

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Купряшов А.А.*; Токмакова К.А., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Хичева Г.А., Хайдаров Г.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Российская Федерация.

РЕЗЮМЕ

Введение. Развитие тромботической микроангиопатии критических состояний — синдрома, подобного тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП-подобный синдром), — рассматривается с позиций дисбаланса в системе фактора Виллебранда — ADAMTS13, при этом мало изучены коагуляционные нарушения.

Цель: изучить динамику образования фибринового сгустка и генерации тромбина у больных с ТТП-подобным синдромом, а также сопоставить их с активацией/повреждением эндотелия, активностью естественных антикоагулянтов и комплемента.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное когортное исследование включены 76 больных, перенесших хирургическое лечение порока сердца, у которых течение послеоперационного периода осложнилось ТТП-подобным синдромом. Критерии включения больных в исследование: полиорганная недостаточность, тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ через 3 суток после операции, шистоцитоз $>1\%$. Образование фибрина и генерацию тромбина оценивали тестом «Тромбодинамика», определяли концентрации естественных антикоагулянтов, маркеры эндотелиального повреждения, активность компонентов системы комплемента.

Результаты. Летальность составила 40,8% (31 больной). В результате анализа трех моделей установлено: 1) генерация тромбина определяется активностью системы комплемента; 2) увеличение концентрации естественных антикоагулянтов, прежде всего тромбомодулина, угнетает генерацию тромбина на активаторе и распространение волны его активации; 3) концентрация антикоагулянтов зависит от глубины повреждения эндотелия, начинающегося с десквамации его гликокаликса (отражается в повышении плазменной концентрации синдекана-1 и гепарансульфата) и заканчивающегося разрушением межклеточных контактов и некрозом эндотелиоцитов с высвобождением PECAM и VE-кадгерина; 4) эндотелиопатия обуславливает активацию и потребление тромбоцитов, а также гипоксию тканей.

Заключение. ТТП-подобный синдром характеризуется угнетением генерации тромбина, степень которого зависит от глубины повреждения эндотелия. Это обусловлено активацией систем естественных антикоагулянтов. Устойчивость эндотелия к мембран-атакующему комплексу снижается по мере увеличения десквамации его гликокаликса, что сопровождается углублением разрушения эндотелия. Параллельно происходит комплемент-опосредованная активация тромбоцитов. Повреждение эндотелия, развитие артериальных микротромбозов, несмотря на низкую генерацию тромбина, приводят к нарастанию гипоксического повреждения органов, ухудшению результатов лечения.

Ключевые слова: ТТП-подобный синдром, повреждение эндотелия, тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатия, генерация тромбина, комплемент

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Разработка и внедрение персонифицированных алгоритмов периоперационного ведения больных с патологией системы крови с целью повышения безопасности кардиохирургического лечения».

Для цитирования: Купряшов А.А., Токмакова К.А., Самуилова Д.Ш., Жемарина И.Б., Хичева Г.А., Хайдаров Г.А. Особенности генерации тромбина у больных с тромботической микроангиопатией критических состояний. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(2):174–188. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-174-188>

THROMBIN GENERATION IN PATIENTS WITH THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN CRITICAL ILLNESSES

Kupryashov A.A.*, Tokmakova K.A., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Khicheva G.A., Khaidarov G.A.

Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The development of thrombotic microangiopathy of critical illnesses (TTP-like syndrome) is traditionally considered from the standpoint of imbalance in the von Willebrand factor system — ADAMTS-13, while coagulation disorders remain poorly studied.

Aim: to study the dynamics of fibrin clot formation and thrombin generation in patients with TTP-like syndrome, as well as their relationship with the severity of endothelial activation/damage, the activity of natural anticoagulant systems and complement systems.

Materials and methods. A prospective observational cohort study included 76 patients who underwent surgical treatment for heart disease and developed TTP-like syndrome as a postoperative complication. Inclusion criteria: multiple organ failure, thrombocytopenia $<100 \times 10^9/l$ three days after surgery, schistocytosis $>1\%$. The dynamics of fibrin formation and thrombin generation were assessed using the Thrombodynamics test; concentrations of natural anticoagulants, markers of endothelial damage, and the activity of complement system components were also evaluated.

Results. The mortality rate was 40.8% (31 patients). The analysis of three models revealed: 1) the complement system determines thrombin generation; 2) an increase in the concentration of natural anticoagulants, primarily thrombomodulin, inhibits the generation of thrombin on the activator and the propagation of its activation wave; 3) the degree of endothelial damage, starting with desquamation of the glycocalyx (reflected in an increase in plasma concentrations of syndecan-1 and heparan sulfate) and ending with the destruction of intercellular contacts and necrosis of endothelial cells with the release of PECAM и VE-cadherin; 4) endotheliopathy leads to platelet activation and consumption, as well as tissue hypoxia.

Conclusion. TTP-like syndrome is characterized by inhibition of thrombin generation, the degree of which depends on the severity of endothelial damage. This is due to the activation of natural anticoagulant systems. Desquamation of the endothelial glycocalyx reduces its resistance to the terminal complement complex which increases endothelial damage. In parallel, complement-mediated activation of platelets occurs. Deep endothelial damage, as well as the development of arterial microthrombosis, despite low thrombin generation, lead to an increase in hypoxic organ damage and poorer treatment outcomes.

Keywords: TTP-like syndrome, endothelial damage, thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy, thrombin generation, complement

Conflict of Interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure. The work was performed within the framework of applied scientific research «Development and implementation of personalized algorithms of perioperative management of patients with blood system pathology in order to improve the safety of cardiac surgical treatment»

For citation: Kupryashov A.A., Tokmakova K.A., Samuilova D.Sh., Zhemarina I.B., Khicheva G.A., Khaidarov G.A. Thrombin generation in patients with thrombotic microangiopathy in critical illnesses. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(2):174–188 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-2-174-188>

Введение

Развитие тромбоцитопении у больных в критических состояниях нередко предопределяет возникновение лечебно-диагностического тупика: из всех возможных причин диагностируется либо гепарин-индуцированная тромбоцитопения, либо ДВС-синдром; терапия сводится к замене гепаринов на иные антитромботические препараты, к увеличению доз антикоагулянтов или к переливанию концентрата тромбоцитов, поскольку тромбоцитопения рассматривается не как проявление тромбоза, а как ситуация высокого риска кровотечения, т.е. как второстепенный лабораторный симптом, а не как тревожный признак ухудшения клинического состояния больного. При этом концепция тромботической микроангиопатии критических состояний — синдрома, подобного тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП-подобного синдрома), для которого характерна тромбоцитопения, а также риск повреждения органов, сформулированы и обсуждаются на протяжении ряда лет [1]. Патогенез ТТП-подобного синдрома [1] обычно рассматривается через призму активации тромбоцитов и баланса фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) с ADAMTS13 [2, 3]. Признается участие в ее развитии комплемента, одной из мишеней для которого выступает эндотелий [4–6]. Однако изменение в системе свертывания крови, интенсивности генерации тромбина, баланс прокоагулянтов и антикоагулянтов обычно остаются вне поля внимания.

Развитие тромбоцитопении нередко трактуется как проявление синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), ключевым звеном которого является лавинообразное нарастание генерации тромбина [7]. Нередко, не проводя дифференциальной диагностики ДВС-синдрома и ТТП-подобного синдрома, в ответ на развитие тромбоцитопении производится усиление антитромботической терапии [8]. Для ответа на вопрос о ее целесообразности, о выборе ее оптимальной тактики необходимо понимание изменений системы свертывания крови, которые характерны именно для ТТП-подобного синдрома, без экстраполяции феноменов, характерных для ДВС-синдрома. Мы предположили, что у больных с ТТП-подобным синдромом в ответ на активацию тромбоцитов следует ожидать усиления генерации тромбина и нарастания динамики образования фибринового сгустка.

Целью исследования явилось изучение особенностей динамики образования фибринового сгустка и генерации тромбина у больных с ТТП-подобным синдромом, а также их сопоставление с выраженностью активации/повреждения эндотелия, активностью систем естественных антикоагулянтов и комплемента.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В проспективное обсервационное когортное исследование были включены больные, которым было выполнено хирургическое лечение порока сердца, в том числе в условиях искусственного кровообращения (ИК), течение послеоперационного периода у которых осложнилось развитием ТТП-подобного синдрома, характеризующегося полиорганной недостаточностью в сочетании с тромбоцитопенией при наличии первичных повреждающих факторов (инфекция, шок, операция и т.д.). Анемия является низкоспецифичным признаком ТТП-подобного синдрома, поскольку трудно установить ее исключительно гемолитическую природу. Синдром полиорганной недостаточности в отсутствие гемолиза может характеризоваться низкой концентрацией гаптоглобина (негативный белок острой фазы) и высокой активностью лактатдегидрогеназы. Кроме того, для ТТП-подобного синдрома характерен широкий разброс значений количества шистоцитов, в том числе их отсутствие [1]. Критериями включения больных в исследование являлось развитие полиорганной недостаточности в сочетании с тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ через 3 суток после вмешательства и доля шистоцитов более 1%. В исследование не включали больных, у которых тромбоцитопения была следствием ДВС-синдрома или гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также больных с тромбоцитопенией, возникшей в первые трое суток после операции, которую рассматривали как дилуционную.

Клоттинговые, иммуноферментные лабораторные исследования, а также изучение пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка и выполнение теста генерации тромбина проводили в момент диагностики тромбоцитопении. Все исследования выполнены после получения информированного согласия больных или их законных представителей в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации.

Характеристика больных. В исследование включены 76 больных, возраст которых варьировал от 3 мес. до 83 лет (медиана — 4,5 года). Патология сердечно-сосудистой системы включала врожденные пороки сердца — 41 (53,9%) и приобретенную патологию — 35 (46,1%) больных. Врожденные пороки сердца были представлены коарктацией аорты 7 (9,2%) больных, дефектом межжелудочковой перегородки — 2 (2,7%), частичным открытым атрио-вентрикулярным каналом — 2 (2,7%), общим открытым атрио-вентрикулярным каналом — 4 (5,3%), тотальным аномальным дренажом легочных вен — 3 (3,9%), двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка — 3 (3,9%), атрезией легочной артерии — 1 (1,3%), транспозицией магистральных сосудов — 3 (3,9%), аномальным отхождением коронарной артерии от ле-

гочной артерии — 1 (1,3%), синдромом гипоплазии левых отделов сердца — 11 (14,5%), единственным желудочком сердца — 4 (5,3%) больных. Приобретенные пороки аортального клапана были у 12 (15,8%), митрального клапана 17 (22,4%), ишемическая болезнь сердца — у 6 (7,8%) больных. Операции в условиях ИК выполнены у 63 (82,9%) больных. Время ИК составило 170,0 [119,0; 232,0] мин., время ишемии миокарда — 74,5 [31,3; 125,2] мин.

Методы исследования. Гематологическое исследование проводили на анализаторе «CELL-DYN Ruby» (Abbott, США), биохимические — на анализаторе «Architect 8000» (Abbott, США), концентрации лактата — на анализаторе «ABL800 FLEX» (Radiometer Medical Aps, Дания), исследования системы гемостаза — на анализаторе «ACL TOP 750» (Werfen, Испания).

Концентрации в плазме крови Clq (тест-система «Human Clq НК356», Hycult Biotech, Нидерланды), C3a (тест-система «Human C3a НК354», Hycult Biotech, Нидерланды), C5a (тест-система «Human C5a НК349», Hycult Biotech, Нидерланды), фактора Н (тест-система «Complement Factor Н НК 342», Hycult Biotech, Нидерланды), маннозосвязывающего лектина (тест-система «MBL НК 323», Hycult Biotech, Нидерланды), мембраноатакующего комплекса (МАК) (тест-система «Terminal Complement Complex НК 328», Hycult Biotech, Нидерланды), Р-селектина (тест-система «Human sP-selectin», Invitrogen, США), Е-селектина (тест-система «Human sE-selectin», Invitrogen, США), PECAM-1 (тест-система «Human sPECAM-1», Invitrogen, США), VE-кадгерина (тест-система «Human VE-Cadherin Immunoassay», R&D Systems, США), синдекана-1 (тест-система «Human Syndecan 1», RayBiotech, США), гепарансульфата (тест-система «Human HSPG», Could-Clone, США), тромбомодулина (тест-система «Human sThrombomodulin», HycultBiotech, США), и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) (тест-система «TFPI ELISA Kit», AssayMax, США) определяли с помощью иммуноферментного анализа. Исследования проводились по мере накопления образцов, образцы хранили при температуре -80°C не более 4 мес.

Оценку динамики образования фибрина и генерации тромбина проводили с использованием анализаторов «Регистратор тромбодинамики Т2» и «Регистратор тромбодинамики Т2-Т» («Гемакор», Россия) соответственно в вариантах «Тромбодинамика» и «Тромбодинамика 4D» в лишенной тромбоцитов плазме (PLS).

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics 26». Оценку на нормальность проводили при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные величины представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала (*Q25*; *Q75*), качественные — абсолютного количества наблюдений и доли. Сравнение количественных переменных

между двумя несвязанными выборками проводили при помощи критерия Манна — Уитни, между *k* несвязанными выборками — при помощи критерия Краскела — Уоллиса. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 . Выявление связей между количественными переменными производили при помощи ранговой корреляции Спирмена, прогноз из значений — при помощи линейного регрессионного анализа. Задачи классификации решали путем кластеризации методом *k*-средних. Статистические различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в обследование летальность составила 40,8% (31 больной).

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1. Медианы стационарной скорости роста сгустка, размера сгустка через 30 мин., активаторного тромбинового потенциала, пика тромбина и времени до достижения пика тромбина были меньше нижней границы референсного интервала.

Корреляционный анализ. Размер сгустка через 30 мин. положительно коррелировал с концентрацией компонента C3 а, МАК и фактора Н (табл. 2). Плотность фибринового сгустка характеризовалась умеренной положительной корреляционной связью с фактором Н и отрицательной — с концентрацией PECAM и тромбомодулина. Активаторный тромбиновый потенциал положительно коррелировал с концентрацией фактора Н и активностью антитромбина, отрицательно — с концентрацией PECAM. Пик тромбина находился в положительной связи с активностью антитромбина и в отрицательной — с концентрацией PECAM и тромбомодулина. Время до достижения пика тромбина положительно коррелировало с концентрацией синдекана-1, а стационарная амплитуда пика тромбина — с концентрацией TFPI.

В рамках многовариантной линейной регрессионной модели прогностическими факторами активаторного тромбинового потенциала являлись концентрации PECAM и МАК:

$$\text{ETP_ATG} = 863,085 - 3,822 \times [\text{PECAM}] + 0,024 \times [\text{sMAK}]. \quad (1)$$

Аналогично

$$\text{Cmax_ATG} = 221,041 - 0,761 \times [\text{PECAM}]. \quad (2)$$

У больных со спонтанными сгустками отмечена тенденция к большей концентрации PECAM ($114,4 \pm 50,5$ vs $94,4 \pm 39,1$ нг/мл, $p = 0,06$).

Кластерный анализ. С целью выделения однородных групп и выявления взаимосвязи между эндогенным потенциалом тромбина и эндогенными антикоагулянтами (модель № 1) и компонентами гликокаликса эндотелия (модель № 2), а также стационарной амплитудой

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований у больных с поздней послеоперационной тромбоцитопенией
Table 1. Laboratory test results in patients with late postoperative thrombocytopenia

Показатели/Parameters	Me [Q25; Q75]
Тромбоциты, дебют тромбоцитопении, ×10 ⁹ /л <i>Platelet count, debut ×10⁹/L</i>	79 [61; 91]
Тромбоциты, минимальные, ×10 ⁹ /л <i>Platelet count, nadir, ×10⁹/L</i>	58 [35; 83]
Эритроциты, ×10 ¹² /л/RBC, ×10 ¹² /L	3,5 [2,9; 4,2]
Моноциты/Monocytes, %	6,6 [4,0; 9,7]
Шистоциты/Schistocytes, %	1,8 [1,1; 2,7]
Мочевина, ммоль/л/Urea, mmol/l	10,0 [5,6; 14,0]
Лактат, ммоль/л/Lactate, mmol/L	2,8 [1,8; 6,8]
Креатинин, мкмоль/л/Creatinine, μmol/L	78 [58; 125]
Прокальцитонин, нг/мл/Procalcitonin, ng/mL	2,7 [0,7; 12,9]
АЧТВ, сек./aPTT, sec	44,0 [36,0; 62,7]
ПВ, сек./PT, sec.	16,3 [13,1; 18,9]
Фибриноген, г/л/Fibrinogen, g/L	3,2 [2,0; 4,5]
Д-димер, мкг/л/D-dimer, μg/L	627 [237; 1643]
Компонент C1q, нг/мл/Component C1q, ng/mL	8800 [6435; 11 294]
Компонент C3a, нг/мл/Component C3a, ng/mL	3371 [986; 8748]
Компонент C5a, нг/мл/Component C5a, ng/mL	5,8 [1,5; 12,1]
Фактор H, нг/мл/Factor H, ng/mL	0,6 [0,4; 0,8]
МВЛ, нг/мл/MBL, ng/mL	614 [193; 1619]
МАК, мАЕ/мл/TCC, mAE/mL	6590 [4869; 9781]
РЕСАМ, нг/мл/ng/mL	101 [73; 129]
Синдекан-1, нг/мл/Syndecan-1, ng/mL	7,7 [3,7; 18,9]
Е-селектин, нг/мл/E-selectin, ng/mL	54,6 [35,2; 87,9]
Р-селектин, нг/мл/P-selectin, ng/mL	105,3 [76,2; 155,0]
Гепарансульфат, пг/мл/Heparansulfate, ng/mL	6015 [3133; 12 169]
VE-кадгерин, нг/мл/VE-Cadherin, ng/mL	3003 [2493; 4293]
Антитромбин, %/Antithrombin, %	55 [41; 77]
TFPI, нг/мл/TFPI, ng/mL	167 [121; 295]
Тромбомодулин, нг/мл/Thrombomodulin, pg/mL	4,1 [2,4; 6,1]
Тромбодинамика/Thrombodynamics	
Tlag, мин./min	1,4 [1,0; 1,9]
Vi, мкм/мин./μm/min	39,4 [20,4; 59,9]
Vst, мкм/мин./μm/min	12,1 [5,1; 29,7]
CS, мкм/CS, μm	663,5 [401,3; 1122,5]
D, усл. ед./D, units	24 446,0 [19 140,0; 29 045,0]
Тромбодинамика 4D/Thrombodynamics 4D	
Lag_ATG, мин./min	0,2 [0,1; 0,5]
EPT_ATG, ед. акт./мин./л/U/min/L	633,9 [339,9; 1007,0]
Cmax_ATG, ед. акт./л/U/L	119,6 [70,9; 200,3]
Tmax_ATG, мин./min	1,6 [1,6; 2,1]
Ast, ед. акт./мин./U/min	38,8 [25,4; 80,0]
Vt, мкм/мин./μm/min	30,0 [20,0; 71,5]

Таблица 2. Связь показателей фибринообразования, генерации тромбина с активацией системы комплемента, плазменным содержанием компонентов гликокаликса, молекул клеточной адгезии и эндогенных антикоагулянтов

Table 2. Relationship between fibrin formation indices, thrombin generation with activation of the complement system, plasma content of glycoscalyx components, cell adhesion molecules and endogenous anticoagulants

Показатель Indicator	Динамика роста фибринового сгустка Dynamics of fibrin clot growth					Динамика генерации тромбина Dynamics of fibrin clot growth					
	Tlag	Vi	Vst	CS	D	Lag_ATG	EPT_ATG	Smax_ATG	Tmax_ATG	Ast	Vt
Компоненты комплемента/Complement components											
C1q	ρ = -0,138	ρ = 0,027	ρ = 0,060	ρ = 0,135	ρ = -0,057	ρ = -0,064	ρ = 0,189	ρ = 0,095	ρ = 0,173	ρ = 0,144	ρ = 0,010
	ρ = 0,298	ρ = 0,842	ρ = 0,652	ρ = 0,325	ρ = 0,668	ρ = 0,610	ρ = 0,126	ρ = 0,446	ρ = 0,163	ρ = 0,244	ρ = 0,935
C3a	ρ = -0,048	ρ = 0,153	ρ = 0,159	ρ = 0,313	ρ = -0,251	ρ = -0,199	ρ = 0,161	ρ = 0,137	ρ = -0,103	ρ = 0,049	ρ = 0,030
	ρ = 0,717	ρ = 0,247	ρ = 0,229	ρ = 0,020	ρ = 0,055	ρ = 0,112	ρ = 0,192	ρ = 0,270	ρ = 0,408	ρ = 0,692	ρ = 0,811
C5a	ρ = 0,049	ρ = 0,143	ρ = 0,103	ρ = 0,151	ρ = 0,001	ρ = -0,078	ρ = 0,037	ρ = -0,005	ρ = -0,205	ρ = 0,121	ρ = 0,082
	ρ = 0,714	ρ = 0,281	ρ = 0,437	ρ = 0,272	ρ = 1,000	ρ = 0,536	ρ = 0,768	ρ = 0,967	ρ = 0,096	ρ = 0,329	ρ = 0,510
Фактор H Factor H	ρ = 0,028	ρ = 0,073	ρ = 0,047	ρ = 0,299	ρ = 0,352	ρ = 0,025	ρ = 0,257	ρ = 0,228	ρ = 0,120	ρ = 0,008	ρ = -0,021
	ρ = 0,839	ρ = 0,585	ρ = 0,721	ρ = 0,027	ρ = 0,006	ρ = 0,842	ρ = 0,036	ρ = 0,064	ρ = 0,333	ρ = 0,949	ρ = 0,867
MBL	ρ = 0,051	ρ = 0,209	ρ = 0,109	ρ = 0,157	ρ = 0,004	ρ = -0,034	ρ = 0,137	ρ = 0,178	ρ = 0,157	ρ = 0,061	ρ = 0,093
	ρ = 0,701	ρ = 0,112	ρ = 0,441	ρ = 0,251	ρ = 0,770	ρ = 0,787	ρ = 0,269	ρ = 0,149	ρ = 0,205	ρ = 0,625	ρ = 0,453
МАК TCC	ρ = -0,194	ρ = 0,195	ρ = 0,250	ρ = 0,400	ρ = 0,071	ρ = -0,085	ρ = 0,192	ρ = 0,156	ρ = -0,205	ρ = 0,225	ρ = 0,101
	ρ = 0,142	ρ = 0,139	ρ = 0,056	ρ = 0,003	ρ = 0,594	ρ = 0,500	ρ = 0,120	ρ = 0,208	ρ = 0,096	ρ = 0,068	ρ = 0,415
Маркеры активации/повреждения эндотелия/Endothelial activation/damage markers											
Синдекан-1 Syndecan-1	ρ = -0,133	ρ = -0,138	ρ = 0,091	ρ = -0,190	ρ = -0,179	ρ = 0,085	ρ = 0,055	ρ = -0,125	ρ = 0,305	ρ = 0,134	ρ = 0,067
	ρ = 0,316	ρ = 0,296	ρ = 0,493	ρ = 0,166	ρ = 0,175	ρ = 0,502	ρ = 0,656	ρ = 0,315	ρ = 0,012	ρ = 0,280	ρ = 0,589
Гепарансульфат Heparansulfate	ρ = -0,133	ρ = -0,108	ρ = 0,196	ρ = -0,111	ρ = -0,179	ρ = 0,057	ρ = -0,226	ρ = -0,156	ρ = 0,196	ρ = -0,106	ρ = 0,096
	ρ = 0,314	ρ = 0,417	ρ = 0,137	ρ = 0,421	ρ = 0,176	ρ = 0,650	ρ = 0,066	ρ = 0,206	ρ = 0,112	ρ = 0,393	ρ = 0,468
РЕСАМ	ρ = 0,088	ρ = -0,060	ρ = 0,091	ρ = -0,142	ρ = -0,260	ρ = 0,155	ρ = -0,383	ρ = -0,387	ρ = -0,116	ρ = -0,037	ρ = 0,005
	ρ = 0,507	ρ = 0,652	ρ = 0,494	ρ = 0,301	ρ = 0,046	ρ = 0,217	ρ = 0,001	ρ = 0,001	ρ = 0,349	ρ = 0,769	ρ = 0,967
Е-селектин E-selectin	ρ = 0,120	ρ = 0,088	ρ = -0,148	ρ = 0,074	ρ = -0,168	ρ = -0,116	ρ = 0,059	ρ = 0,022	ρ = -0,028	ρ = 0,175	ρ = 0,187
	ρ = 0,365	ρ = 0,508	ρ = 0,263	ρ = 0,590	ρ = 0,204	ρ = 0,358	ρ = 0,637	ρ = 0,860	ρ = 0,821	ρ = 0,157	ρ = 0,130
Р-селектин P-selectin	ρ = -0,850	ρ = -0,015	ρ = 0,163	ρ = 0,017	ρ = -0,196	ρ = -0,173	ρ = 0,021	ρ = -0,004	ρ = -0,208	ρ = 0,066	ρ = 0,198
	ρ = 0,520	ρ = 0,912	ρ = 0,216	ρ = 0,901	ρ = 0,136	ρ = 0,168	ρ = 0,868	ρ = 0,973	ρ = 0,091	ρ = 0,632	ρ = 0,107
VE-кадгерин VE-cadherin	ρ = -0,142	ρ = -0,097	ρ = 0,174	ρ = -0,129	ρ = -0,218	ρ = -0,081	ρ = -0,088	ρ = -0,113	ρ = -0,044	ρ = -0,154	ρ = -0,069
	ρ = 0,285	ρ = 0,466	ρ = 0,188	ρ = 0,349	ρ = 0,098	ρ = 0,520	ρ = 0,478	ρ = 0,362	ρ = 0,724	ρ = 0,213	ρ = 0,581
Эндогенные антикоагулянты/Endogenous anticoagulants											
TFPI	ρ = -0,133	ρ = -0,101	ρ = 0,099	ρ = -0,042	ρ = 0,030	ρ = 0,089	ρ = 0,030	ρ = -0,001	ρ = 0,167	ρ = 0,245	ρ = 0,001
	ρ = 0,316	ρ = 0,446	ρ = 0,455	ρ = 0,761	ρ = 0,822	ρ = 0,478	ρ = 0,809	ρ = 0,996	ρ = 0,178	ρ = 0,046	ρ = 0,997
Тромбомодулин Thrombomodulin	ρ = -0,134	ρ = -0,099	ρ = 0,057	ρ = -0,115	ρ = -0,389	ρ = 0,058	ρ = -0,230	ρ = -0,252	ρ = 0,104	ρ = 0,014	ρ = 0,016
	ρ = 0,313	ρ = 0,455	ρ = 0,666	ρ = 0,405	ρ = 0,002	ρ = 0,644	ρ = 0,061	ρ = 0,040	ρ = 0,402	ρ = 0,910	ρ = 0,901
Антитромбин Antithrombin	ρ = -0,094	ρ = -0,158	ρ = 0,139	ρ = 0,120	ρ = 0,100	ρ = -0,130	ρ = 0,431	ρ = 0,371	ρ = 0,089	ρ = 0,189	ρ = 0,094
	ρ = 0,592	ρ = 0,364	ρ = 0,427	ρ = 0,511	ρ = 0,567	ρ = 0,432	ρ = 0,005	ρ = 0,017	ρ = 0,579	ρ = 0,238	ρ = 0,561

Таблица 3. Кластеризация методом *k*-средних: конечные центры кластеров
Table 3. K-means clustering: final cluster centers

Переменные/ <i>Variables</i>	Кластеры/ <i>Clusters</i>		
	1	2	3
Модель № 1/Model no. 1			
ЕРТ_АТГ, ед. акт./мин./л/U/min/L	970,00	317,89	1849,00
Антитромбин, % <i>Antithrombin, %</i>	75,42	48,76	79,33
TFPI, нг/мл/ng/mL	257,27	226,83	123,47
Тромбомодулин, нг/мл <i>Thrombomodulin, ng/mL</i>	2,88	5,61	2,88
Модель № 2/Model no. 2			
ЕРТ_АТГ, ед. акт./мин./л/U/min/L	383,15	677,16	683,29
TFPI, нг/мл/ng/mL	360,8	195,59	244,63
Синдекан, нг/мл <i>Syndecan-1, ng/mL</i>	22,04	8,61	16,74
Гепарансульфат, пг/мл <i>Heparansulfate, pg/mL</i>	22527,24	3672,18	12047,77
Модель № 3/Model no. 3			
Ast, ед. акт./мин./U/min	35,22	39,55	26,30
Кадгерин, нг/мл/VE-Cadherin, ng/mL	4561,96	2382,18	9122,57
Р-селектин, нг/мл/P-selectin, ng/mL	135,9	100,36	168,50
РЕСАМ, нг/мл/ng/mL	114,7	89,58	135,56

пика тромбина и молекулами клеточной адгезии (модель № 3) проведена кластеризация методом *k*-средних (табл. 3). Проведено сравнение результатов лабораторных исследований между полученными кластерами для каждой модели (табл. 4–6).

В модели № 1 кластер 1.3 характеризовался максимальной величиной активаторного тромбинового потенциала и минимальной — концентрацией TFPI (табл. 3). Кластер 1.1 был близок к предыдущему, отличаясь меньшим ЕРТ_АТГ на фоне большей концентрации TFPI. Кластер 1.2 объединял больных с высокими концентрациями тромбомодулина и TFPI, низкой активностью антитромбина на фоне низкой ЕРТ_АТГ. По сравнению с кластером 1.1 он характеризовался более выраженной тромбоцитопенией и гипоксией, отличался большей концентрацией РЕСАМ и гепарансульфата, меньшими концентрациями фактора Н и МАК (табл. 4). В нем отмечалось торможение образования фибрина и тромбина на активаторе. Для больных кластера 1.1 была характерна наибольшая концентрация Clq.

В модели № 2 минимальная генерация тромбина (кластер 2.1) была характерна для больных с максимальной концентрацией TFPI, тромбомодулина и компонентов эндотелиального гликокаликса (табл. 3). Эти же больные находились в состоянии более глубокой гипоксии. Кластер 2.2 объединял больных с высоким ЕРТ_АТГ в сочетании с минимальными концентрациями компонентов гликокаликса (табл. 3) и наименьшей концентрацией VE-кадгерина, тромбомодулина и креатинина (табл. 5). Кластер 2.3 был близок к предыдущему кластеру по величине ЕРТ_АТГ, но характеризовался

более высокими концентрациями синдекана, гепарансульфата, VE-кадгерина и TFPI.

Кластер 3.2 модели № 3 характеризовался нормальной стационарной амплитудой пика тромбина на фоне минимальных концентраций VE-кадгерина, РЕСАМ, Р-селектина (табл. 3), Е-селектина, тромбомодулина, гепарансульфата, С3 и компонента комплемента и МАК (табл. 6). В кластере 3.1 на фоне сопоставимых значений Ast отмечался тренд к увеличению концентрации молекул клеточной адгезии. В кластере 3.3 на фоне максимальных концентраций молекул клеточной адгезии, С3 и компонента комплемента и МАК, тромбомодулина и гепарансульфата отмечалось угнетение распространения волны тромбина.

Обсуждение

У больных с ТТП-подобным синдромом отмечалось угнетение генерации тромбина и уменьшение скорости образования фибрина. Величина эндогенного тромбинового потенциала плазмы оказалась прямо пропорциональна величине растворимого МАК и обратно пропорциональна концентрации РЕСАМ, т.е. была тем ниже, чем более выраженным было повреждение эндотелия.

Критическое состояние больного представляет собой сложную, нелинейную модель для изучения состояния системы свертывания крови. Послеоперационная тромбоцитопения, нередко воспринимаемая как фактор риска развития геморрагических осложнений [9] и рассматриваемая как следствие кровопотери и дилуции, в реальности может быть отражением тромботических состояний, обуславливающих нарушение

Таблица 4. Сравнение больных в зависимости от принадлежности к кластерам в модели № 1
Table 4. Comparison of patients depending on cluster membership in model no. 1

Переменные Variables	Кластеры/Clusters			P_{1-2}^{**}
	1.1 (n = 12)	1.2 (n = 29)	1.3 (n = 3)*	
РЕСАМ, нг/мл/ng/ml	77,8 [55,8; 104,0]	118,6 [98,6; 160,0]	84,3 [78,6;]	0,009
Синдекан, нг/мл Syndecan-1, ng/ml	9,5 [5,8; 20,3]	8,8 [3,6; 25,2]	4,7 [4,0;]	0,989
Е-селектин, нг/мл E-selectin, ng/ml	68,8 [40,0; 68,8]	54,8 [38,8; 87,8]	49,7 [22,2;]	0,436
Р-селектин, нг/мл P-selectin ng/ml	103,7 [76,9; 219,1]	118,2 [81,1; 167,2]	135,0 [105,7;]	0,944
Гепарансульфат, пг/мл Heparansulfate, pg/ml	3308 [2942; 8659]	10722 [2955; 19 345]	3268 [3187;]	0,078
Кадгерин, нг/мл VE-Cadherin, ng/ml	2791 [1997; 4678]	3275 [2612; 5080]	2565 [2544;]	0,357
Компонент C1q, нг/мл Component C1q, ng/ml	10 806 [8045; 12 934]	6942 [4064; 10 494]	8818 [6182;]	0,008
Компонент C3a, нг/мл Component C3a, ng/ml	2501 [690; 8748]	2366 [930; 6328]	7814 [5909;]	0,810
Компонент C5a, нг/мл Component C5a, ng/ml	3,68 [1,47; 10,29]	5,48 [1,54; 10,36]	14,48 [13,12;]	0,562
Фактор H, нг/мл Factor H, ng/ml	0,69 [0,56; 1,00]	0,55 [0,33; 0,75]	0,91 [0,50;]	0,049
МВЛ, нг/мл/ng/ml	668 [181; 1528]	604 [189; 1284]	1988 [1959;]	0,832
МАК, мАЕ/мл TCC, mAE/mL	7062 [5319; 14 004]	5440 [4411; 7330]	13 404 [6158;]	0,06
Tlag, мин./Tlag, min	0,9 [0,8; 1,3]	1,2 [1,0; 2,3]	1,0 [1,0; 1,0]	0,014
Vi, мкм/мин./μm/min	60,5 [50,1; 70,6]	30,3 [12,1; 64,1]	76,3 [75,4;]	0,052
Vst, мкм/мин./μm/min	32,4 [15,8; 46,0]	14,4 [8,1; 35,3]	56,8 [48,8;]	0,093
CS, мкм/μm	1117 [843; 1475]	633 [239; 1210]	1772 [1772;]	0,058
D, усл. ед./D, units	24 498 [15 287; 25 478]	21 504 [11 004; 26 488]	28 536 [23 891;]	0,428
Lag_ATG, мин./min	0,15 [0,10; 0,20]	0,40 [0,20; 0,70]	0,10 [0,10; 0,10]	0,006
Cmax_ATG, ед. акт./л/U/L	221 [164; 253]	80,3 [29,9; 119,6]	365,0 [307,7;]	<0,0001
Tmax_ATG, мин./min	1,6 [1,6; 1,6]	1,6 [1,4; 2,1]	1,6 [1,6; 1,6]	0,703
Ast, ед. акт./мин./U/min	43,0 [23,7; 73,5]	30,0 [15,6; 54,0]	50,0 [28,0;]	0,142
Vt, мкм/мин./μm/min	64,5 [24,5; 89,0]	40,0 [17,0; 72,5]	50,0 [38,0;]	0,300
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	10,3 [7,9; 17,8]	11,0 [5,6; 15,2]	14,3 [5,9;]	0,682
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	1,95 [1,36; 6,30]	3,5 [2,1; 11,5]	2,2 [1,3;]	0,021
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	71 [49; 141]	94 [67; 146]	73 [51;]	0,262
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/mL	3,15 [0,96; 17,43]	4,58 [1,17; 18,49]	2,51 [0,08;]	0,631
Моноциты, % Monocytes, %	8,2 [4,5; 11,0]	5,7 [4,0; 9,1]	3,9 [1,9;]	0,342
Тромбоциты, дебют ×10⁹/л Platelets, debut ×10 ⁹ /L	84,5 [73,0; 96,5]	70,0 [54,0; 88,0]	99,0 [41,0;]	0,064
Тромбоциты, надир ×10⁹/л Platelets, nadir ×10 ⁹ /L	63,5 [35,8; 88,3]	47,0 [25,0; 65,5]	99,0 [38,0;]	0,262
Эритроциты, ×10¹²/л RBC, ×10 ¹² /L	3,7 [3,3; 4,2]	3,7 [2,9; 4,3]	3,9 [2,3;]	0,899
Фибриноген, г/л/Fibrinogen, g/L	3,75 [1,84; 4,93]	2,40 [1,50; 3,34]	4,95 [3,30;]	0,158
D-димер, мкг/л/D-dimer, μg/L	540 [223; 1859]	372 [194; 1305]	330 [230;]	0,715

Примечание: * расчет Q75 невозможен из-за n = 3, кроме переменных с одинаковыми значениями во всех наблюдениях; ** учитывая малое число наблюдений в кластере 1.3, сравнение производилось только между 1.1 и 1.2.

Note: * calculation of Q75 is not possible due to n = 3, excluding variables with the same values in all observations; ** given the small number of observations in cluster 1.3, comparison was made only between 1.1 and 1.2.

Таблица 5. Сравнение больных в зависимости от принадлежности к кластерам в модели № 2**Table 5.** Comparison of patients depending on cluster membership in model no. 2

Переменные Variables	Кластеры/ <i>Clusters</i>			P
	2.1 (n = 11)	2.2 (n = 46)	2.3 (n = 19)	
РЕСАМ, нг/мл/ng/mL	110,0 [92,9; 154,7]	94,3 [61,1; 121,8]	107,1 [78,6; 134,3]	0,198
Е-селектин, нг/мл <i>E-selectin, ng/mL</i>	74,3 [44,6; 114,6]	49,8 [31,3; 81,1]	67,1 [41,6; 92,2]	0,122
Р-селектин, нг/мл <i>P-selectin, ng/mL</i>	133,4 [98,1; 156,2]	96,3 [69,5; 135,4]	112,6 [76,6; 192,0]	0,175
Кадгерин, нг/мл <i>VE-Cadherin, ng/mL</i>	3696 [2627; 6571]	2762 [2455; 3619]	3664 [2700; 5505]	0,033
Компонент C1q, нг/мл <i>Component C1q, ng/mL</i>	7714 [4296; 13 288]	9187 [6813; 11 102]	7824 [6462; 11 212]	0,727
Компонент C3 α, нг/мл <i>Component C3α, ng/mL</i>	4929 [1109; 9571]	2340 [774; 7833]	4564 [2509; 9598]	0,240
Компонент C5 α, нг/мл <i>Component C5α, ng/mL</i>	4,12 [1,56; 6,76]	7,84 [1,59; 13,23]	3,08 [1,32; 9,68]	0,254
Фактор H, нг/мл <i>Factor H, ng/mL</i>	0,54 [0,33; 0,76]	0,58 [0,45; 0,89]	0,56 [0,46; 0,72]	0,621
МВЛ, нг/мл/ng/mL	1352 [686; 1749]	660 [183; 1757]	479 [151; 1461]	0,186
МАК, мАЕ/мл <i>TCC, mAE/mL</i>	5440 [4774; 7594]	6275 [4956; 9591]	7455 [4558; 8408]	0,745
Тромбомодулин, нг/мл <i>Thrombomodulin, ng/mL</i>	7,6 [5,6; 10,2]	2,9 [2,0; 4,8]	5,6 [3,5; 8,0]	<0,0001
Антитромбин, % <i>Antithrombin, %</i>	51 [35; 77]	51 [40; 77]	56 [40; 79]	0,853
Tlag, мин./min	1,2 [0,9; 4,0]	1,0 [0,9; 1,9]	1,5 [1,0; 2,7]	0,407
Vi, мкм/мин./μm/min	26,9 [7,8; 47,0]	42,1 [20,7; 65,9]	43,2 [27,8; 59,7]	0,179
Vst, мкм/мин./μm/min	13,9 [7,5; 15,7]	17,7 [10,9; 36,0]	21,1 [13,8; 31,3]	0,220
CS, мкм/CS, μm	651 [454; 866]	782 [484; 1241]	901 [576; 1196]	0,537
D, усл. ед./units	22 416 [10 332; 27 828]	23 502 [17 983; 27 095]	21 909 [9257; 24 749]	0,497
Lag_ATG, мин./min	0,40 [0,10; 0,83]	0,20 [0,10; 0,60]	0,25 [0,10; 0,50]	0,709
Сmax_ATG, ед. акт./л/U/l	123 [26; 145]	123 [77; 210]	110 [78; 227]	0,346
Tmax_ATG, мин./min	2,1 [1,6; 3,1]	1,6 [1,6; 1,6]	1,6 [1,6; 2,1]	0,131
Ast, ед. акт./мин./U/min	30,0 [15,4; 63,0]	30,0 [18,5; 50,0]	25,0 [17,0; 40,0]	0,557
Vt, мкм/мин./μm/min	27,0 [10,0; 80,0]	44,0 [13,5; 76,3]	30,0 [15,0; 75,0]	0,956
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/L</i>	12,0 [9,5; 15,8]	7,6 [5,2; 11,1]	11,8 [8,5; 15,8]	0,013
Лактат, ммоль/л <i>Lactate, mmol/L</i>	9,00 [3,36; 15,25]	2,05 [1,70; 5,00]	2,95 [2,0; 9,48]	0,002
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/l</i>	127 [75; 266]	70 [52; 105]	123 [70; 193]	0,002
Прокальцитонин, нг/мл <i>Procalcitonin, ng/mL</i>	5,80 [2,67; 15,17]	2,33 [0,32; 12,13]	2,87 [0,85; 9,64]	0,213
Моноциты/Monocytes, %	5,3 [2,8; 8,9]	6,5 [4,3; 9,0]	8,9 [4,0; 13,0]	0,280
Тромбоциты, дебют ×10⁹/л <i>Platelets, debut × 10⁹/L</i>	69,0 [62,0; 75,8]	80,0 [61,0; 85,5]	86,0 [51,0; 94,0]	0,503
Тромбоциты, надир, ×10⁹/л <i>Platelets, nadir, × 10⁹/L</i>	42,5 [31,3; 51,5]	61,5 [41,8; 85,5]	49,0 [27,0; 84,0]	0,157
Эритроциты, ×10¹²/л <i>RBC, × 10¹²/L</i>	3,3 [2,7; 4,3]	3,4 [2,7; 4,0]	3,7 [3,1; 4,0]	0,523
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	2,45 [1,676; 3,81]	3,27 [2,14; 4,69]	3,19 [1,90; 3,79]	0,439
D-димер, мкг/л <i>D-dimer, μg/L</i>	361 [211; 2018]	477 [253; 1397]	746 [206; 1545]	0,976

Таблица 6. Сравнение больных в зависимости от принадлежности к кластерам в модели № 3
Table 6. Comparison of patients depending on cluster membership in model no. 3

Переменные Variables	Кластеры/Clusters			P
	3.1 (n = 25)	3.2 (n = 44)	3.3 (n = 7)	
TFPI, нг/мл/ng/mL	159 [134; 295]	198 [126; 309]	155 [86; 253]	0,510
Тромбомодулин, нг/мл Thrombomodulin, ng/mL	5,1 [3,1; 7,4]	3,0 [2,0; 5,0]	7,5 [6,0; 9,0]	0,001
Антитромбин, % Antithrombin, %	49 [33; 81]	50 [41; 72]	60 [47; 76]	0,953
Синдекан, нг/мл Syndecan-1, ng/mL	10,3 [8,2; 14,8]	8,3 [4,2; 15,1]	5,4 [3,5; 15,0]	0,786
Гепарансульфат, пг/мл Heparansulfate, pg/mL	10 174 [3278; 15 274]	5126 [2507; 7500]	12 445 [4581; 17 878]	0,028
Е-селектин, нг/мл E-selectin, ng/mL	74,3 [40,1; 103,9]	49,8 [30,2; 69,1]	87,7 [57,3; 114,6]	0,023
Компонент C1q, нг/мл Component C1q, ng/mL	8634 [5647; 15 361]	9371 [6435; 11 249]	7272 [4728; 8304]	0,308
Компонент C3a, нг/мл Component C3a, ng/mL	4976 [1963; 9740]	1961 [538; 6000]	7280 [4970; 10 138]	0,002
Компонент C5a, нг/мл Component C5a, ng/mL	6,20 [1,64; 11,20]	3,56 [1,26; 12,39]	8,76 [8,00; 12,32]	0,154
Фактор H, нг/мл Factor H, ng/mL	0,56 [0,34; 0,76]	0,54 [0,44; 0,79]	0,76 [0,53; 0,92]	0,229
MBL, нг/мл/ng/mL	623 [228; 1748]	743 [210; 1722]	346 [169; 1630]	0,615
МАК, мАЕ/мл TCC, mAE/mL	7222 [4350; 9686]	6162 [4781; 7527]	11 885 [5440; 22 351]	0,048
Tlag, мин./min	1,3 [1,0; 3,6]	1,1 [0,9; 1,8]	1,6 [0,9; 2,0]	0,467
Vi, мкм/мин./μm/min	40,8 [16,2; 57,2]	44,1 [21,0; 65,8]	39,4 [23,4; 61,1]	0,716
Vst, мкм/мин./μm/min	15,2 [8,3; 30,4]	17,7 [10,9; 36,7]	19,7 [13,4; 27,8]	0,686
CS, мкм/μm	712 [216; 1094]	803 [516; 1200]	850 [585; 1847]	0,360
D, усл. ед./units	18 693 [10 909; 26 920]	23 970 [18 302; 27 343]	21 504 [20 660; 24 215]	0,241
Lag_ATG, мин./min.	0,20 [0,10; 0,50]	0,25 [0,10; 0,60]	0,30 [0,20; 0,50]	0,428
Cmax_ATG, ед. акт./л Cmax_ATG, U/l	577 [240; 905]	539 [324; 931]	376 [252; 798]	0,673
Tmax_ATG, мин./min	126 [32; 202]	123 [83; 208]	78 [65; 162]	0,592
Ast, ед. акт./мин./U/min	1,6 [1,6; 2,1]	1,6 [1,6; 2,1]	1,6 [1,6; 2,1]	0,798
Vt, мкм/мин./μm/min	50,0 [14,0; 75,0]	35,0 [15,8; 73,8]	24,0 [15,0; 100,0]	0,992
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	10,4 [6,7; 14,9]	10,1 [5,9; 14,0]	4,6 [4,1; 8,0]	0,046
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	3,85 [1,93; 13,45]	2,50 [1,80; 6,00]	2,90 [2,10; 5,00]	0,439
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	104 [59; 137]	74 [59; 147]	67 [59; 70]	0,181
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/mL	3,05 [0,89; 16,75]	2,60 [0,68; 8,56]	0,87 [0,24; 14,0]	0,602
Моноциты, % Monocytes, %	7,5 [5,0; 11,0]	5,9 [4,0; 8,5]	14,0 [7,6; 15,0]	0,033
Тромбоциты, дебют ×10 ⁹ /л Platelets, debut ×10 ⁹ /L	84,5 [64,8; 89,8]	73,0 [57,3; 88,8]	87,0 [66,0; 95,0]	0,508
Тромбоциты, надир, ×10 ⁹ /л Platelets, nadir, ×10 ⁹ /L	60,0 [31,5; 87,8]	52,0 [34,0; 72,5]	61,0 [33,0; 150,0]	0,328
Эритроциты, ×10 ¹² /л RBC, ×10 ¹² /L	3,7 [3,1; 4,3]	3,1 [2,7; 4,0]	4,3 [3,6; 5,3]	0,015
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,54 [1,79; 3,58]	3,28 [2,09; 5,05]	3,44 [2,28; 5,67]	0,199
D-димер, мкг/л D-dimer, μg/L	611 [68; 1829]	560 [277; 1565]	211 [72; 670]	0,268

перфузии тканей, возникновение и прогрессирование полиорганной недостаточности. ТТП-подобный синдром, характеризующийся активацией и повреждением эндотелия, предполагает угнетение образования тромбина вблизи активатора и уменьшение скорости образования фибринового сгустка ввиду большей концентрации растворимых компонентов гликокаликса в плазме с увеличением ее антикоагулянтного потенциала [10,11]. Таким образом, механизмы развития тромбоцитопении в рамках ТТП-подобного синдрома принципиально отличаются от потребления тромбоцитов при ДВС.

Генерация тромбина — автоволновой процесс. Вблизи активатора его интенсивность зависит от концентрации активатора. По мере удаления от активатора эта зависимость исчезает, амплитуда волны активности тромбина снижается и становится постоянной [12]. Можно полагать, что стационарная амплитуда пика тромбина и скорость распространения пика тромбина определяются соотношением про- и антикоагулянтов на разном удалении от активатора. При этом если факторы свертывания — преимущественно составные элементы плазмы крови, то антикоагулянты — элементы эндотелия [13].

Как следует из представленного исследования, тромбообразование представляет собой функцию от активности естественных антикоагулянтов, которая сопряжена с глубиной повреждения эндотелия (рис. 1). Модель № 1 демонстрирует угнетение генерации тромбина на активаторе и образование фибрина на фоне

максимальных значений тромбомодулина в кластере 1.2, характеризующемся более выраженным повреждением эндотелия. Если в модели № 1 роль TFPI не столь очевидна, то в модели № 2 минимальный эндогенный потенциал тромбина отмечен у больных с наибольшими концентрациями TFPI, синдекана-1 и гепарансульфата (кластер 2.1). Роль антитромбина в контроле генерации тромбина не до конца ясна [14]. Отмечены отчетливые положительные корреляции между образованием тромбина на активаторе и активностью антитромбина в плазме. Можно полагать, что высвобождение антитромбина из связи с гликозаминогликанами эндотелия при его повреждении увеличивает его плазменный пул и повышает антикоагулянтный потенциал плазмы. С другой стороны, снижение его активности в плазме может быть связано с высокой концентрацией свободных гликозаминогликанов, образующих комплекс с антитромбином [15], а также с образованием комплексов «тромбин — антитромбин», т.е. с фактом реализации данного потенциала. Таким образом, если высокие концентрации тромбомодулина и TFPI отражают нарастание потенциала антикоагулянтов, то изменение активности антитромбина не может интерпретироваться однозначно [16].

На основании модели № 1 и уравнения регрессии (1) можно утверждать, что ведущим повреждающим фактором при ТТП-подобном синдроме выступает компонент (рис. 1). Несмотря на то что кластер 1.1 отличаются более высокие концентрации Clq и МАК, более выраженное повреждение отмечается в кластере 1.2.

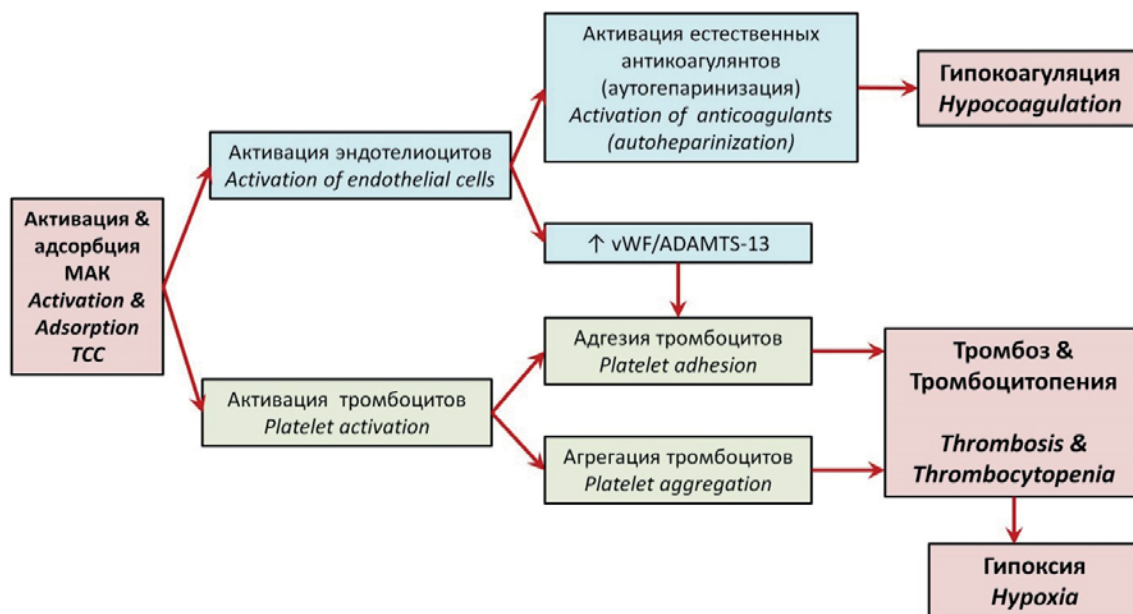


Рисунок 1. Патогенез тромбозов при ТТП-подобном синдроме. Активация комплемента и образование МАК приводят к активации тромбоцитов и эндотелиоцитов. На этом фоне увеличивается секреция vWF и потребление ADAMTS-13, а также высвобождение естественных антикоагулянтов. Последние тормозят генерацию тромбина и образование фибринового сгустка. Адгезия и активация тромбоцитов, обусловленная вышеуказанными факторами, приводит к развитию микротромбозов с развитием гипоксии органов

Figure 1. Pathogenesis of thrombosis in TTP-like syndrome. Activation of complement and formation of Terminal Complement Complex (TCC) leads to activation of platelets and endothelial cells. Against this background, secretion of vWF and consumption of ADAMTS-13 increases, as well as the release of natural anticoagulants. The latter inhibit the generation of thrombin and the formation of a fibrin clot. Adhesion and activation of platelets, caused by the above factors, leads to the development of microthrombosis with the development of organ hypoxia

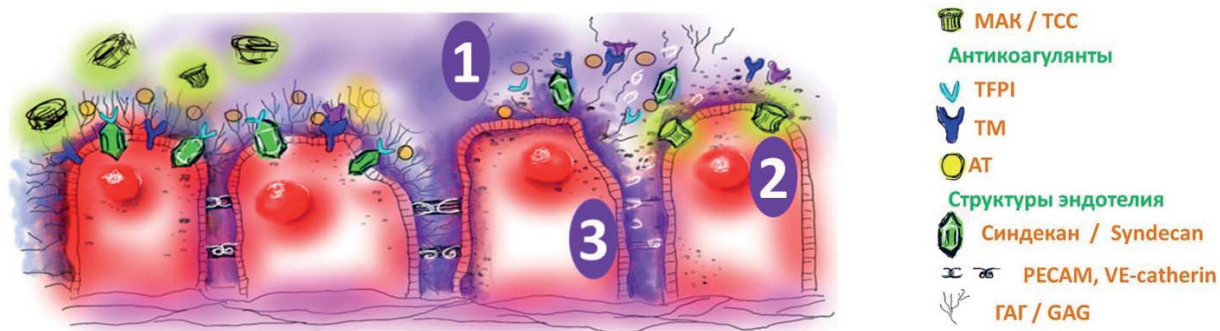


Рисунок 2. Этапы комплементарно-тромбоцитарно-эндотелиоцитарных взаимодействий при ТТП-подобном синдроме: 1 — десквамация гликокаликса эндотелия, аутогепаринизация; 2 — адсорбция мембран-атакующего комплекса, возрастающая по мере утраты гликокаликса; 3 — разрушение плотных контактов, некроз эндотелиоцитов (МАК-мембраноатакующий комплекс, TFPI — ингибитор пути тканевого фактора, TM — тромбомодулин, AT — антифосфолипиды; ГАГ — гликозаминогликаны)

Figure 2. Stages of complement-platelet-endothelial cell interactions in TTP-like syndrome: 1 — desquamation of the endothelial glycocalyx, autoheparinization, 2 — adsorption of the membrane attack complex, 3 — destruction of tight junctions, necrosis of endothelial cells (TCC — Terminal complement complex, TFPI- Tissue factor pathway inhibitor, TM — Thrombomodulin, AT — Antithrombin; GAG — Glycosaminoglycans)

Десквамация гликокаликса эндотелия обеспечивает облегченные условия для осаждения МАК на эндотелиоцитах (рис. 2) [17] со снижением концентрации его растворенных форм, вызывая некроз эндотелиоцитов и разрушение межклеточных контактов, приводя к увеличению концентрации PECAM и тромбомодулина. Последний же является фактором, ограничивающим генерацию тромбина и образование фибрина [18]. Кроме эндотелия, мишенью для МАК являются и тромбоциты (рис. 1) [19]. Ситуация усугубляется дефицитом эндотелий-зависимого ингибитора комплемента — фактора Н [20], а также влиянием тромбина на альтернативный путь активации комплемента. Подтверждением глубоких нарушений у больных кластера 1.2 является более выраженные у них гипоксия и тромбоцитопения.

Модель № 2, а также приведенные уравнения регрессии (1) и (2) демонстрируют динамику повреждения гликокаликса эндотелия (рис. 2) и связанное с ним угнетение генерации тромбина на активаторе (рис. 1). Наименьшую степень повреждения эндотелия имели больные кластера 2.2, для которых отмечены наименьшие концентрации синдекана-1, гепарансульфата, VE-кадгерина, а также тромбомодулина и TFPI. В этом же кластере отмечались в наибольшей степени сохраненный потенциал генерации тромбина, наименьшие проявления гипоксии и почечного повреждения, а также наименьшая летальность (30,4%). По мере нарастания глубины повреждения от кластера 2.3 к кластеру 2.1 отмечалось увеличение концентраций синдекана-1, гепарансульфата, тромбомодулина с одновременным истощением потенциала для генерации тромбина и ухудшением прогноза для больного (летальность в кластере 2.3 достигала 60%). На преимущественное повреждение гликокаликса указывают отсутствие различий в концентрации PECAM, селектинов и VE-кадгерина. Разрушение гликокаликса вызывает нарушение не только в системе свертывания крови, но также и иных функций эндотелия [21].

Также, как эндогенный тромбиновый потенциал, стационарная амплитуда пика тромбина находилась

в сильной связи с тяжестью повреждения эндотелия. Минимальная активность тромбина на удалении от активатора (кластер 3.3) отмечена при максимальной степени повреждения эндотелия, выходящей за рамки гликокаликса и сопровождающейся как минимум разрушением межклеточных контактов, как максимум — некрозом эндотелиоцитов. При такой степени разрушения МАК все больше утрачивает свой субстрат.

Десквамация гликокаликса, с одной стороны, угнетает рекрутинг тромбоцитов, с другой же, в том числе на фоне увеличения экспрессии Р-селектина, вызывает адгезию тромбоцитов [22]. Наряду с селектинами и PECAM существенное значение в адгезии тромбоцитов может иметь баланс между vWF и AMAMTS-13 (рис. 1). Секретция первого возрастает на фоне активации эндотелия и дегрануляции тромбоцитов. Фиксации vWF к эндотелию способствует увеличенная экспрессия Р-селектина [23]. Активность ADAMTS13 возрастает по мере активации vWF [24], но в условиях шока может быстро истощаться, обуславливая рост активности vWF. Активация тромбоцитов и повреждение эндотелиоцитов, в том числе за счет образования микровезикул [25], сопровождается увеличением площади поверхности фосфолипидных мембран, что может на определенном этапе снижать концентрацию факторов свертывания на них и скорость реакций коагуляционного каскада [26].

В данных условиях стандартные клоттинговые тесты утрачивают должную репрезентативность, так как оценивают отдельные реакции коагуляционного каскада, не учитывают пространственную неоднородность процесса свертывания крови и степени активации клеточных элементов, что может приводить к ошибкам их интерпретации.

Исходя из полученных результатов можно предполагать, что рутинная тромбопрофилактика (препараты гепарина) у больных в критическом состоянии с ТТП-подобным синдромом не обеспечивает предупреждения прогрессии тромбозов. У больных с синдромом полиорганной недостаточности и тромбоцитопенией целесообразно определение баланса vWF

и ADAMTS13. Увеличение их отношения указывает на наличие ТТП-подобного синдрома.

Разработка терапии ТТП-подобного синдрома может вестись по следующим направлениям: применение антител к GPIb, применение антикомплементарных препаратов (в дебюте заболевания), ингибирование vWF или применение рекомбинантного ADAMTS13. Все вышепредставленные предположения обоснованы только теоретически и требуют дополнительных клинических исследований.

Таким образом, ТТП-подобный синдром характеризуется угнетением генерации тромбина, степень кото-

рого зависит от глубины повреждения эндотелия. Это обусловлено активацией систем естественных антикоагулянтов. Устойчивость эндотелия к мембран-атакующему комплексу снижается по мере увеличения десквамации его гликокаликса, что сопровождается углублением разрушения эндотелия. Параллельно происходит комплемент-опосредованная активация тромбоцитов. Глубокое повреждение эндотелия, а также развитие артериальных микротромбозов, несмотря на низкую генерацию тромбина, приводят к нарастанию гипоксического повреждения органов и ухудшению результатов лечения.

Литература

1. Chang J.C. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J*. 2018;16:20. DOI: 10.1186/s12959-018-0174-4.
2. Schneider S.W., Nuschle S., Wixforth A., et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(19):7899–903. DOI: 10.1073/pnas.0608422104.
3. Li L., Wang S., Han K., et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J Mol Biol*. 2023;435(1):167824. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167824.
4. Rawish E., Sauter M., Sauter R., et al. Complement, inflammation and thrombosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178(14):2892–904. DOI: 10.1111/bph.15476.
5. Pągowska-Klimek I., Swierczko A.S., Michalski M., et al. Mannose-binding lectin (MBL) insufficiency protects against the development of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery. *Immunobiology*. 2016;221(2):175–81. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.09.010.
6. Weitz I.C. Complement the hemostatic system: an intimate relationship. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S117–21. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50020-5.
7. Должикова А.С., Бедров А.Я., Моисеев А.А. и др. Синдром хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ассоциированный с аневризмой аорты. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;63(3):208–15.
8. Bartoszko J., Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2021;19:617–32. DOI: 10.1111/jth.15195.
9. Bartoszko J., Li H., Fitzgerald J., et al. The association of thrombin generation with bleeding outcomes in cardiac surgery: a prospective observational study. *Can J Anaesth*. 2022;69:311–22. DOI: 10.1007/s12630-021-02165-1.
10. Pesonen E., Passov A., Andersson S., et al. Glycocalyx degradation and inflammation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:341–5. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.007.
11. Passov A., Schramko A., Salminen U.S., et al. Endothelial glycocalyx during early reperfusion in patients undergoing cardiac surgery. *PloS one*. 2021;16:e0251747. DOI: 10.1371/journal.pone.0251747.
12. Ermakova E.A., Panteleev M.A., Shnol E.E. Blood coagulation and propagation of autowaves in flow. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34:135–42. DOI: 10.1159/000089933.
13. Hunt B.J., Jurd K.M. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ*. 1998;316:1328–9. DOI: 10.1136/bmj.316.7141.1328.
14. Карахалис Н.Б. Эффективность интраоперационной гепаринизации у пациентов с врожденными пороками сердца: возможные факторы риска гепаринорезистентности. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;64:86–93. DOI: 10.24022/0236-2791-2022-64-1-86-93.

References

1. Chang J.C. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J*. 2018;16:20. DOI: 10.1186/s12959-018-0174-4.
2. Schneider S.W., Nuschle S., Wixforth A., et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(19):7899–903. DOI: 10.1073/pnas.0608422104.
3. Li L., Wang S., Han K., et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J Mol Biol*. 2023;435(1):167824. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167824.
4. Rawish E., Sauter M., Sauter R., et al. Complement, inflammation and thrombosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178(14):2892–904. DOI: 10.1111/bph.15476.
5. Pągowska-Klimek I., Swierczko A.S., Michalski M., et al. Mannose-binding lectin (MBL) insufficiency protects against the development of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery. *Immunobiology*. 2016;221(2):175–81. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.09.010.
6. Weitz I.C. Complement the hemostatic system: an intimate relationship. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S117–21. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50020-5.
7. Dolzhikova A.S., Bedrov A.Ya., Moiseev A.A., et al. Management of chronic disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2021;63(3):208–15 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-3-208-215.
8. Bartoszko J., Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2021;19:617–32. DOI: 10.1111/jth.15195.
9. Bartoszko J., Li H., Fitzgerald J., et al. The association of thrombin generation with bleeding outcomes in cardiac surgery: a prospective observational study. *Can J Anaesth*. 2022;69:311–22. DOI: 10.1007/s12630-021-02165-1.
10. Pesonen E., Passov A., Andersson S., et al. Glycocalyx degradation and inflammation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:341–45. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.007.
11. Passov A., Schramko A., Salminen U.S., et al. Endothelial glycocalyx during early reperfusion in patients undergoing cardiac surgery. *PloS one*. 2021;16:e0251747. DOI: 10.1371/journal.pone.0251747.
12. Ermakova E.A., Panteleev M.A., Shnol E.E. Blood coagulation and propagation of autowaves in flow. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34:135–42. DOI: 10.1159/000089933.
13. Hunt B.J., Jurd K.M. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ*. 1998;316:1328–9. DOI: 10.1136/bmj.316.7141.1328.
14. Karakhali N.B. Effectiveness of intraoperative heparinization in patients with congenital heart diseases: possible risk factors for heparin resistance. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2022;64:86–93 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2022-64-1-86-93.

15. Selim J., Hamzaoui M., Boukhalfa I., et al. Cardiopulmonary bypass increases endothelial dysfunction after pulmonary ischaemia-reperfusion in an animal model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:1037–47. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa412.
16. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А., Гасымов Э.Г., Абдулгасанова М.Р. Роль маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;63:20–9. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-1-20-29.
17. Lukoyanova N., Hoogenboom B.W., Saibil H.R. The membrane attack complex, perforin and cholesterol-dependent cytolysin superfamily of pore-forming proteins. *J Cell Sci.* 2016;129:2125–33. DOI: 10.1242/jcs.182741.
18. Pasma J.J., Posthuma J.J., Spronk H.M. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1908–16. DOI: 10.1111/jth.13441.
19. Valencia C.M., Hersh A.R., Burwick R.M., et al. Soluble concentrations of the terminal complement complex C5b-9 correlate with end-organ injury in preeclampsia. *Pregnancy hypertens.* 2022;29:92–7. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.07.001.
20. Buhe V., Loisel S., Pers J.O., et al. Updating the physiology, exploration and disease relevance of complement factor H. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:397–404. DOI: 10.1177/039463201002300202.
21. Garcia J.G. Molecular mechanisms of thrombin-induced human and bovine endothelial cell activation. *J Lab Clin Med.* 1992;120:513–9. PMID: 1402326.
22. Bangalore H., Carter M.J., Parmar K., et al. Degradation of the endothelial glycocalyx contributes to metabolic acidosis in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22:e571–81. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002746.
23. Беляева Е.Л., Колосков А.В., Дивакова Ю.В. и др. Изменения уровня Р-селектина при эндотелиальной дисфункции у пациентов с острыми сердечно-сосудистыми событиями и сепсисом. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2024;2:54–9. DOI: 10.25555/THR.2024.2.1099.
24. Muia J., Zhu J., Gupta G. et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:18584–9. DOI: 10.1073/pnas.1413282112.
25. Пантелеев М.А., Шибeko А.М., Нечипуренко Д.Ю. и др. Гемостаз и тромбоз. Пространственная организация биохимических процессов на микроуровне. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2022;39:163–71. DOI: 10.31857/S0233475522030094.
26. Матвиенко О.Ю., Смирнова О.А., Головина О.Г. Роль микрочастиц плазмы крови в развитии прокоагулянтных изменений у пациентов. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2024;2:48–53. DOI: 10.25555/THR.2024.2.1098.
15. Selim J., Hamzaoui M., Boukhalfa I., et al. Cardiopulmonary bypass increases endothelial dysfunction after pulmonary ischaemia-reperfusion in an animal model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:1037–47. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa412.
16. Bockeria L.A., Abdulgasanov R.A., Gasymov E.G., Abdulgasanova M.R. Role of endothelial dysfunction markers in sepsis and acute respiratory distress syndrome pathogenesis. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2021;63:20–9 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-1-20-29.
17. Lukoyanova N., Hoogenboom B.W., Saibil H.R. The membrane attack complex, perforin and cholesterol-dependent cytolysin superfamily of pore-forming proteins. *J Cell Sci.* 2016;129:2125–33. DOI: 10.1242/jcs.182741.
18. Pasma J.J., Posthuma J.J., Spronk H.M. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1908–16. DOI: 10.1111/jth.13441.
19. Valencia C.M., Hersh A.R., Burwick R.M., et al. Soluble concentrations of the terminal complement complex C5b-9 correlate with end-organ injury in preeclampsia. *Pregnancy hypertens.* 2022;29:92–7. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.07.001.
20. Buhe V., Loisel S., Pers J.O., et al. Updating the physiology, exploration and disease relevance of complement factor H. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:397–404. DOI: 10.1177/039463201002300202.
21. Garcia J.G. Molecular mechanisms of thrombin-induced human and bovine endothelial cell activation. *J Lab Clin Med.* 1992;120:513–9. PMID: 1402326.
22. Bangalore H., Carter M.J., Parmar K., et al. Degradation of the endothelial glycocalyx contributes to metabolic acidosis in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22:e571–81. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002746.
23. Beliaeva E.L., Koloskov A.V., Divakova YU.V. et al. Changes of P-selectin level in endothelial dysfunction in patients with acute cardiovascular events and sepsis. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2024;2:54–9 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2024.2.1099.
24. Muia J., Zhu J., Gupta G. et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:18584–9. DOI: 10.1073/pnas.1413282112.
25. Panteleev M.A., Shibeko A.M., Nechipurenko D.Y., et al. Hemostasis and thrombosis. Spatial organization of the biochemical processes at microscale. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2022;39:163–71 (In Russian). DOI: 10.31857/S0233475522030094.
26. Matvienko O.Yu., Smirnova O.A., Golovina O.G. The role of blood plasma microparticles in the development of procoagulant changes in patients. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2024;2:48–53 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2024.2.1098.

Информация об авторах

Купряшов Алексей Анатольевич*, доктор медицинских наук, заведующий отделом патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail kupriashov2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Information about the authors

Aleksey A. Kupryashov*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail kupriashov2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Токмакова Ксения Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail katokmakova@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>.

Самуилова Дания Шавкетовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail d.samuilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>

Жемарина Ирина Борисовна, врач клинко-диагностической лаборатории № 1 отделения трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

Хичева Галина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail gakhicheva@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6081-643X4>

Хайдаров Голиб Абдукабирович, младший научный сотрудник отдела патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail gakhaydarov@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-4809>.

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 22.12.2024

Принята к печати: 10.06.2025

Ksenia A. Tokmakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail katokmakova@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>

Daniya Sh. Samuilova, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail d.samuilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>

Irina B. Zhemarina, physician of the Clinical Diagnostic Laborator, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

Galina A. Khicheva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Dept. of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail gakhicheva@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6081-643X4>

Golib A. Khaidarov, Junior Researcher, Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, Bakoulev's Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail gakhaydarov@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-4809>

* Corresponding author

Received 22 Dec 2024

Accepted 10 Jun 2025