его производства, были закрыты. Сегодня на вооружении врачей имеются следующие тромболитики, рекомендуемые Европейским обществом кардиологов: альтеплаза — тканевой активатор плазминогена, ретеплаза — рекомбинантный активатор плазминогена, тенектеплаза — тканевой активатор плазминогена и стрептокиназа. Но создано их значительно больше, я упомянул только рекомендуемые.

Тромболитическая терапия постоянно совершенствуется. Клинические наблюдения привели к заключению, что эффективность лечения повышается в том случае, если тромболитики вводить вместе с гепарином. Об этом говорил Б.А. Кудряшов еще в 1960 г., объясняя действие противосвертывающей системы. Совершенствование тромболитической терапии заключается в следующем: введение гепарина рекомендуется осуществлять одновременно с введением тромболитика — альтеплазы, ретеплазы, тенектеплазы — внутривенно в течение 24–48 ч. Для стрептокиназы такие рекомендации не были установлены. Вместо гепарина возможно введение фондапаринукса.

Эффективность тромболитической терапии доказана многими международными исследованиями. Наилучший эффект тромболитическая терапия проявляет при ее быстром начале, при применении уже упомянутых новых тромболитических средств, а также при одновременном назначении антикоагулянтов и антиагрегантов.

Наш личный опыт применения тромболитической терапии при лечении инфаркта миокарда следующий: было пролечено более 1000 больных. Нами применялись стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена, фибринолизин, урокиназа. Было показано, что все тромболитики улучшали результаты лечения, и это не зависело от возраста больных. В ходе нашей работы был предложен метод «быстрого тромболитизиса». Суть его следующая: 750 000 единиц стрептокиназы растворяли в 20 мл физиологического раствора и вводили внутривенно в течение 5–7 мин. Эффективность лечения составила 83,3% при лечении в течение первых 6 ч от начала клинических проявлений. Результаты работы были опубликованы в журнале «Клиническая медицина» (Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В.) [22].

Современный врач обязан знать об эффективности лечения тромбозов легочной артерии. Наилучших

успехов достигли врачи Нижнего Новгорода под руководством профессора А.П. Медведева. Ими была разработана стратегия лечения венозного тромбоэмболизма, которая состоит в восстановлении циркуляции крови, нормализации проходимости легочных артерий и предупреждении возникновения новых тромбозов [23]. После установления диагноза ТЭЛА рекомендуется производить измерение давления в легочной артерии и уточнять тип легочной тромбоэмболии с использованием контрастной компьютерной томографии сердца и легочной артерии.

При центральной локализации ТЭЛА необходима операция, при периферической локализации — тромболизис. Хирургическое лечение тромбоэмболии легочной артерии требуется при систолическом давлении в легочной артерии, превышающем 50 мм рт. ст., а также при наличии тромбоэмбола в полости сердца. Его следует осуществлять при центральной или комбинированной локализации тромба в легочной артерии, а также при невозможности или неэффективности тромболитической терапии. Эффективность лечения легочного тромбоэмболизма комбинированного типа определяется показателями мониторингирования давления в легочной артерии. Адекватное хирургическое лечение легочного тромбоэмболизма, выполненное при центральной или комбинированной локализации, имеет небольшой риск и должно быть успешным.

Тромболитическую терапию следует проводить с «открытыми глазами», что подразумевает динамическое мониторингирование давления в легочной артерии. Тромболитическая терапия считается эффективной только при прогрессивном снижении давления в легочной артерии.

Своевременная хирургическая дезобструкция сосудов при высокой легочной посттромбоэмболической гипертензии является эффективной операцией и позволяет добиться полной регрессии сердечно-легочной патологии. Адекватное лечение острой и подострой форм тромбоэмболии легочных артерий позволяет предупредить развитие хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии и обеспечивает достоверно лучшее качество жизни пациентов, позволив избежать длительной нетрудоспособности и инвалидизации больных.

Следует отметить, что профессор А.П. Медведев выполнил более 150 успешных операций при лечении ТЭЛА, больше всех в мире. Под его руководством изданы рекомендации: «Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии» [24].

Лечение геморрагических состояний осуществляется следующим образом. Все больные гемофилиями получают недостающие факторы свертывания крови. При гемофилии А наиболее распространенными являются препараты октанат, гемоктин, когенэйт ФС и др. Создана система для введения раствора фактора VIII, которая пригодна для использования самим пациентом на дому. При отсутствии препарата применяется свежезамороженная плазма. При ингибиторных формах используется концентрат фактора VII — Новосэвен, Фейба. В настоящее время уже начала осуществляться генная терапия гемофилий. При аутоиммунной тромбоцитопении,

идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, или болезни Верльгофа, эффективно применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим — Энплейт, элтромбопаг — Револейд), глюкокортикоидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза. Но наиболее эффективной считается спленэктомия, излечивающая почти 80% больных.

Обществу следует знать, что хотя эффективность стационарного лечения постоянно повышается, смертность людей во всем мире от нарушений гемокоагуляции, в основном от тромбозов, продолжает расти, так как более половины больных с тромбозами погибают в течение 30 мин от начала клинической симптоматики, не дождавшись врачебной помощи. В связи с этим следует знать, что главной задачей современной медицины является профилактика атеротромбоза и венозного тромбоэмболизма.

Первичная профилактика атеротромбоза должна осуществляться следующим образом. Населению должны быть разъяснены требования здорового образа жизни, которые необходимо соблюдать. Индекс массы тела должен быть менее 25 кг/м². Регулярная физическая активность должна составлять не менее 40 мин ходьбы в сутки. Необходимо избегать все формы табака. Общий холестерин должен быть менее 5,0 ммоль/л, сахар крови — менее 5,0 ммоль/л, артериальное давление — менее 130/80 мм рт. столба.

Вторичная профилактика атеротромбоза должна проводиться путем ингибции функции тромбоцитов и сохранения целостности атеросклеротической бляшки путем применения антиагрегантов и назначения статинов. При этом врач должен знать, что статины для вторичной лекарственной профилактики атеротромбоза используются не только для снижения уровня холестерина, а для подавления действия металлопротеиназ, нарушающих стенку атеросклеротической бляшки. Назначение комбинации Кардиомагнила с розувастатином считаю оптимальным.

Новые исследования выявили связь гемокоагуляции с иными системами. Обнаружено, что факторы свертывания крови активно связаны с системой комплемента (С3, С4), калликреин-кининовой системой, а также с иммунной системой. Выявлено, что тромбоциты принимают участие во врожденном иммунитете (Innate immunity). С помощью толл-рецепторов (TOL2, TOL4) они выявляют наличие бактерий в своем окружении. При этом α -гранулы тромбоцитов выделяют хемокины, факторы роста и бактерицидные белки, способствующие развитию воспаления [25]. Тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами и способствуют созданию ими экстрацеллюлярных ловушек. О формировании экстрацеллюлярных образований нейтрофилов впервые сообщил японский исследователь Н. Takei [26]. В 2004 г. в журнале Science немецкие ученые из института Макса Планка под руководством Arturo Zychlinsky опубликовали статью, в которой показали, что нейтрофилы обладают способностью образовывать внеклеточные нити, которые стали называть нейтрофильными внеклеточными ловушками (Neutrophil Extracellular Traps) [27]. Выяснено, что эти нейтрофильные ловушки образуются нитями, которые состоят из хроматинных

окруженных гистонами и бактерицидными белками. Отрицательный заряд ДНК этих нитей создает условия для формирования прокоагулянтной поверхности и имеет определенные взаимоотношения с гемокоагуляцией. В то же время нейтрофильные нити в свою очередь сами обладают способностью активировать тромбоциты. Было показано, что через ДНК и гистоны нити нейтрофилов активируют тромбообразование усилением формирования тромбина через тканевой фактор и через фактор XII [28]. А фибринолиз способствует формированию и росту нейтрофильных нитей. Нейтрофилы вместе с тромбоцитами создают условия для формирования иммунотромбоза. Термин «иммунотромбоз» был предложен немецкими учеными В. Engelmann, S. Massberg [29]. Они полагали, что это «физиологическая» форма тромбоза, направленная на предупреждение диссеминации патогена. К нему вернулись в ходе эпидемии COVID-19.

В настоящее время пришли к заключению о том, что гемокоагуляция и иммунные механизмы тесно переплетены [30]. Таким образом современный врач должен знать, что кроме атеротромбоза существует еще и иммунотромбоз. Можно предположить, что он возникает постоянно, может иметь ограниченное распространение и являться причиной развития атеросклероза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Owen Charles. A History of blood coagulation. Rochester. Minnesota. 2001.
- Schmidt A. Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Reichert-DuBois-Reymond's. *Arch. Anat. Physiol.* 1861;545–587
- Bizzozero's new corpuscle. *Lanzet.* 1882;1:446.
- Arthus M., Pages C. Nouvelle theorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. Physiol.* 1890;2:739–746.
- Кудряшов Б.А. Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960. [Kudryashov B.A. Problems of Bloodcoagulation and Thrombosis. M., 1960. (In Russian)].
- Лабораторные методы исследования свертывания крови. Методические рекомендации. Третье издание. ВАТИПСС и РАМЛД. Москва, 2016. [Laboratory methods of bloodclotting investigation. Recommendations. RATHVP and RAMLD. Moscow, 2016 (In Russian)].
- Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Москва, МИА, 2009. [Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and Antithrombotic therapy in clinical practice. Moscow, MIA, 2009. (In Russian)].
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126.
- Moreno P. Pathophysiology of atherothrombosis. In atherothrombosis: the global approach for global disease. *Highlights monograf from an international expert meeting on Atherothrombosis.* 1998;26–27:2–4.
- Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз эмболизм и тромбоз эмболизм легочной артерии. Москва, МИА, 2005. [Bokarev I.N., Popova L.V. Venous thromboembolism and pulmonary thromboembolism. Moscow, MIA, 2005. (In Russian)].
- Bergquist D., Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *British J. Surg.* 1985;105–108.
- Stein P.D. Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;978–981.
- Virchow R. Phlebose und thrombose in gefasssystem. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.* Frankfurt. 1856.
- Rosendal F.R. Testing for thrombophilia: is it ever useful? В кн: *Международный конгресс тромбозы, гемостаз и патология со-*
- судов. Современные подходы к диагностике и лечению. М., 2014:88. [In book: International Congress-thrombosis, haemostasis and vascular pathology. Modern approach to diagnosis and treatment. Moscow, 2014:88. (In Russian)].
- Бокарев И.Н., Попова Л.И., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. ВАТИПСС. М., 2016. [Bokarev I.N., Popova L.V. Savin A.A. DIC-syndrome and constant intravascular microbloodcoagulation. RATBAPV. Moscow, 2016. (In Russian)].
- Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Козлова Т.В., Бокарев И.Н. Оральные антикоагулянты. Второе издание. М., МИА, 2021 [Popova L.V., Kondratyeva T.B., Kozlova T.V., Bokarev I.N. Oral anticoagulants. Second edition. Moscow, MIA, 2021. (In Russian)].
- Tillett W.S., Garner R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exper. Med.* 1933;68:485–502.
- Tillett W.S. Sherry S. Te effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) on ibrinous, purulent and sanguinous pleural exudation. *J. Clin. Invest.* 1949;28:173–190.
- Fletcher A.P. Alkarsig N. Sherry S. Treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans. Assoc. Amer. Physician.* 1958;71:287–296.
- Андреев Г.В. Фибринолиз. М., 1967. [Andreenko G.V. Fibrinolysis. M., 1967. (In Russian)].
- Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., Медицина, 1977. [Chasov E.I., Lakin K.M. Anticoagulants and Thrombolytics. M., Medicine, 1977. (In Russian)].
- Бокарев И.Н., Павлов А.В., Янкин В.В., Чаусовский Г.М. Влияние фибринолизина и препаратов стрептокиназы на течение и прогноз острого инфаркта миокарда. *Клиническая медицина*, 1991;11:110–113. [Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V., Chausovsky G.M. Fibrinolysin and streptokinases influence on myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina.* 1991;11:110–113. (In Russian)].
- Медведев А.П., Соболев Ю.А., Немирова С.В. Стратегия лечения ТЭЛА. В кн: *Международный конгресс тромбозы, гемостаз и патология сосудов. Современные подходы к диагностике и лечению.* М., 2014:79. [Medvedev A.P., Sobolev Yu. A., Nemirova C.V. Strategy of pulmonary embolism treatment. In book: International congress on thrombosis, hemostasis and vascular pathology. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow, 2014:79. (In Russian)].
- Медведев А.П. (редактор). Рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоз эмболии легочной артерии. М., 2016. [Medvedev A.P. (editor). Recommendation. Diadnosis, treatment and prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. M., 2016. (In Russian)].
- Hally K., Fauteux-Daniel S., Hamzeh-Cognasse H., Larsen P., Cognasse F. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRs): At the interface of vascular immunity and thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):6150. DOI: 10.3390/ijms21176150
- Takei H., Araki A., Watanabe H., Ichinose A., Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J. Leukoc. Biol.* 1996;59(2):229–40. DOI: 10.1002/jlb.59.2.229
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann Ch. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385
- Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B. et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(08):1021–1029.
- Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345
- Wienkamp A.-K., Erpenbeck L. Rossaint J. Platelets in the NETworks interweaving inflammation and thrombosis. *Frontiers in Immunology.* DOI: 10.3389/fimmu.2022.953129

Поступила 12.01.2024

Принята в печать 23.01.2024

Информация об авторе

Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор, президент Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, <https://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Information about the author

Igor N. Bokarev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov