

УДК 616.151.5-07-08

Патогенез диссеминированного внутрисосудистого свёртывания: от классических концепций к современным молекулярным механизмам

Быков Ю.В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»
355029, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром) представляет собой мультифакторное патологическое состояние, лежащее на пересечении воспаления, врождённого иммунитета и гемостаза. Классические концепции, основанные на идеях коагулопатии потребления, расширены за счёт современных представлений о роли тканевого фактора (ТФ), эндотелиальной дисфункции и подавления фибринолиза. Особое внимание уделяется молекулярным медиаторам, включая DAMP, HMGB1, а также нейтрофильным внеклеточным ловушкам (NET), которые участвуют в активации коагуляции и нарушении её регуляции. Отдельное значение приобрели процессы регулируемой клеточной гибели – пироптоза и некроза, сопровождающиеся экспрессией ТФ и усилением воспаления. Гипоксия и сигнальные каскады HIF, STING и инфламмасом дополняют патогенез. Современные данные указывают на независимую коактивацию воспалительных и коагуляционных каскадов при ДВС-синдроме, отражённую в теории двойной активации эндотелия. Таким образом, ДВС-синдром – это системная реакция на тяжёлое повреждение, в основе которой лежит срыв сосудистой и иммунной гомеостазии. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения патогенетических механизмов и разработки таргетной терапии.

Ключевые слова: ДВС-синдром; коагулопатия; тканевой фактор; эндотелиальная дисфункция; воспаление; гипоксия; гемостаз.

Для цитирования: Быков Ю.В. Патогенез диссеминированного внутрисосудистого свёртывания: от классических концепций к современным молекулярным механизмам. Патогенез. 2025; 23(3): 11–19

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.11-19

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubykov@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 30.06.2025.

Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation: from classical concepts to modern molecular mechanisms

Bykov Yu. V.^{1,2}

¹ Stavropol State Medical University
Mira Str. 310, Stavropol 355017, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital
Semachko Str. 3, Stavropol 355029, Russian Federation

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a multifactorial pathological condition occurring at the intersection of inflammation, innate immunity, and hemostasis. Classical concepts based on consumption coagulopathy have evolved to incorporate modern insights into the roles of tissue factor expression, endothelial dysfunction, and impaired fibrinolysis. Particular attention is given to molecular mediators such as nuclear and mitochondrial DNA, HMGB1, and neutrophil extracellular traps, which contribute to coagulation activation and regulatory failure. Regulated forms of cell death – including pyroptosis and necrosis – also play a significant role, accompanied by tissue factor release and inflammatory amplification. Hypoxia, HIF-related pathways, STING signaling, and inflammasome activation further enrich the complexity of pathogenesis. Recent data support the theory of dual endothelial activation, highlighting the parallel and independent triggering of inflammatory and microthrombotic cascades. Thus, DIC is best understood as a systemic response to severe injury, characterized by a breakdown in vascular and immune homeostasis. Further research is essential to refine our understanding of key pathogenic nodes and to guide the development of pathogenetically targeted therapies.

Keywords: disseminated intravascular coagulation; coagulopathy; tissue factor; endothelial dysfunction; inflammation; hypoxia; hemostasis.

For citation: Bykov Yu.V. [Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation: from classical concepts to modern molecular mechanisms]. Patogenez [Pathogenesis]. 2025; 23(3): 11–19 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.11-19

For correspondence: Bykov Yuri Vitalevich, e-mail: yubykov@gmail.com
Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 30.06.2025.

Введение

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром) представляет собой приобретённое, жизнеугрожающее патологическое состояние, характеризующееся системной активацией коагуляции, нарушением противосвёртывающих механизмов и подавлением фибринолиза [1-3]. Этот процесс приводит к образованию микрососудистых тромбов, потреблению факторов свёртывания и тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует развитию геморрагической коагулопатии и полиорганной недостаточности [4-6].

ДВС-синдром – это не самостоятельное заболевание, а патологический ответ организма на тяжёлое повреждение, инфекцию, злокачественные опухоли, травмы или акушерские осложнения [7-12]. Основной причиной данного синдрома является дисбаланс между прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью, усугублённый воспалительными и эндотелиальными нарушениями [6, 7].

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), ДВС-синдром определяется как «приобретённый синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции с потерей локализации, возникающий по разным причинам» [1]. Потеря локализации приводит к генерализованному микрососудистому тромбозу, а возникающее вследствие этого потребление тромбоцитов и факторов свёртывания способствует развитию кровотечений [1, 13]. Также подчёркивается участие эндотелиального повреждения, сосудистой утечки, вазодилатации и шока как ключевых звеньев патофизиологии ДВС-синдрома [1].

ДВС-синдром нередко проявляется парадоксальным сочетанием признаков тромбоза и кровотечения [5, 12, 14]. Это связано с тем, что в его основе лежит не просто активация коагуляции, а нарушение всей системы гемостаза с вовлечением тромбоцитов, эндотелиальных клеток, системы комплемента и врождённого иммунитета [15, 16]. Клинически это состояние сопровождается быстрым ухудшением функций жизненно важных органов, особенно почек, лёгких, печени и центральной нервной системы [10, 12].

История изучения ДВС-синдрома демонстрирует постепенное расширение понимания его механизмов – от простого «свёртывания в сосудах» до сложного взаимодействия воспалительных, коагуляционных и иммунных каскадов [17]. Ранние концепции основывались на идее коагулопатии потребления и считали фибриновые тромбы ключевым патогенетическим элементом [18]. Однако позже было выявлено участие таких факторов, как тканевой фактор (ТФ), нейтропильные внеклеточные ловушки (NET), пироптоз, цитокины, молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMP) и сигнальные пути STING [1, 17, 19].

Современные исследования предложили термин «иммунотромбоз» для обозначения коагуляционного ответа, опо-

редованного элементами врождённого иммунитета, прежде всего NET, в условиях воспаления [17, 20]. Однако концепция иммунотромбоза не лишена критики, поскольку некоторые авторы полагают, что NET являются скорее пассивными участниками, захваченными в уже сформировавшийся тромб, чем активными инициаторами коагуляции [17, 20].

Несмотря на то, что на сегодняшний день не существует единой модели, которая бы полностью объясняла разнообразие клинических и лабораторных проявлений ДВС-синдрома, достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных и клеточных механизмов его развития [1, 9]. Это подчёркивает актуальность фундаментального изучения патогенеза ДВС-синдрома, как ключевого элемента в понимании природы этого сложного и мультифакторного состояния.

Исторические аспекты представлений о ДВС-синдроме

Первые представления о диссеминированном внутрисосудистом свёртывании крови (ДВС-синдроме) появились в середине XX века, когда наблюдения врачей указывали на сочетание тромбоза и кровотечения при тяжёлых заболеваниях, таких как сепсис, шок и массивная травма [17]. Изначально ДВС-синдром рассматривался как сугубо клинический феномен, основанный на представлении о неконтролируемом свёртывании крови и последующем истощении её компонентов – так называемой «коагулопатии потребления» [1, 18].

Классическая «каскадная» теория коагуляции, предложенная R.G. Macfarlane, M.G. Davie и O.D. Ratnoff в 1960-х годах, легла в основу первых патофизиологических моделей ДВС-синдрома [18, 21]. Согласно этой концепции, каскадный процесс активации факторов свёртывания в ответ на повреждение инициирует образование тромбина, который преобразует фибриноген в фибрин, формируя тромб [18]. Однако эта модель не могла объяснить целый ряд клинических феноменов, включая отсутствие кровотечений у пациентов с дефицитом фактора XII, несмотря на удлинённое активированное частичное тромбопластиновое время, и, наоборот, выраженные кровотечения у пациентов с гемофилией [18, 21].

Позднее внимание исследователей сосредоточилось на так называемой клеточной теории гемостаза, согласно которой коагуляция регулируется не столько ферментативной каскадной системой, сколько взаимодействием с активированными клеточными мембранами, особенно с поверхностями тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Эта модель объясняет фазовую активацию процесса свёртывания и подчёркивает значение ТФ, экспрессируемого различными клетками в ответ на воспаление или повреждение [18, 21].

В XXI веке представления о ДВС-синдроме продолжили эволюционировать. Были предложены более сложные модели, включающие взаимодействие иммунной системы, воспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункции

и молекулярных паттернов, таких как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и DAMP [1, 17]. Теория иммунотромбоза, предложенная для объяснения роли NET, получила широкое распространение, хотя и подверглась критике со стороны сторонников классической коагуляционной физиологии [17, 20].

Также поднимались вопросы о необходимости пересмотра устаревших моделей, неспособных объяснить парадоксальную коактивацию тромботических и геморрагических механизмов при ДВС-синдроме [17]. Было подчёркнуто, что существующие концепции не в полной мере отражают молекулярную и клиническую сложность синдрома и требуют дальнейшего уточнения с учётом современных знаний о сосудистой физиологии, эндотелиопатии, врождённом иммунитете и воспалении [9, 17].

Классические механизмы патогенеза ДВС-синдрома

Классические механизмы патогенеза ДВС-синдрома включают системную активацию коагуляции с последующим потреблением тромбоцитов и факторов свёртывания, нарушением физиологических антикоагулянтных путей и подавлением фибринолиза, что приводит к образованию микрососудистых тромбов и развитию геморрагического синдрома [1, 5, 12, 22]. Запускающим событием чаще всего выступает экспрессия ТФ, активирующего фактор VII с последующей генерацией тромбина и отложением фибрина [23, 24] (рис. 1). Формирующиеся микротромбы нарушают микроциркуляцию, способствуя ишемическому повреждению жизненно важных органов и развитию синдрома полиорганной недостаточности [15, 22]. Одновременно избыточная активация коагуляции приводит к истощению запасов факторов свёртывания, тромбоцитов и антикоагулянтов, формируя картину коагулопатии потребления [1, 23]. Это обуславливает парадоксальное сочетание тромбозов и кровотечений, характерное для ДВС-синдрома [14, 18].

Ключевую роль в нарушении гемостатического баланса играют антикоагулянтные системы, в частности анти-тромбин, активированный протеин C и ингибитор тканевого фактора (TFPI), функция которых существенно снижена при ДВС-синдроме [23, 25]. Наряду с этим происходит активация эндотелия, повышение экспрессии адгезивных молекул, секреция фактора фон Виллебранда и привлечение иммунных клеток, включая моноциты и нейтрофилы [22, 26]. Моноциты при активации экспрессируют ТФ, способствуя дальнейшей генерации тромбина [22, 27].

В условиях сепсиса активация тромбоцитов происходит под действием DAMP, тромбина, фактора фон Виллебранда и провоспалительных цитокинов [22]. Активированные тромбоциты обеспечивают прокоагулянтную поверхность, которая усиливает каскад свёртывания, а также высвобождают полифосфаты, активирующие фактор XII, дополнительно способствуя тромбиногенезу [28].

Фибринолиз, как правило, угнетён, особенно при сепсис-ассоциированном ДВС-синдроме, что связано с по-

вышением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [23]. Это препятствует разрушению фибринова и способствует накоплению микротромбов [24]. В некоторых случаях возможна гиперфибринолитическая форма, особенно при акушерских осложнениях или онкогематологических заболеваниях [18, 29].

Можно резюмировать, что классические представления о патогенезе ДВС-синдрома базируются на дисбалансе между активацией коагуляции, истощением антикоагулянтных резервов и нарушением фибринолиза (рис. 1). Эти механизмы обуславливают развитие микрососудистого тромбоза и вторичной коагулопатии потребления, приводящих к полиорганной недостаточности и кровотечениям [1, 15, 30].

Современные молекулярные и клеточные механизмы патогенеза ДВС-синдрома

Воспаление и иммунная активация

Современные представления о патогенезе ДВС-синдрома подчёркивают ведущую роль системного воспалительного ответа, сопровождающего основное заболевание [1, 7, 31]. Воздействие PAMP и DAMP приводит к активации врождённого иммунитета и высвобождению провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1β (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6), что способствует экспрессии ТФ и усилинию каскада коагуляции [1, 5] (рис. 2). Активация моноцитов и эндотелиальных клеток под действием воспалительных стимулов приводит к экспрессии ТФ и подавлению антикоагулянтных механизмов – протеин-

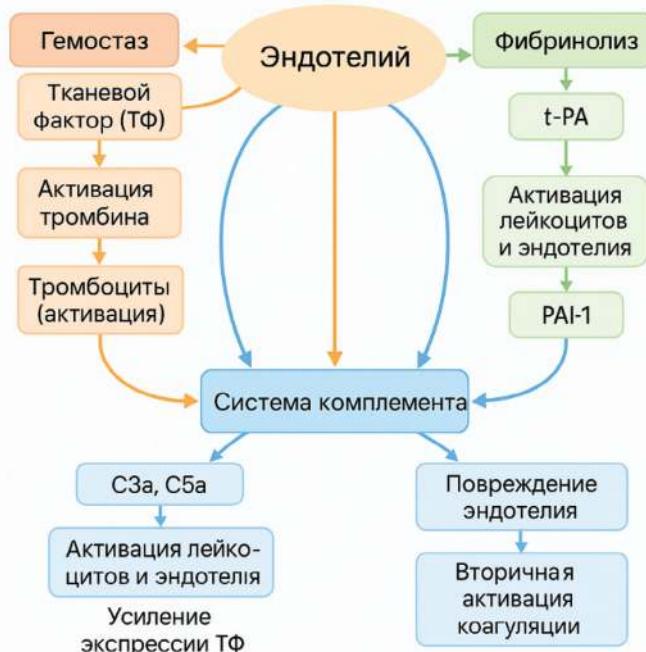


Рис. 1. Взаимосвязь системы гемостаза, фибринолиза и комплемента в патогенезе ДВС-синдрома. Эндотелиальная дисфункция является ключевым элементом, запускающим экспрессию ТФ, активацию коагуляции и нарушение фибринолиза.



Рис. 2. Патофизиологическая схема ДВС-синдрома.

на С, тромбомодулина, антитромбина и TFPI [1, 23]. Эти изменения создают прокоагулянтную среду, способствующую генерации тромбина и отложению фибрина [15].

Микрососудистый тромбоз, вызванный воспалением, часто сочетается с повреждением эндотелия. Повреждение сосудистой стенки приводит к экспозиции субэндотелиальных структур, высвобождению ультрагигантского фактора фон Виллебранда (ULVWF) из телец Вейбеля-Паладе и усилинию агрегации тромбоцитов [17, 29].

Современные исследования также подчёркивают значение врождённого иммунного ответа как триггера коагуляции. В условиях сепсиса активация иммунных клеток сопровождается активацией сигнальных путей ядерного фактора NF- κ B, инфламмасом (в частности NLRP3), и усиленной продукцией медиаторов воспаления, усугубляющих коагуляционные нарушения [1, 32].

Таким образом, воспаление в условиях ДВС-синдрома не только предшествует активации свёртывания, но и поддерживает его через целый ряд сигнальных механизмов, включая цитокиновые каскады, экспрессию ТФ, угнетение фибринолиза и дисфункцию эндотелия [1, 24].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) и иммунотромбоз

Одним из наиболее обсуждаемых звеньев патогенеза ДВС-синдрома в последние годы является участие NET, высвобождаемых активированными нейтрофилами в про-

цессе NETоза [17]. NET представляют собой сети дезоксирибонуклеиновой кислоты, гистонов и протеаз (в частности, миелопероксидазы и эластазы), способных захватывать микроорганизмы и одновременно активировать коагуляционные каскады [1, 33].

NET взаимодействуют с тромбоцитами и эндотелиальными клетками, усиливая экспрессию ТФ и способствуя генерации тромбина. При этом гистоны, освобождаемые в процессе NETоза, обладают выраженным цитотоксическим действием, вызывая повреждение эндотелия и ингибирование антикоагуляントных механизмов, включая тромбомодулин и протеин С [1, 34]. Снижение регуляции и деградация этих компонентов дополнительно усиливают коагуляционную активность.

Несмотря на выраженное участие NET в патогенезе ДВС-синдрома, некоторые авторы подвергают сомнению их инициирующую роль в активации гемостаза. Согласно альтернативной точке зрения, NET скорее являются вторичными элементами, «запертными» в уже существующих тромботических структурах, чем активными триггерами свёртывания [17]. Более того, теория иммунотромбоза, в рамках которой NET рассматриваются как центральный механизм тромбообразования, противоречит фундаментальному принципу физиологического гемостаза – необходимости наличия сосудистого повреждения для запуска коагуляции [17].

Тем не менее, данные *in vivo* и *in vitro* указывают на участие NET и связанных с ними молекул в активации контактной (внутренней) фазы свёртывания. NET-ассоциированная ДНК способна активировать фактор XII и усиливать тромбиногенез по FXII-зависимому пути [1]. Также показано, что комплексы гистон-ДНК, как маркёры NET-образования, ассоциированы с повышенными уровнями FXIIIa у пациентов с ДВС-синдромом и с неблагоприятным прогнозом [1].

Следовательно, NET играют значительную роль в формировании микрососудистых тромбов и нарушении регуляции гемостаза при ДВС-синдроме, однако вопрос об их первичности или вторичности в патогенезе остаётся предметом научной дискуссии [1, 17].

Регулируемая клеточная гибель: некроз, пироптоз, инфламмасомы

Регулируемые формы клеточной гибели играют ключевую роль в активации коагуляции и формировании ДВС-синдрома. Одним из механизмов, способствующих тромбообразованию, является пироптоз – форма воспалительной запрограммированной гибели клеток, зависящая от инфламмасом, в частности комплекса NLRP3 [35, 36]. Пироптоз сопровождается активацией каспаз и образованием пор в мемbrane, что приводит к высвобождению ТФ и усилиению тромбогенеза [19].

Критическую роль в этом процессе играет белок гасдермин D (GSDMD), расщепление которого приводит к нарушению целостности мембраны и выбросу микровезикул, положительных по ТФ [37]. Эти микровезикулы способствуют системному тромбозу и ассоциируются

с летальным исходом. В экспериментальных моделях установлено, что инактивация GSDMD предотвращает развитие ДВС-синдрома, индуцированного ТФ, снижает уровни тромбина, комплекса тромбин-антитромбин, D-димера и маркёров органной дисфункции [38]. Дополнительную роль в этом каскаде играет сигнальный путь cGAS-STING. Сенсор ДНК cGAS, активируясь в цитозоле при наличии митохондриальной или ядерной ДНК, синтезирует cGAMP, который активирует адапторный белок STING на эндоплазматическом ретикулуме [1]. Исследование Zhang и соавт. [39] продемонстрировало, что активация STING посредством митохондриальной или цитозольной ДНК запускает воспалительный каскад с вовлечением пироптоза и секреции тканевого фактора. В модели сепсиса показано, что STING-опосредованный путь способствует усиленной продукции тромбина и системной коагуляции. Инактивация TMEM173 (гена, кодирующего STING) значительно снижала летальность и степень коагулопатии, что подчёркивает ключевую роль этого пути в патогенезе ДВС-синдрома. Таким образом, работа Zhang и соавт. стала одной из первых, экспериментально подтвердивших прямое участие STING в инициации внутрисосудистого тромбообразования при системном воспалении.

Некроз, как форма неконтролируемой клеточной гибели, также приводит к выбросу медиаторов воспаления и коагуляции. Высвобождаемые при некрозе гистоны активируют нейтрофилы и стимулируют NETоз, а также оказывают прямое цитотоксическое воздействие на эндотелий [1, 33]. Гистоны нарушают функции антикоагулянтов, включая тромбомодулин, протеин C и антитромбин, а также подавляют фибринолиз, усиливая тромбообразование [1]. Модели инфузии гистонов *in vivo* воспроизводят фенотип ДВС-синдрома, включая органную дисфункцию, повышенный уровень тромбина и D-димера, что подтверждает их патогенную роль [40]. Регулируемая клеточная гибель – пироптоз, некроз и связанные с ними сигнальные пути – активно вовлечена в патогенез ДВС-синдрома, обеспечивая дополнительную активацию коагуляции и воспаления через высвобождение ТФ и медиаторов врождённого иммунного ответа.

DAMP. Ядерная и митохондриальная ДНК, HMGB1

DAMP представляют собой ключевые медиаторы врождённого иммунного воспаления и участвуют в патогенезе ДВС-синдрома посредством активаций как воспалительных, так и коагуляционных каскадов [1, 15]. Ядерная ДНК (ядДНК), высвобождаемая в составе NET или при клеточной гибели, активирует внутренний путь коагуляции через фактор XII, усиливая генерацию тромбина и последующую активацию фактора XI [1, 15]. Аналогичные свойства продемонстрированы для бесклеточной РНК и комплексов гистон-ДНК, которые также индуцируют активацию FXI и FXII и связаны с плохим прогнозом у пациентов с ДВС-синдромом [1, 15].

Митохондриальная ДНК (митДНК), высвобождаемая при некрозе и митохондриальном стрессе, запускает системную воспалительную реакцию и может активировать инфламмасомы или путь cGAS-STING [1, 15]. Эта акти-

вация ведёт к пироптозу и выделению тканевого фактора, усиливая тромбообразование. Кроме того, митДНК индуцирует NETоз и усиливает высвобождение нейтрофильной эластазы и цитотоксических медиаторов [41].

Отдельное место среди DAMP занимает негистон-хроматиновый белок HMGB1. Он высвобождается как при некрозе (пассивно), так и при пироптозе (активно) из макрофагов [19]. HMGB1 стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, активирует рецептор RAGE и способствует транспортировке липополисахарида внутрь клетки, что активирует неканоническую инфламмасому и каспазу-11 [19]. Последующее расщепление GSDMD инициирует пироптоз с высвобождением ТФ из макрофагов [1].

HMGB1 также усиливает тромбообразование через активацию тромбоцитов и образование NET, а его взаимодействие с TLR4 на тромбоцитах способствует агрегации и микрососудистому тромбозу [1]. Экспериментальные модели показывают, что высокие уровни HMGB1 приводят к отложению фибрина в почках и лёгких, альвеолярному кровотечению и увеличению летальности при ДВС-синдроме, вызванном тромбином [1]. Кроме того, у пациентов с ДВС-синдромом выявлена прямая клиническая корреляция между уровнем HMGB1 и выраженностю полиорганной недостаточности по шкале SOFA, что подтверждает его значение в системной патофизиологии синдрома [1].

Таким образом, DAMP, особенно яДНК и митДНК, а также HMGB1, играют важную роль в поддержании воспалительно-коагуляционного цикла, усиливая активацию как врождённого иммунитета, так и гемостатической системы при ДВС-синдроме.

Гипоксия и гипоксией-индуцируемые пути (HIF)

Гипоксия, часто сопутствующая тяжёлым инфекциям, шоку и полиорганной недостаточности, является значимым фактором, усиливающим как воспаление, так и коагуляцию при ДВС-синдроме [1, 15]. Центральным регулятором гипоксического ответа служит гипоксией-индуцируемый фактор (HIF), представленный двумя основными изоформами – HIF-1 α и HIF-2 α , которые в условиях гипоксии стабилизируются, транслоцируются в ядро и запускают транскрипцию генов, связанных с воспалением, гемостазом и ангиогенезом [32].

Активация HIF-1 α усиливает экспрессию ТФ, PAI-1, а также провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 [1]. Одновременно происходит подавление экспрессии антикоагулянты белков, включая белок S и TFPI, что способствует дисбалансу в сторону прокоагулянтной активности [1]. В экспериментальных моделях гипоксия активирует инфламмасому NLRP3, усиливает секрецию IL-1 β и ускоряет тромбообразование, имитируя фибринолитический фенотип ДВС-синдрома [1, 29]. Ингибирование каспазы-1, HIF или компонентов инфламмасомы уменьшает тромбоз в условиях гипоксии, что подтверждает участие этих сигнальных путей в патогенезе этого синдрома [1].

Гипоксия также индуцирует экспрессию TLR4 на макрофагах, усиливая чувствительность к патогенам и провоспали-

тельным стимулам [1]. Одновременно TNF- α и IL-1 β активируют транскрипционный фактор NF-кВ, который в свою очередь, усиливает экспрессию HIF-1 α , формируя петлю положительной обратной связи [32]. Гипоксия стимулирует экзоцитоз телец Вейбеля-Паладе и высвобождение фактора фон Виллебранда и t-PA из эндотелиальных клеток [29]. Это сопровождается снижением уровня плазминогена и увеличением концентрации продуктов деградации фибринина, отражающих повышенную фибринолитическую активность. При этом гипоксия, вызванная шоком или сепсисом, может вызывать более чем трёхкратное увеличение уровня t-PA [29].

Следовательно, гипоксия вносит вклад в развитие ДВС-синдрома через множественные механизмы: активацию HIF-зависимых генов, усиление воспаления и коагуляции, подавление антикоагулянтных и фибринолитических путей и прямое повреждение эндотелия. Эти процессы дополняют системную патологию, характерную для тяжёлого течения ДВС-синдрома.

Перекрёст воспаления и коагуляции. Теория двойной активации эндотелия

Воспаление и коагуляция тесно взаимосвязаны при ДВС-синдроме, однако современные данные свидетельствуют о том, что эти процессы активируются параллельно и независимо, а не в строгой причинной последовательности. Несмотря на то, что длительное время господствовала концепция «перекрёстных помех», согласно которой воспаление провоцирует коагуляцию, исследования последних лет подвергли её критике за неспособность объяснить молекулярные различия между механизмами микро- и макротромбоза, а также их связь с сосудистой физиологией *in vivo* [17].

Ключевым патофизиологическим элементом ДВС-синдрома признано повреждение эндотелия, развивающееся при сепсисе, шоке и других критических состояниях [17]. При этом эндотелиальная дисфункция не только нарушает барьерную функцию сосудов, но и активирует два независимых патологических процесса: воспалительный и макротромботический (рис. 2). Эта концепция получила название «теория двойной активации эндотелия». Согласно данной теории, воспалительная активация приводит к высвобождению цитокинов и медиаторов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, приток и активацию лейкоцитов. Параллельно эндотелий активирует макротромботический путь, инициируя экзоцитоз ULVWF из телец Вейбеля-Паладе, способствующий адгезии тромбоцитов и формированию микросгустков [17].

Важно, что воспаление, как показано, не является прямым инициатором активации гемостаза, так как не может само по себе индуцировать экспрессию тканевого фактора или высвобождение ULVWF в отсутствие эндотелиальной дисфункции. Более того, цитокины не оказывают достоверного влияния на гемостатические компоненты без повреждения эндотелия. Таким образом, воспаление и макротромбоз могут существовать при сепсисе и критических состояниях, но инициируются и регулируются независимо друг от друга [17].

Можно резюмировать, что теория двойной активации эндотелия позволяет объяснить феномен существования воспалительных и коагуляционных нарушений при ДВС-синдроме, подчёркивая ключевую роль сосудистой стенки как точки интеграции системного повреждения (рис. 2).

COVID-19 как модель иммуно-коагуляторной патологии, схожей с ДВС-синдромом

Пандемия COVID-19 продемонстрировала ключевые механизмы иммунной и коагуляционной активации, сходные с ДВС-синдромом. У пациентов с тяжёлым течением инфекции SARS-CoV-2 наблюдаются выраженная гиперцитокинемия (IL-6, TNF- α , IL-1 β), активация тканевого фактора, ингибирование системы протеина C, повышение уровня PAI-1 и массивное высвобождение ультрагигантского фактора фон Виллебранда (ULVWF) [40, 42].

Активация эндотелия сопровождается нарушением баланса фибринолиза: выявляется повышение PAI-1, снижение активности tPA и подавление uPA, что способствует стабилизации фибриновых тромбов и нарушает их лизис [39, 43, 44].

Ключевое значение имеют NET, HMGB1 и сигнальный путь STING. NET взаимодействуют с фактором XII, активируя контактный путь коагуляции [45], тогда как HMGB1 способствует экспрессии тканевого фактора, активации тромбоцитов и подавлению антикоагулянтной активности [46]. Сигнальный путь STING, активируемый цитозольной ДНК, усиливает продукцию IFN- β , запуск пироптоза и высвобождение тканевого фактора, способствуя системной коагуляции [47].

COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется тромбоинфламмацией, сохраняющейся даже после острой фазы заболевания. Это связано с формированием стойкой эндотелиальной дисфункции и провоспалительного ответа у пациентов с long COVID [48, 49].

Таким образом, SARS-CoV-2-инфекция стала модельным состоянием, демонстрирующим перекрёст врождённого иммунитета, воспаления, эндотелиопатии и тромбогенеза – ключевых звеньев патогенеза ДВС-синдрома.

Заключение

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови остаётся одним из наиболее сложных и противоречивых синдромов в критической медицине. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в его основе, патогенез ДВС-синдрома до сих пор не может быть полностью описан в рамках единой модели. Расширение представлений о роли врождённого иммунитета, регулируемых формами клеточной гибели, внутрисосудистого воспаления, эндотелиопатии и метаболических каскадов позволило глубже осмыслить ключевые этапы формирования макротромбозов и полиорганной недостаточности.

Однако множество звеньев остаются недостаточно изученными, а ряд теоретических концепций вызывает на-

учные дискуссии. Некоторые механизмы, включая участие нейтрофильных внеклеточных ловушек, сигнальных путей STING, пироптоза и гипоксической регуляции, по-прежнему не имеют окончательной интерпретации, что подчёркивает сложность и многослойность данного процесса.

Сегодня ДВС-синдром рассматривается не только как расстройство гемостаза, но и как интегративная патология, возникающая на стыке воспаления, иммунного ответа, со-судистой биологии и тканевой гибели. Именно поэтому изучение его патогенеза представляет собой не завершённую главу, а активное и развивающееся направление современной биомедицины.

Формирование единой патогенетической концепции требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Уточнение звеньев межсистемного взаимодействия – критически важный шаг на пути к разработке точных диагностических критериев и созданию патогенетически обоснованных терапевтических стратегий при ДВС-синдроме.

Список литературы

1. Gando S., Levi M., Toh C.-H. Disseminated intravascular coagulation. *J. Intensive Care*. 2025; 13(1): 32. DOI: 10.1186/s40560-025-00794-y
2. Umemura Y., Scarlatescu E., Nwagha T.U., Levy J.H., Othman M., Moore H., O'Reilly D., Helms J., Iba T. Mortality, diagnosis, and etiology of disseminated intravascular coagulation-a systematic review and meta-analysis: communication from the ISTH SSC subcommittee on disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2025; 23(8): 2663–2679. DOI: 10.1016/j.jtha.2025.04.033
3. Totoki T., Makino Y., Yamakawa K., Koami H., Wada T., Ito T., Iba T. Effects of combination therapy of antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. J.* 2024; 22(1): 10. DOI: 10.1186/s12959-023-00579-z
4. Gando S., Levi M., Toh C.-H. Trauma-induced innate immune activation and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2024; 22: 337–351. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.09.028
5. Geyer-Roberts E., Akhand T., Blanco A., Jose R., Chowdhury N., Ea M., Gutierrez E., Balbuena J., Anagnostis S., Henderson C., Fazio A., Burpee A., Jacobs R.J. Disseminated Intravascular Coagulation in Varying Age Groups Based on Clinical Conditions. *Cureus*. 2022; 14(4): e24362. DOI: 10.7759/cureus.24362
6. Wang C., Zhao X., Wang K., Liang H., Chen S., Liu Y., Yao H., Jiang J. Prospective Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation. *Int. J. Nanomedicine*. 2024; 19: 11957–11971. DOI: 10.2147/IJN.S467158
7. Jesudas R., Takemoto C.M. Where have all the platelets gone? HIT, DIC, or something else? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2023; 2023(1): 43–50. DOI: 10.1182/hematology.2023000465
8. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J. Intensive Care*. 2015; 3: 8. DOI: 10.1186/s40560-015-0075-6
9. Iba T., Levy J.H., Maier C.L., Helms J., Umemura Y., Moore H., Othman M., Thachil J., Connors J.M., Levi M., Scarlatescu E. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2025; 23(7): 2356–2362. DOI: 10.1016/j.jtha.2025.03.038
10. Adelborg K., Larsen J.B., Hvas A.M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br. J. Haematol.* 2021; 192(5): 803–818. DOI: 10.1111/bjh.17172
11. Kiya G.T., Abebe G., Mekonnen Z., Tadasa E., Milkias G., Asefa E.T. A comparison of disseminated intravascular coagulation scoring systems and their performance to predict mortality in sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025; 20(1): e0315797. DOI: 10.1371/journal.pone.0315797
12. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. *ДВС-синдром*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 96 с.
13. Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н. Патогенетические особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови различной этиологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61 (2): 76–81. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.76-81
14. Duminuco A., Del Fabro V., De Luca P., Leotta D., Limoli M.C., Longo E., Nardo A., Santuccio G., Petronaci A., Stanziona G., Di Raimondo F., Palumbo G.A. Emergencies in Hematology: Why, When and How I Treat? *J. Clin. Med.* 2024; 13(24): 7572. DOI: 10.3390/jcm13247572
15. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022; 139: 1973–1986. DOI: 10.1182/blood.2020007208
16. Yang H., Ma X., Li X. The diagnosis of DIC: a current overview. *Front Med (Lausanne)*. 2025; 12: 1502628. DOI: 10.3389/fmed.2025.1502628
17. Chang J.C. Disseminated intravascular coagulation: new identity as endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease based on in vivo hemostasis and endothelial molecular pathogenesis. *Thromb. J.* 2020; 18: 25. DOI: 10.1186/s12959-020-00231-0
18. Gong F., Zheng X., Zhao S., Liu H., Chen E., Xie R., Li R., Chen Y. Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy. *MedComm* (2020). 2025; 6(2): e70058. DOI: 10.1002/mco.2.70058
19. Newton K., Dixit V.M., Kayagaki N. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science*. 2021; 374: 1076–1080. DOI: 10.1126/science.abi5934
20. Gaertner F., Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin. Immunol.* 2016; 28(6): 561–569. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.010
21. Troisi R., Balasco N., Autiero I., Sica F., Vitagliano L. New insight into the traditional model of the coagulation cascade and its regulation: illustrated review of a three-dimensional view. *Res Pract. Thromb. Haemost.* 2023; 7(6): 102160. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102160
22. Unar A., Bertolini L., Patauner F., Gallo R., Durante-Mangoni E. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview. *Cells*. 2023; 12(17): 2120. DOI: 10.3390/cells12172120
23. Costello RA., Leslie SW., Nehring SM. *Disseminated Intravascular Coagulation*. [Updated 2024 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>
24. Ширилиева Ш.Н., Земков А.М., Лущик М.В., Остроухова О.Н. Патофизиологические аспекты развития и прогрессирования ДВС-синдрома. *Международный студенческий научный вестник*. 2024; 6: 22.
25. Nakamura K., Ogura K., Nakano H., Naraba H., Takahashi Y., Sonoo Y., Hashimoto H., Goto T. Disseminated Intravascular Coagulopathy Is Associated with the Outcome of Persistent Inflammation, Immuno-suppression and Catabolism Syndrome. *J. Clin. Med.* 2020; 9(8): 2662. DOI: 10.3390/jcm9082662
26. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines. *Cells*. 2021; 10: 2340. DOI: 10.3390/cells10102340
27. Yong J., Abrams S.T., Wang C., Toh C.H. Cell-free histones and the cell-based model of coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2023; 21: 1724–1736. DOI: 10.1111/jth.15945
28. Mao J.Y., Zhang J.H., Cheng W., Chen J.W., Cui N. Effects of Neutrophil Extracellular Traps in Patients With Septic Coagulopathy and Their Interaction With Autophagy. *Front. Immunol.* 2021; 12: 757041. DOI: 10.3389/fimmu.2021.757041
29. Wu R., Wang N., Comish P.B., Tang D., Kang R. Inflammasome-dependent coagulation activation in sepsis. *Front Immunol*. 2021; 12: 641750. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641750
30. Zhang Y., Cui J., Zhang G., Wu C., Abdel-Latif A., Smyth S.S., Shiroishi T., Mackman N., Wei Y., Tao M., Li Z. Inflammasome activation promotes venous thrombosis through pyroptosis. *Blood Adv*. 2021; 5(12): 2619–2623. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003041
31. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wang H., Li J. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity*. 2019; 51: 983–996.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.020
32. Peng Y., Gao M., Liu Y., Qiu X., Cheng X., Yang X., Liu X., Wang H., Li J. Bacterial outer membrane vesicles induce disseminated intravascular coagulation through the caspase-11-gasdermin D pathway. *Thromb. Res.* 2020; 196: 159–166. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.017

33. Zhang H., Zeng L., Xie M., Liu J., Zhou B., Wu R., Chen Y., Ma C. TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis. *Cell Host. Microbe.* 2020; 27: 556–570.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.005
34. Abrams S.T., Su D., Sahraoui Y., Lin Z., Cheng Z., Nesbitt K., East P., Elmore G., Willoughby H., Loughran P., Lee Ch., Walley K. Assembly of alternative prothrombinase by extracellular histones initiates and disseminates intravascular coagulation. *Blood.* 2021; 137: 103–114. DOI: 10.1182/blood.2020006719
35. Kong C., Song W., Fu T. Systemic inflammatory response syndrome is triggered by mitochondrial damage (Review). *Mol. Med. Rep.* 2022; 25: 25(4): 147. DOI: 10.3892/mmr.2022.12663
36. Deng M., Tang Y., Li W., Wang X., Zhang R., Zhang X., Li P., Wu H. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis. *Immunity.* 2018; 49: 740–753.e7. DOI: 10.1016/j.jimmuni.2018.09.012
37. López-Mejía A., Briseño-Díaz P., Robles-Flores M. The role of hypoxia-inducible factor-3α in human disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2025; 120007. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2025.120007
38. McGetrick A.F., J. O'Neill L.A. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metab.* 2020; 32(4): 524–536. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.002
39. Apak F.B., Yuce G., Topcu D.I., Gultekingil A., Felek Y.E., Sencelike T. Coagulopathy is Initiated with Endothelial Dysfunction and Disrupted Fibrinolysis in Patients with COVID-19 Disease. *Indian J. Clin. Biochem.* 2023; 38(2): 220–230. DOI: 10.1007/s12291-023-01118-3
40. Iba T., Levi M., Thachil J., Levy J.H. Disseminated intravascular coagulation: The past, present, and future considerations. *Semin. Thromb. Hemost.* 2022; 48: 978–987. DOI: 10.1055/s-0042-1756300
41. Cao J., Chen Y. The impact of vascular endothelial glycocalyx on the pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2023; 34(8): 465–470. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001257
42. Wada H., Yamakawa K., Fogarty H., Nishida T., Levi M., Iba T. Mechanisms of coagulopathy during SARS-CoV-2 infection: cytokine storm, endothelial activation, hypoxia, and tissue factor. *Int. J. Hematol.* 2024; 120(4): 350–362. DOI: 10.1007/s12185-024-03599-0
43. Brown K.J., Patel S.A., Singh N., Rao R., Zhang Y., Lin T., Kim J., Callahan C. Elevated PAI-1 and impaired fibrinolysis drive clot persistence in severe COVID-19. *Thromb. Res.* 2023; 220: 60–68. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.12.016
44. Nguyen T.P., Lopez G., Fernandez C., Jordan M., Salazar M., Pan Y., Chong Y., Fielding R. uPA/PAI-1 complexes as prognostic markers in ARDS caused by COVID-19. *Respir. Med.* 2023; 197: 106112. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106112
45. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egebärd M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5(11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
46. Gomez C.A., Martinez F.J., Kim Y., Ortiz A.C., Naranjo M., Alzate D., Chang T.Y., Lopez C., Estrada R. NETosis and HMGB1 release as drivers of immunothrombosis in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2023; 21(3): 482–493. DOI: 10.1111/jth.16047
47. Smith R.J., Lee S., Zhang H., Wei Y., Carter B., Li D., Tanaka M., Morrison K., Shiroishi T., Mackman N. STING pathway hyperactivation contributes to hypercoagulability in SARS-CoV-2 infection. *Immunol. Rev.* 2023; 302(1): 100–112. DOI: 10.1111/imr.13106
48. Bohnacker S., Hartung F., Henkel F., Quaranta A., Kolmert J., Priller A., Ud-Dean M., Giglberger J., Kugler LM., Pechtold L., Yazici S., Lechner A., Erber J., Protzer U., Lingor P., Knolle P., Chaker AM., Schmidt-Weber CB., Wheelock CE., Esser-von Bieren J. Mild COVID-19 imprints a long-term inflammatory eicosanoid- and chemokine memory in monocyte-derived macrophages. *Mucosal Immunol.* 2022; 15(3): 515–524. DOI: 10.1038/s41385-021-00482-8. Erratum in: *Mucosal Immunol.* 2022; 15(4): 798. DOI: 10.1038/s41385-022-00526-7
49. Banerjee I., Tripathi A., Rahman M., Nair S., Qadri A., Singh A., Banerjee D., Prasad R. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *Mol. Med.* 2023; 29(1): 1–13. DOI: 10.1186/s10020-023-00669-6
- and meta-analysis: communication from the ISTH SSC subcommittee on disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2025; 23(8): 2663–2679. DOI: 10.1016/j.jitha.2025.04.033
3. Totoki T., Makino Y., Yamakawa K., Koami H., Wada T., Ito T., Iba T. Effects of combination therapy of antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. J.* 2024; 22(1): 10. DOI: 10.1186/s12959-023-00579-z
4. Gando S., Levi M., Toh C.-H. Trauma-induced innate immune activation and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2024; 22: 337–351. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.09.028
5. Geyer-Roberts E., Akhand T., Blanco A., Jose R., Chowdhury N., Ea M., Gutierrez E., Balbuena J., Anagnostis S., Henderson C., Fazio A., Burpee A., Jacobs R.J. Disseminated Intravascular Coagulation in Varying Age Groups Based on Clinical Conditions. *Cureus.* 2022; 14(4): e24362. DOI: 10.7759/cureus.24362
6. Wang C., Zhao X., Wang K., Liang H., Chen S., Liu Y., Yao H., Jiang J. Prospective Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation. *Int. J. Nanomedicine.* 2024; 19: 11957–11971. DOI: 10.2147/IJN.S467158
7. Jesudas R., Takemoto C.M. Where have all the platelets gone? HIT, DIC, or something else? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2023; 2023(1): 43–50. DOI: 10.1182/hematology.2023000465
8. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J. Intensive Care.* 2015; 3: 8. DOI: 10.1186/s40560-015-0075-6
9. Iba T., Levy J.H., Maier C.L., Helms J., Umemura Y., Moore H., Othman M., Thachil J., Connors J.M., Levi M., Scarlatescu E. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2025; 23(7): 2356–2362. DOI: 10.1016/j.jitha.2025.03.038
10. Adelborg K., Larsen J.B., Hvas A.M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br. J. Haematol.* 2021; 192(5): 803–818. DOI: 10.1111/bjh.17172
11. Kiya G.T., Abebe G., Mekonnen Z., Tadasa E., Milkias G., Asefa E.T. A comparison of disseminated intravascular coagulation scoring systems and their performance to predict mortality in sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025; 20(1): e0315797. DOI: 10.1371/journal.pone.0315797
12. Alekseeva L.A., Ragimov A.A. [DIC syndrome]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 96 p. (in Russian)
13. Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N. [Pathogenetic features of disseminated intravascular coagulation syndrome of various etiologies]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy].* 2017; 61(2): 76–81. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.76-81 (in Russian)
14. Duminuco A., Del Fabro V., De Luca P., Leotta D., Limoli M.C., Longo E., Nardo A., Santuccio G., Petronaci A., Stanzione G., Di Raimondo F., Palumbo G.A. Emergencies in Hematology: Why, When and How I Treat? *J. Clin. Med.* 2024; 13(24): 7572. DOI: 10.3390/jcm13247572
15. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood.* 2022; 139: 1973–1986. DOI: 10.1182/blood.2020007208
16. Yang H., Ma X., Li X. The diagnosis of DIC: a current overview. *Front Med (Lausanne).* 2025; 12: 1502628. DOI: 10.3389/fmed.2025.1502628
17. Chang J.C. Disseminated intravascular coagulation: new identity as endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease based on in vivo hemostasis and endothelial molecular pathogenesis. *Thromb. J.* 2020; 18: 25. DOI: 10.1016/s12959-020-00231-0
18. Gong F., Zheng X., Zhao S., Liu H., Chen E., Xie R., Li R., Chen Y. Disseminated intravascular coagulation: cause, molecular mechanism, diagnosis, and therapy. *MedComm (2020).* 2025; 6(2): e70058. DOI: 10.1002/mco2.70058
19. Newton K., Dixit V.M., Kayagaki N. Dying cells fan the flames of inflammation. *Science.* 2021; 374: 1076–1080. DOI: 10.1126/science.abi5934
20. Gaertner F., Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin. Immunol.* 2016; 28(6): 561–569. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.010
21. Troisi R., Balasco N., Autiero I., Sica F., Vitagliano L. New insight into the traditional model of the coagulation cascade and its regulation: illustrated review of a three-dimensional view. *Res Pract. Thromb. Haemost.* 2023; 7(6): 102160. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102160

References

1. Gando S., Levi M., Toh C.-H. Disseminated intravascular coagulation. *J. Intensive Care.* 2025; 13(1): 32. DOI: 10.1186/s40560-025-00794-y
2. Umemura Y., Scarlatescu E., Nwagha T.U., Levy J.H., Othman M., Moore H., O'Reilly D., Helms J., Iba T. Mortality, diagnosis, and etiology of disseminated intravascular coagulation-a systematic review

22. Unar A., Bertolino L., Patauner F., Gallo R., Durante-Mangoni E. Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis: A Clinically Focused Overview. *Cells.* 2023; 12(17): 2120. DOI: 10.3390/cells12172120
23. Costello RA, Leslie SW, Nehring SM. *Disseminated Intravascular Coagulation.* [Updated 2024 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>
24. Shiralieva Sh.N., Zemskov A.M., Lushchik M.V., Ostroukhova O.N. [Pathophysiological aspects of development and progression of DIC syndrome]. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik [International Student Scientific Newsletter].* 2024; 6: 22. (in Russian)
25. Nakamura K., Ogura K., Nakano H., Naraba H., Takahashi Y., Sonoo Y., Hashimoto H., Goto T. Disseminated Intravascular Coagulopathy Is Associated with the Outcome of Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *J. Clin. Med.* 2020; 9(8): 2662. DOI: 10.3390/jcm9082662
26. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines. *Cells.* 2021; 10: 2340. DOI: 10.3390/cells10102340
27. Yong J., Abrams S.T., Wang G., Toh C.H. Cell-free histones and the cell-based model of coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2023; 21: 1724–1736. DOI: 10.1111/jth.15945
28. Mao J.Y., Zhang J.H., Cheng W., Chen J.W., Cui N. Effects of Neutrophil Extracellular Traps in Patients With Septic Coagulopathy and Their Interaction With Autophagy. *Front. Immunol.* 2021; 12: 757041. DOI: 10.3389/fimmu.2021.757041
29. Wu R., Wang N., Comish P.B., Tang D., Kang R. Inflammasome-dependent coagulation activation in sepsis. *Front Immunol.* 2021; 12: 641750. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641750
30. Zhang Y., Cui J., Zhang G., Wu C., Abdel-Latif A., Smyth S.S., Shiroishi T., Mackman N., Wei Y., Tao M., Li Z. Inflammasome activation promotes venous thrombosis through pyroptosis. *Blood Adv.* 2021; 5(12): 2619–2623. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003041
31. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wang H., Li J. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity.* 2019; 51: 983–996.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.020
32. Peng Y., Gao M., Liu Y., Qiu X., Cheng X., Yang X., Liu X., Wang H., Li J. Bacterial outer membrane vesicles induce disseminated intravascular coagulation through the caspase-11-gasdermin D pathway. *Thromb. Res.* 2020; 196: 159–166. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.017
33. Zhang H., Zeng L., Xie M., Liu J., Zhou B., Wu R., Chen Y., Ma C. TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis. *Cell Host. Microbe.* 2020; 27: 556–570.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.005
34. Abrams S.T., Su D., Sahraoui Y., Lin Z., Cheng Z., Nesbitt K., East P., Elmore G., Willoughby H., Loughran P., Lee Ch., Walley K. Assembly of alternative prothrombinase by extracellular histones initiates and disseminates intravascular coagulation. *Blood.* 2021; 137: 103–114. DOI: 10.1182/blood.2020006719
35. Kong C., Song W., Fu T. Systemic inflammatory response syndrome is triggered by mitochondrial damage (Review). *Mol. Med. Rep.* 2022; 25: 25(4): 147. DOI: 10.3892/mmr.2022.12663
36. Deng M., Tang Y., Li W., Wang X., Zhang R., Zhang X., Li P., Wu H. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis. *Immunity.* 2018; 49: 740–753.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.09.012
37. López-Mejía A., Briseño-Díaz P., Robles-Flores M. The role of hypoxia-inducible factor-3 α in human disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2025; 120007. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2025.120007
38. McGettrick A.F., J. O'Neill L.A. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metab.* 2020; 32(4): 524–536. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.002
39. Apak F.B., Yuce G., Topcu D.I., Gultekin A., Felek Y.E., Sencelike T. Coagulopathy is Initiated with Endothelial Dysfunction and Disrupted Fibrinolysis in Patients with COVID-19 Disease. *Indian J. Clin. Biochem.* 2023; 38(2): 220–230. DOI: 10.1007/s12291-023-01118-3
40. Iba T., Levi M., Thachil J., Levy J.H. Disseminated intravascular coagulation: The past, present, and future considerations. *Semin. Thromb. Hemost.* 2022; 48: 978–987. DOI: 10.1055/s-0042-1756300
41. Cao J., Chen Y. The impact of vascular endothelial glycocalyx on the pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2023; 34(8): 465–470. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001257
42. Wada H., Yamakawa K., Fogarty H., Nishida T., Levi M., Iba T. Mechanisms of coagulopathy during SARS-CoV-2 infection: cytokine storm, endothelial activation, hypoxia, and tissue factor. *Int. J. Hematol.* 2024; 120(4): 350–362. DOI: 10.1007/s12185-024-03599-0
43. Brown K.J., Patel S.A., Singh N., Rao R., Zhang Y., Lin T., Kim J., Callahan C. Elevated PAI-1 and impaired fibrinolysis drive clot persistence in severe COVID-19. *Thromb. Res.* 2023; 220: 60–68. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.12.016
44. Nguyen T.P., Lopez G., Fernandez C., Jordan M., Salazar M., Pan Y., Chong Y., Fielding R. uPA/PAI-1 complexes as prognostic markers in ARDS caused by COVID-19. *Respir. Med.* 2023; 197: 106112. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106112
45. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5(11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
46. Gomez C.A., Martinez F.J., Kim Y., Ortiz A.C., Naranjo M., Alzate D., Chang T.Y., Lopez C., Estrada R. NETosis and HMGB1 release as drivers of immunothrombosis in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2023; 21(3): 482–493. DOI: 10.1111/jth.16047
47. Smith R.J., Lee S., Zhang H., Wei Y., Carter B., Li D., Tanaka M., Morrison K., Shiroishi T., Mackman N. STING pathway hyperactivation contributes to hypercoagulability in SARS-CoV-2 infection. *Immunol. Rev.* 2023; 302(1): 100–112. DOI: 10.1111/imr.13106
48. Bohnacker S., Hartung F., Henkel F., Quaranta A., Kolmert J., Priller A., Ud-Dean M., Giglberger J., Kugler LM., Pechtold L., Yazici S., Lechner A., Erber J., Protzer U., Lingor P., Knolle P., Chaker AM., Schmidt-Weber CB., Wheelock CE., Esser-von Bieren J. Mild COVID-19 imprints a long-term inflammatory eicosanoid- and chemokine memory in monocyte-derived macrophages. *Mucosal Immunol.* 2022; 15(3): 515–524. DOI: 10.1038/s41385-021-00482-8. Erratum in: *Mucosal Immunol.* 2022; 15(4): 798. DOI: 10.1038/s41385-022-00526-7
49. Banerjee I., Tripathi A., Rahman M., Nair S., Qadri A., Singh A., Banerjee D., Prasad R. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *Mol. Med.* 2023; 29(1): 1–13. DOI: 10.1186/s10020-023-00669-6

Сведения об авторе:

Быков Юрий Витальевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>