

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Арипов А.Н.¹, Каюмов У.К.¹, Иноятова Ф.Х.², Хидоятова М.Р.¹

РОЛЬ ЛЁГКИХ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Ташкентский институт усовершенствования врачей Минздрава Узбекистана, 100007, Ташкент, Узбекистан;

²Ташкентская медицинская академия Минздрава Узбекистана, 100109, Ташкент, Узбекистан

В легочной ткани содержатся различные элементы системы гемостаза, которые могут освободиться из легких, как в физиологических, так и в патологических условиях. Пандемия COVID-19 привела к увеличению числа больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). При повреждении лёгких нарушения коагуляции опосредуются путем тканевой фактора (ТФ) – фактора VIIa (F VIIa), и ингибирование этого пути полностью устраняет внутрилегочное отложение фибрина. Снижение активации ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ) также способствует легочной коагулопатии при ОРДС. Коагулопатия, вызванная воспалением легких, может усугубить повреждение легких и, таким образом, способствовать прогрессированию болезни. Цитокины являются основными связывающими факторами между воспалением и изменениями свертывания крови и фибринолизом. Источниками провоспалительных цитокинов в легких, вероятно являются альвеолярные макрофаги. Активация альвеолярных макрофагов происходит через ядерный фактор каппа-би (NF-κB), контролирующего этапы транскрипции экспрессии генов иммунного ответа, апоптоза клеток, что приводит к развитию воспаления и аутоиммунных заболеваний в результате прямой стимуляции экспрессии ТФ. И наоборот, коагуляция сама по себе может повлиять на бронхоальвеолярное воспаление. Коагуляция приводит к образованию протеаз, которые взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, активируя внутриклеточные сигнальные пути. Применение антикоагулянтной терапии, имеющее также противовоспалительное действие, может быть одной из терапевтических мишеней при коронавирусной инфекции. Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным изучить влияние антикоагулянтных вмешательств на клинически значимые кардиореспираторные параметры.

Ключевые слова: обзор литературы; COVID-19; гемостаз; легкие.

Для цитирования: Арипов А.Н., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Хидоятова М.Р. Роль лёгких в системе гемостаза (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (7): 411-416. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-411-416>

Aripov A.N.¹, Kayumov U.K.¹, Inoyatova F.Kh.², Khidoyatova M.R.¹

ROLE OF LUNGS IN THE HEMOSTASIS SYSTEM (REVIEW OF LITERATURE)

¹Tashkent institute of postgraduate medical education;

²Tashkent Medical Academy

The lung tissue contains various hemostatic system elements, which can be released from the lungs, both under physiological and pathological conditions. The COVID-19 pandemic has led to an increase in the number of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in intensive care units worldwide. When the lungs are damaged, coagulation disorders are mediated by tissue factor (TF) – factor VIIa (F VIIa), and inhibition of this pathway completely eliminates intrapulmonary fibrin deposition. A tissue factor pathway inhibitor TFPI also contributes to pulmonary coagulation disturbance in ARDS. Pulmonary coagulation disturbance caused by pneumonia can worsen the damage to the lungs and thus contribute to the progression of the disease. Cytokines are the main linking factors between inflammation and changes in blood clotting and fibrinolysis. The sources of proinflammatory cytokines in the lungs are probably alveolar macrophages. The activation of alveolar macrophages occurs through the nuclear factor kappa-bi (NF-κB), which controls the transcription of the expression of immune response genes, cell apoptosis, which leads to the development of inflammation and autoimmune diseases as a result of direct stimulation of TF activation. Conversely, coagulation itself can affect bronchoalveolar inflammation. Coagulation leads to the formation of proteases that interact with specific cellular receptors, activating intracellular signaling pathways. The use of anticoagulant therapy, which also has an anti-inflammatory effect, perhaps one of the therapeutic targets for coronavirus infection. The difficulty here is that it seems appropriate to study anticoagulant interventions' influence on clinically significant cardio-respiratory parameters.

Key words: review literature; COVID-19; hemostatic; lung tissue.

For citation: Aripov A.N., Kayumov U.K., Inoyatova F.Kh., Khidoyatova M.R. Role of lungs in the hemostasis system (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (7): 411-416 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-411-416>

For correspondence: *Khidoyatova M.R.*, PhD, assistant of the department Functional Diagnostics; e-mail: khidoyatova.m@mail.ru

Information about authors:

Aripov A.N. <https://orcid.org/0000-0002-3074-6634>;

Kayumov U.K. <https://orcid.org/0000-0002-1611-3064>;

Inoyatova F.Kh., <https://orcid.org/0000-0003-1810-250X>;

Khidoyatova M.R. <https://orcid.org/0000-0001-6591-1268>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

The authors would like to thank by the vice-rector for science Tashkent institute of postgraduate medical education, Atakhanov Shukhrat for his great support.

Received 31.01.2021
Accepted 15.04.2021

В литературе появляется всё больше клинических наблюдений и научных исследований с различными данными об особенностях нарушений системы гемостаза при коронавирусной инфекции (COVID-19). В данном обзоре мы решили представить функцию лёгких в регуляции системы гемостаза, как основного органа поражения при COVID-19.

Одной из важнейшей нереспираторной функций легких является их участие в регуляции функционального состояния системы гемостаза [1]. Легочная ткань содержит разнообразные компоненты системы гемостаза, которые могут освободиться из легких, как в физиологических, так и в патологических условиях [1,2]. Пандемия COVID-19 привела к увеличению числа пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Исследование поврежденного легкого при ОРДС демонстрирует повреждение эпителиальных клеток, представленное обширным некрозом пневмоцитов, набуханием эндотелиальных клеток с расширением межклеточных пространств и образованием гялиновых мембран, состоящих из фибрина в альвеолярных протоках и воздушных пространствах. На более поздних стадиях происходит массивная инфильтрация нейтрофилов и других воспалительных клеток, и фибриновые тромбы можно будет увидеть в альвеолярных капиллярах и в более мелких легочных артериях [3]. Обильное присутствие внутрисосудистого и внесосудистого фибрина, по-видимому, является специфическим признаком ОРДС и является гораздо более сложным, чем отложение фибрина, связанное с тяжелым воспалением в других органах.

У больных с тяжелой пневмонией идёт сдвиг альвеолярного гемостатического баланса. В бронхоальвеолярном содержимом обнаруживается заметно повышенная прокоагулянтная активность. Соответственно, фибринолитическая активность в бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) снижена, что связано с высокими концентрациями ингибиторов фибринолиза в легких [4-7]. Изменения альвеолярного гемостатического баланса более выражены при альвеолярной пневмонии, чем при бронхопневмонии. Однако степень гемостатических изменений при тяжелой пневмонии, требующей искусственной вентиляции легких, почти идентичны таковым при ОРДС [3].

Среди тканевых факторов наиболее заметная роль принадлежит тканевому фактору (ТФ), именуемому также – фактор III или тканевой тромбопластин. Им богаты различные ткани, в том числе легочная. Поэтому разрушение тканей также может приводить к развитию ДВС-синдрома [8], и активация образования альвеолярного тромбина при пневмонии усиливается под воздействием комплекса ТФ – фактор

свёртывания VII (ФVII)[6]. Во время инфицирования и взаимодействия микроорганизмов с компонентами защиты организма активация коагуляции в легких инициируется повышенным выбросом ТФ, который постоянно и в большом количестве присутствует в легких [9]. Во время легочной инфекции, которая, вероятно, опосредована провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), наряду с популяциями основных клеток, как местные, так и инфильтрирующие макрофаги, становятся источниками ТФ [10]. Кроме того, эксперименты *in vitro* показывают, что «липолисахарид-стимулированные» легочные макрофаги могут экспрессировать другие факторы свертывания и фибриноген [11, 12]. ТФ-индуцированное образование тромбина плохо контролируется физиологическими антикоагулянтными механизмами в легких. Легкие только в очень ограниченной степени способны продуцировать протеин С, физиологический антикоагулянт, который активируется под действием тромбина, превращаясь в активированный протеин С, способный связываться с протеином S и расщеплять факторы коагуляции Va и VIIIa. Активированный протеин С (АПС) обладает также выраженной противовоспалительной и антиапоптозной активностью [13]. Однако способность вырабатывать АПС нарушается во время повреждения легких. Относительная недостаточность системы протеина С может быть вызвана повышенным потреблением и ускоренным расщеплением протеина С эластазой нейтрофилов [14].

Некоторые авторы указывают на то, что недостаточность протеина С в воспаленных легких связана с выбросом высокого уровня растворимого тромбомодулина [15]. Тромбомодулин, находясь на мембране эндотелиальных клеток, связывает молекулу тромбина из крови. При этом образовавшийся комплекс тысячекратно ускоряет активацию протеина С. Более того, связанный тромбин исключается из системы свёртывания крови [15-17]. Аналогично, в норме в легких присутствуют относительно низкие концентрации антитромбина (АТ), но АТ быстро расходуется во время эндотоксемии, что приводит к резкому снижению его концентрации [18]. Экспериментальные модели продемонстрировали, что во время течения легочных инфекций эндогенный АТ значительно снижается в БАЖ [19,20].

Несмотря на усиление продукции бронхоальвеолярного фибрина, фибринолитическая активность снижена в БАЖ пациентов с пневмонией, что, по-видимому, связано с высокими концентрациями в легких PAI-1 (ингибитор активаторов плазминогена), основного ингибитора фибринолиза в легких [21]. Основная функция PAI-1 заключается в ин-

гибировании сериновых протеаз tPA и активатора плазминогена урокиназы (uPA). Предполагается, что основная роль uPA заключается в активации протеолитических реакций в межклеточном пространстве при связывании с её рецептором (uPAR), включающих также локальное образование плазмينا. Плазмин опосредует деградацию внеклеточного матрикса либо сам по себе, либо в сочетании с матриксными металлопротеиназами. В этом сценарии PAI-1, связываясь с uPA ингибирует его действие, предотвращая этим образование плазмина. Дополнительное ингибирование опосредуется связыванием PAI-1 с рецепторным комплексом uPA, что приводит к деградации последнего. PAI-1 присутствует в повышенных количествах при ожирении и метаболическом синдроме (МС) [22]. Это связано с учащением случаев тромбоза у пациентов с такими состояниями. Возможно, данные изменения и являются одной из причин тяжёлого течения кардиореспираторной дисфункции при COVID-19 у пациентов с ожирением и МС. Вместе с тем, изучение гемостаза у больных с МС показало, что инсулинорезистентность и гипергликемия оказывают отрицательное влияние на состояние гемостазиограммы [23, 24]. Важная роль фибринолитической системы в патогенезе пневмонии обосновывается тем наблюдением, что угнетение бронхоальвеолярного фибринолиза начинается за несколько дней до клинического проявления пневмонии [6].

Анализ БАЖ пациентов с пневмонией и ОРДС показывает усиление активации процесса коагуляции и ингибирования фибринолиза, коррелирующих с тяжестью воспаления [25]. Проспективные клинические исследования также демонстрируют увеличение маркеров образования тромбина у пациентов с легким ОРДС, прогрессирующим до тяжелого [26]. У пациентов с ОРДС в БАЖ выявляются повышенные уровни растворимого ТФ и двухцепочечного фактора VII (ФVIIa), что приводит к повышенному образованию тромбина [27–29]. D.L. Miller и соавт. [30] показали, что при повреждении лёгких ингибирование комплекса ТФ – ФVIIa полностью устраняет внутрилегочное отложение фибрина. В то же время природные антикоагулянты недостаточно активируются при повышенной коагуляционной активности. Наряду со снижением уровней АПС, уровни растворимого тромбомодулина в жидкости при отеке легких у пациентов с ОРДС значительно выше, чем в плазме [31]. Считается, что это происходит из-за окисления тромбомодулина и выделения его с поверхности клетки, что связано с плохими клиническими исходами. Важность АТ в патогенезе повреждения легких, вызванного липополисахаридами, показано в исследованиях на крысах с эндотоксемией, введение которым высоких доз АТ предотвращает отложение легочного фибрина и повреждение легких [32]. Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) также способствует легочной коагулопатии при ОРДС. Хотя уровни ИПТФ были повышены в отечной жидкости у пациентов с ОРДС по сравнению с больными с гидростатическим отеком

легких, большая часть внутриальвеолярного ИПТФ была в инактивированной форме и, следовательно, не могла в достаточной степени блокировать прокоагулянтную активность комплекса ТФ-ФVIIa [33].

Бронхоальвеолярный фибринолиз может играть важную роль в патогенезе ОРДС. PAI-1 увеличивается при ОРДС и, вероятно, секретруется эпителиальными клетками легких, фибробластами и эндотелиальными клетками [34]. В результате фибринолитическая способность БАЖ для пациентов с ОРДС заметно снижается. Более высокие уровни PAI-1 также связаны с более высокой смертностью у пациентов с ОРДС [35]. PAI-2, менее мощный ингибитор фибринолиза, который секретируется альвеолярными макрофагами, также, по-видимому, играет важную роль [36]. Липополисахарид-стимулированные альвеолярные макрофаги человека способны секретировать относительно большие количества PAI-2 [36].

Реакция системы бронхоальвеолярной коагуляции на воспаление. Активация коагуляции при воспалении – это физиологический процесс, который помогает сдерживать воспалительную активность или даже инфекцию на месте повреждения. Однако коагулопатия, вызванная воспалением легких, может усугубить повреждение легких и, таким образом, способствовать прогрессированию болезни.

Цитокины являются основными связывающими факторами между воспалением, изменениями свертывания крови и фибринолизом. Сходная медиаторная роль цитокинов в индуцированных эндотоксинами изменениях бронхоальвеолярной коагуляции и фибринолиза была установлена в экспериментах на шимпанзе с эндотоксемией [18]. Введение моноклональных антител против интерлейкина-6 (ИЛ-6) полностью устраняло вызванную эндотоксинами активацию образования бронхоальвеолярного тромбина, что указывает на то, что активация бронхоальвеолярной коагуляции зависит от ИЛ-6. Лечение анти-TNF- α только частично ингибировало активацию коагуляции. Альвеолярные макрофаги, вероятно, являются источниками провоспалительных цитокинов в легких. Активация альвеолярных макрофагов происходит через ядерный фактор каппа-би (NF- κ B), в результате прямой стимуляции его активации ТФ [37]. С другой стороны, коагуляция сама по себе может повлиять на бронхоальвеолярное воспаление. Коагуляция приводит к образованию протеаз, которые взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, активируя внутриклеточные сигнальные пути. Комплекс ТФ-ФVIIa может регулировать воспалительный ответ либо напрямую, либо через образование ФХа, тромбина и фибрина. Наиболее важным механизмом, с помощью которого протеазы свертывания крови влияют на воспаление, является связывание с рецепторами, активируемыми протеазой (PAR) [38]. Связывание ТФ-ФVIIa с PAR-2 усиливает воспаление за счет продукции хемокинов и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может вызывать изменения проницаемости сосудов [39]. *In vitro* ТФ и ФVIIa непосредственно усиливают продукцию активных форм кислорода макрофагами [40].

Тромбин, а также тромбоксан А2, который продуцируется тканью легких, активируют тромбоциты, что приводит к широкому спектру клеточных ответов, которые могут способствовать развитию повреждения легких [41]. Следовательно, взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов играют важную роль в привлечении нейтрофилов в легкие во время повреждения легких и ОРДС.

Фибрин участвует в регулировании воспалительной реакции, которая восстанавливает структуру и функцию поврежденных тканей. Однако было описано, что чрезмерное отложение фибрина в легких оказывает прямое провоспалительное действие. Связывание фибрина с моноцитами активирует транскрипцию NF-κB и PAI-1, которые, в свою очередь, регулируют продукцию различных цитокинов [37]. Кроме того, связывание фибрина с моноцитами, а также с другими клетками, такими, как фибробласты, усиливает воспалительный ответ, облегчая и усиливая миграцию клеток, и может в конечном итоге привести к фиброзу легких [2]. Фибрин может также напрямую нарушать функцию легких, инактивируя сурфактант, что приводит к потере эластичности легких и ателектазу [42].

Влияние антикоагулянтной терапии при коагулопатии легких. Терапевтические вмешательства, направленные на блокирование коагуляции или стимуляцию фибринолиза, теоретически могут ослабить воспалительную реакцию во время ОРДС и уменьшить повреждение легких. Гепарины обладают противовоспалительным действием, помимо их антикоагулянтных свойств [43]. Противовоспалительные свойства низкомолекулярного гепарина (НМГ) и нефракционированного гепарина включают ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов, таких, как TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β и трансформирующего фактора роста β (TGF-β), предотвращение адгезии лейкоцитов, ингибирование активации комплемента и повышение антиоксидантной активности эндотелиальных клеток сосудов [44]. Подавление активации NF-κB также способствует проявлению вышеуказанных эффектов. Способствуют ли эти противовоспалительные механизмы положительному эффекту гепарина при лечении ОРДС, полностью не выяснено.

Экспериментальные исследования с легочной коагулопатией на моделях пневмонии у грызунов, продемонстрировали, что местное лечение гепарином ослабляет коагулопатию в легких и снижает физиологические признаки легочного повреждения [45]. Однако положительный эффект местного лечения гепарином на распространение бактерий и смертность не был подтвержден [45]. Хотя местное лечение гепарином действительно предотвращало легочную коагуляцию на моделях повреждения легких, вызванного эндотоксемией, оно не однозначно уменьшало повреждение легких [46], хотя, в некоторых предыдущих исследованиях, распыленный гепарин снижал концентрацию общего белка в бронхоальвеолярной жидкости, улучшал гистологию и процессы газообмена [47]. Инфузия нефракционированных

гепаринов действительно уменьшила отложения легочного фибрина и улучшила оксигенацию в модели повреждения легких у овец [48].

Заключение. Отложение фибрина присуще повреждению легких по разным причинам, включая ОРДС при COVID-19, и возможно, как вторичное повреждение легких по отношению к системному воспалению. Опосредованная путем ТФ-ФVIIa активация коагуляции, которой недостаточно противодействуют местные естественные ингибиторы коагуляции и одновременное подавление фибринолиза, приводит к аномальному обмену фибрина. Повреждение легких может усугубляться различными механизмами, такими, как протеазы свертывания крови, взаимодействующие со специфическими клеточными рецепторами, а также прямые и опосредованные эффекты ТФ-ФVIIa, FXa, тромбина и фибрина, что приводит к массивному поступлению в артериальный кровоток биологически активных веществ, факторов свертывания и клеточных агрегатов. И весь процесс стимулирует иммунореактивный ответ организма («цитокиновый» шторм, активирующий макрофаги, тромбоциты и клетки эндотелия) и происходит генерализация процесса с развитием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Исходя из вышеизложенного, применение антикоагулянтной терапии, в дополнение имеющее противовоспалительное действие, может быть одной из терапевтических целей при коронавирусной инфекции. Вместе с тем, представляется целесообразным изучить влияние антикоагулянтных вмешательств в отношении клинически значимых кардиореспираторных параметров.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проректору по науке Атаханову Шухрату Эргашевичу за техническую помощь в подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–7, 9–22, 25–48
см. REFERENCES)

1. Чурляев Ю.А., Редкокаша Л.Ю. Роль тромбоцитарного сосудистого звена гемостаза в развитии легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2006; 2:22-5.
8. Питкевич Э.С., Угольник Т.С., Лызинов А.А., Брель Ю.И. Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция. Учебно-методическое пособие. Гомель 2007. С.43
23. Махмудова А.Д., Исмадова М.Н., Сабиров И.С., Каюмов У.К. Некоторые показатели тромбоцитарного звена гемостаза при нарушении различных фаз гликемической кривой. *Евразийский вестник педиатрии*. 2020; 3(6): 88-92.
24. Каюмов У.К., Исмадова М.Н., Зиямухамедова М.М., Саипова М.Л. Оценка сопряженности протромбинового индекса с основными показателями гликемии. *Новый день в медицине*. 2020; 3(31): 552-6.

REFERENCES

1. Churlyayev Yu. A., Redkokasha L. Yu. The role of platelet vascular hemostasis in the development of pulmonary complications in severe traumatic brain injury. *Obshchaya reanimatologiya*. 2006; 2:22-5. (in Russian)
2. Glas G.J., Van der Sluijs K.F., Schultz M.J., Hofstra J.H., van der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Thromb.Haemost.* 2013; 11:17-25.
3. Bellingan G.J. The pulmonary physician in critical care: the pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*.2002; 57:540-6.
4. Laterre P.F., Wittebole X., Dhainaut J.F. Anticoagulant therapy in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31:329-36.
5. Levi M., van der Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109:2698-704.
6. Schultz M.J., Millo J., Levi M., Hack C.E., Weverling G.J., Garrard C.S., van der Poll T. Local activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the lung during ventilator associated pneumonia. *Thorax*. 2004; 59:130-5.
7. Haitsma J.J. Schultz M.J., Hofstra J.J., Kuiper J.W., Juco J., Vaschetto R., Levi M., Zhang H., Slutsky A.S. Ventilator-induced coagulopathy in experimental Streptococcus pneumonia. *Eur. Respir J.* 2008; 32:1599-606.
8. Pitkevich Ye. S., Ugol'nik T. S., Lyzikov A. A., Brel' Yu. I. Hemostasis system: physiology, pathophysiology and drug correction [Uchebno-metodicheskoe posobie]. Gomel'; 2007. (in Russian)
9. Mingming Xue, Zhan Sun, Mian Shao, Jun Yin, Zhi Deng, Jin Zhang et al. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13 (1):172.
10. Opal S.M. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit. Care Med.* 2000; 28:77-80.
11. Altieri D.C. Inflammatory cell participation in coagulation. *Semin Cell Biol.* 1995; 6:269-74.
12. Chapman H.A. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1997; 9:714-24.
13. Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection. *Blood*. 2018;132(2):159-69.
14. Cornet A.D., Hofstra J.J., Vlaar A.P., Tuinman P.R., Levi M., Girbes A.R. et al. Activated protein C attenuates pulmonary coagulopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Throm. and Haemost.* 2013; 11(5):894-901.
15. Choi G., Schultz M.J., Levi M., Van der Poll T., Millo J.L., Garrard C.S. Protein C in pneumonia. *Thorax*. 2005; 60: 705-6.
16. Choi G., Wolthuis E.K., Bresser P., Levi M., van der Poll T., Dzoljic M. et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology*. 2006; 105:689-95.
17. Hoogerwerf J.J., de Vos A.F., Levi M., Bresser P., van der Zee J.S., Draing C. et al. Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the human lung on bronchial instillation of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide. *Crit. Care Med.* 2009; 37:619-25.
18. Levi M., van der Poll T., ten Cate H., Kuipers B., Biemond B.J., Jansen H.M., ten Cate J.W. Differential effects of anti-cytokine treatment on bronchoalveolar hemostasis in endotoxemic chimpanzees. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998; 158: 92-8.
19. Choi G., Hofstra J.J., Roelofs J.J., Florquin S., Bresser P., Levi M. et al. Recombinant human activated protein C inhibits local and systemic activation of coagulation without influencing inflammation during *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rats. *Crit. Care Med.* 2007; 35:1362-8.
20. Choi G., Hofstra J.J., Roelofs J.J., Rijneveld A.W., Bresser P., van der Zee J.S. et al. Antithrombin inhibits bronchoalveolar activation of coagulation and limits lung injury during *Streptococcus pneumoniae* in rats. *Crit. Care Med.* 2008; 36:204-10.
21. Hofstra J.J., Haitsma J.J., Juffermans N.P., Levi M., Schultz M.J. The role of bronchoalveolar hemostasis in the pathogenesis of acute lung injury. *Throm. and Haemost.* 2008; 34:475-84.
22. Carter J.C., Church F.C. Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and plasminogen activator inhibitor-1. *PPAR Res.* 2009; 2009:345320. doi:10.1155/2009/345320
23. Makhmudova A.D., Ismatova M.N., Sabirov I.S., Kayumov U.K. Some indicators of the platelet link of hemostasis in violation of various phases of the glycemic curve. *Evrziyskiy vestnik pediatrii*.2020; 3(6): 88-92. (in Russian)
24. Kayumov U.K., Ismatova M.N., Ziyamukhamedova M.V., Saipova M.L. Assessment of the correlation of the prothrombin index with the main indicators of glycemia. *Novyi den` v meditsine*. 2020; 3(31); 552-6. (in Russian)
25. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc. Med.* 2020 10; 25(5):471-8.
26. Fuchs-Buder T., de Moerloose P., Ricou B., Reber G., Vifian C., Nicod L. et al. Time course of procoagulant activity and D dimer in bronchoalveolar fluid of patients at risk for or with acute-respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:163-7.
27. Idell S., Koenig K.B., Fair D.S., Martin T.R., McLarty J., Maunder R.J. Serial abnormalities of fibrin turnover in evolving adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol.* 1991; 261:240-8.
28. Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. Tissue factor in coagulation: which? where? when? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29(12):1989-96
29. Butenas S., Brummel K.E., Bouchard B.A., Mann K.G. How factor VIIa works in hemophilia. *Thromb. Haemost.* 2003;1(6):1158-60.
30. Miller D.L., Welty-Wolf K., Carraway M.S., Ezban M., Ghio A., Suliman H., Piantadosi C.A. Extrinsic coagulation blockade attenuates lung injury and proinflammatory cytokine release after intratracheal lipopolysaccharide. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26:650-8.
31. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003;285:514-21.
32. Okajima K. Antithrombin prevents endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9(Suppl 2):25-37.
33. Bastarache J.A., Wang L., Wang Z., Albertine K.H., Matthay M.A., Ware L.B. Intra-alveolar tissue factor pathway inhibitor is not sufficient to block tissue factor procoagulant activity. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 294:874-81.
34. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. *Crit. Care Med.* 2002; 30:274-80.
35. Prabhakaran P., Ware L.B., White K.E., Cross M.T., Matthay M.A., Olman M.A. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2003; 285:20-8.
36. Wygrecka M., Markart P., Ruppert C., Petri K., Preissner K.T., Seeger W., Guenther A. Cellular origin of pro-coagulant and (anti)-fibrinolytic factors in bleomycin-injured lungs. *Eur. Respir. J.* 2007; 29:1105-14.
37. Yanqi Wu, Yahui Wang, Bo Liu, Yumei Cheng, Hong Qian, Huilin Yang et al. SN50 attenuates alveolar hypercoagulation and fibrinolysis inhibition in acute respiratory distress syndrome mice through inhibiting NF- κ B p65 translocation. *Respiratory Research*. 2020; 21:130.

COAGULOLOGY

38. Coughlin S.R. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000; 407: 258–64.
39. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor(VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin.Sci. (Lond)*. 2005; 109: 227–41.
40. Cunningham M.A., Romas P., Hutchinson P., Holdsworth S.R., Tipping P.G. Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood*. 1999; 94: 3413–20.
41. Zarbock A., Singbartl K., Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 3211–9.
42. Seeger W., Gunther A., Thede C. Differential sensitivity to fibrinogen inhibition of SP-C- vs. SP-B-based surfactants. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 286–91.
43. Lucia Gozzo, Pierluigi Viale, Laura Longo, Daniela Cristina Vitale, Filippo Drago. The Potential Role of Heparin in Patients With COVID-19: Beyond the Anticoagulant Effect. A Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11:1307.
44. Fryer A., Huang Y.C., Rao G., Jacoby D., Mancilla E., Whorton R. et al. Selective O-desulfation produces nonanticoagulant heparin that retains pharmacological activity in the lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 282: 208–19.
45. Ader F., Le B.R., Fackeur R., Raze D., Menozzi F.D., Viget N. et al. *In vivo* effect of adhesion inhibitor heparin on Legionella pneumophila pathogenesis in a murine pneumonia model. *Intensive Care Med.* 2008; 34:1511–9.
46. Slofstra S.H., van Veer C., Buurman W.A., Reitsma P.H., ten Cate H., Spek C.A. Low molecular weight heparin attenuates multiple organ failure in a murine model of disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med.* 2005; 33:1365–70.
47. Hofstra J.J., Cornet A.D., de Rooy B.F., Vlaar A.P., van der Poll T, Levi M, Zaat S.A., Schultz M.J. Nebulized antithrombin limits bacterial outgrowth and lung injury in Streptococcus pneumoniae pneumonia in rats. *Crit. Care*. 2009; 13: R145.
48. Cox C.S., Zwischenberger J.B., Traber D.L., Traber L.D., Haque A.K., Herndon D.N. Heparin improves oxygenation and minimizes barotraumas after severe smoke inhalation in an ovine model. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993; 176: 339.

Поступила 31.01.21

Принята к печати 15.04.21