



<https://10.34883/PI.2022.8.1.016>



Зуховицкая Е.В.✉, Якубцевич Р.Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Диагностические аспекты и интенсивная терапия пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.03.2022

Принята: 15.03.2022

Контакты: gematolog.lz@gmail.com

Резюме

Актуальной проблемой является ведение в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов с сепсисом, особенно когда сепсис осложняется ДВС-синдромом. В статье рассматриваются вопросы патогенеза ДВС-синдрома, ассоциированного с сепсисом, а также аспекты диагностики и оптимальной тактики при данной патологии. Активация коагуляции при сепсисе обуславливает формирование ДВС, проявляющегося распространенным микрососудистым тромбозом в сосудах малого и среднего калибра и кровотечениями. Частота ДВС при сепсисе и септическом шоке различается и составляет около 40,7% в исследовании KyberSept и 22,4% в исследовании PROWESS. Наиболее чувствительным маркером является тромбоцитопения, в первую очередь потому, что ПВ и АЧТВ могут быть нормальными. Тромбоцитопения, сохраняющаяся на 14-й день от начала пребывания в ОРИТ у пациентов с сепсисом, ассоциировалась с 66%-ной летальностью, по сравнению с 12%-ной летальностью у пациентов с сепсисом без тромбоцитопении. Интенсивная терапия пациентов с септической коагулопатией включает не только инфузию низкомолекулярного гепарина, но и введение концентрата АТ III и плазмаферез.

Ключевые слова: сепсис, ДВС-синдром, тромбоцитопения, септическая коагулопатия, фульминантная пурпура

Zukhovitskaya E., Yakubtsevich R.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Diagnostic Aspects and Intensive Care of Patients with Sepsis-Associated DIC Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.03.2022

Accepted: 15.03.2022

Contacts: gematolog.lz@gmail.com

Abstract

An urgent problem is the management of patients with sepsis in the intensive care unit, especially when sepsis is complicated by disseminated intravascular coagulation (DIC). The article discusses the pathogenesis of DIC syndrome associated with sepsis, as well as aspects of diagnosis and optimal tactics in this pathology. Activation of coagulation in sepsis causes the formation of DIC, manifested by widespread microvascular thrombosis in small and medium-sized vessels and bleeding. The incidence of DIC for sepsis and septic shock hovers around 40.7% in the KyberSept trial and 22.4% in the PROWESS study. The most sensitive marker is thrombocytopenia, primarily because PT and APTT may be normal. Thrombocytopenia persisting on day 14 from the beginning of ICU stay in patients with sepsis was associated with 66% mortality, compared with 12% mortality in patients with sepsis without thrombocytopenia. Intensive therapy for patients with septic coagulopathy includes not only infusion of low molecular weight heparin, but also the administration of AT III concentrate and plasma exchange.

Keywords: sepsis, disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia, septic coagulopathy, purpura fulminant

Сепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная дисрегуляцией ответной реакции организма на инфекцию, приводящая к полиорганной недостаточности. Несмотря на широкий спектр возможностей современной клинической медицины, ведение пациентов с сепсисом остается сложной и нерешенной проблемой. В практике интенсивной терапии сепсиса широко используются прогностические шкалы, которые являются интегральными показателями функций организма. Органная дисфункция оценивается при помощи подсчета баллов по шкале SOFA (Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)) [18]. Оценка 2 балла и более по этой шкале связана с госпитальной летальностью более 10%, что соответствует определению «жизнеугрожающая инфекция». У пациентов с подозрением на инфекцию можно быстро и прикроватно оценить риск летальности при помощи упрощенной шкалы quick SOFA (qSOFA), включающей следующие критерии: частота дыхания 22/мин и более, нарушение сознания по шкале Глазго <15 баллов, систолическое



артериальное давление 100 мм рт. ст. и менее. Два и более критерия позволяют предположить наличие у пациента вероятного сепсиса и требуют немедленной госпитализации в отделение реанимации [14].

Септический шок – это сепсис с артериальной гипотензией (среднее АД <65 мм рт. ст.) и уровнем лактата в сыворотке крови >2 ммоль/л, требующий вазопрессорной и/или инотропной поддержки, несмотря на адекватный объем инфузионной терапии. При этом госпитальная летальность при данном состоянии может составлять более 40% [19].

Патогенез ДВС-синдрома, ассоциированного с сепсисом

Сепсис-индуцированная коагулопатия (СИК) и крайнее ее выражение – ДВС встречаются у 30% пациентов [16]. Основные пути, которые приводят к сепсис-ассоциированному ДВС (С-ДВС), – это активация эндотелиальных и иммунных клеток, высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, экспрессия тканевого фактора (ТФ) и активация коагуляционных механизмов. Центральная роль в инициации системы свертывания крови принадлежит ТФ, который экспрессируется на поверхности моноцитов, макрофагов и в микровезикулах (МВ), где происходит генерация тромбина. В условиях септической коагулопатии свободная циркуляция тромбина не способна контролироваться естественными антикоагулянтами, тромбин активирует тромбоциты, что приводит к «тромбиновому взрыву». При сепсисе активируемые тромбоцитами нейтрофилы выбрасывают во внеклеточное пространство хроматин, образуя сеть «нейтрофильных внеклеточных ловушек» (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), которые играют важную роль в защите хозяина от инфекции, при этом проявляя провоспалительные и протромботические свойства, обратно активируя тромбоциты и XII фактор, запуская контактный путь коагуляции. При сепсисе система естественных антикоагулянтов (протеины С и S, антитромбин III (AT III), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)) подавляется, что наряду с дисрегуляцией эндотелия является отличительным признаком СИК. Активированный эндотелий приобретает протромботический фенотип: повреждение гликокаликса, высвобождение фактора фон Виллебранда (VWF) и Р-селектина, $\alpha\text{v}\beta 3$ и ICAM-1, VCAM-1, что приводит к рекрутированию тромбоцитов и лейкоцитов и формированию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в микрососудах и формированию синдрома полиорганной дисфункции (СПОД). Активированные эндотелиальные клетки выделяют ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и «отключают» фибринолиз, что является еще одним отличительным признаком С-ДВС [11].

Клиническая манифестация септической коагулопатии

Вариабельность гемостатических нарушений достаточно широка: от незначительной тромбоцитопении и субклинических изменений показателей коагулограммы до распространенного микрососудистого тромбообразования и последующего СПОД. Активация коагуляции при сепсисе обуславливает формирование ДВС, проявляющегося распространенным микрососудистым тромбозом в сосудах малого и среднего калибра и кровотечениями, которые встречаются у 10% пациентов и связаны с потреблением и последующим истощением факторов свертывания крови и тромбоцитов. Частота ДВС при сепсисе и септическом шоке

различается и составляет около 40,7% в исследовании KyberSept [23] и 22,4% в исследовании PROWESS (рекомбинантный активированный протеин С) [3]. Данные литературы указывают на то, что клинически значимое нарушение коагуляции встречается у 50–70% пациентов при сепсисе. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) встречается у 35–50% пациентов, а пролонгированное протромбиновое время (ПВ) и/или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – от 14% до 28% пациентов, тогда как 35% пациентов с сепсисом соответствуют критериям ДВС [10].

Диагностика ДВС-синдрома, ассоциированного с сепсисом

Ряд исследований продемонстрировал высокую взаимосвязь между нарушением стандартных коагулологических тестов и повышенным уровнем летальности пациентов с сепсисом в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [13]. Определение количества тромбоцитов, ПВ и АЧТВ может иметь важное значение. Тяжесть сепсиса коррелирует со степенью тромбоцитопении. Интересно, что количество тромбоцитов является частью шкалы SOFA, которая направлена на оценку степени тяжести органной недостаточности и коррелирует с увеличением показателей смертности. Умеренная тромбоцитопения ассоциирована с развитием СПОД и неблагоприятным прогнозом, тяжелая – может приводить к кровотечениям [6]. Изучение динамики тромбоцитопении у пациентов в ОРИТ показало, что тромбоцитопения регистрировалась преимущественно на 4-й день наблюдения, после чего количество тромбоцитов возрастало. Длительно регистрируемая тромбоцитопения и отсутствие прироста тромбоцитов были предикторами смерти [1]. Тромбоцитопения, сохраняющаяся на 14-й день от начала пребывания в ОРИТ у пациентов с сепсисом, ассоциировалась с 66%-ной летальностью, по сравнению с 12%-ной летальностью у пациентов с сепсисом без тромбоцитопении на этом сроке ($p < 0,005$) [9]. Причина тромбоцитопении при сепсисе многофакторна: снижение продукции мегакариоцитов в костном мозге (за счет эндотоксемии, увеличения провоспалительных цитокинов), которая часто сочетается с увеличенным потреблением тромбоцитов в результате активации коагуляции, а также иммуноопосредованная причина деструкции тромбоцитов (этот механизм присутствует у 30–40% пациентов с сепсисом). Дальнейшее ухудшение тромбоцитопении может усугубиться приемом лекарств, кровотечением и гемодилюцией. Еще одной важной причиной тромбоцитопении при сепсисе является массивное высвобождение VWF из эндотелия, что ведет к потреблению и истощению уровня ADAMTS-13 и неспособности к расщеплению VWF. Развивающийся дефицит ADAMTS-13 приводит к более высоким концентрациям сверхбольших мультимеров VWF и патологическим взаимодействиям тромбоцитов с сосудистой стенкой в наиболее типичной и крайней форме, приводящей к тромбоцитопенической тромбоцитарической пурпуре – тромбоцитарической микроангиопатии, характеризующейся тромбоцитопенией, неиммунным гемолизом и СПОД.

Действительно, тромбоцитопения часто является наиболее чувствительным маркером, в первую очередь потому, что ПВ и АЧТВ могут быть нормальными из-за увеличения уровней факторов VIII, VWF, VII, фибриногена, которые увеличиваются при сепсисе как часть ответа острой фазы. Снижение фибриногена до уровня ниже нормы обычно указывает на значительный ДВС-синдром. Важность выявления и



Таблица 1
Диагностические критерии СИК и сепсис-ассоциированного ДВС (ISTH)
Table 1
Diagnostic criteria for SIC and sepsis-associated DIC (ISTH)

Параметры	Баллы	ISTH, явный ДВС-синдром	СИК
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2	<50	<100
	1	≥ 50 , <100	≥ 100 <150
ПДФ/Д-димер	2	Умеренное увеличение	–
	3	Значительное увеличение	–
Протромбиновое время (МНО)	2	≥ 6 s	>1,4
	1	≥ 3 s, <6 s	>1,2 $\leq$ 1,4
Фибриноген, г/л	1	<1	–
Шкала SOFA	2	–	≥ 2
	1	–	1
Общее количество баллов		≥ 5	≥ 4

прогностическая значимость ДВС-синдрома при сепсисе вызывает трудности, что связано с разными подходами к диагностике ДВС. Согласно критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), для его диагностики используется балльная система и диагноз явного ДВС-синдрома устанавливается при сумме 5 баллов и более. По этим критериям ДВС-синдром встречается у 25–50% пациентов с сепсисом, хотя многие исследователи сомневаются в объективности такого подхода. Другим направлением в диагностике ДВС-синдрома при сепсисе является определение признаков тромбинемии, поскольку известно, что гиперкоагуляционные изменения характеризуют начальную стадию этой патологии гемостаза, – шкала СИК (табл. 1).

Сравнив прогноз выживаемости пациентов с сепсисом по шкалам СИК и ДВС (JAAM-DIC, ISTH), авторы обнаружили более значимую прогностическую ценность шкалы СИК. У этой шкалы была более сильная корреляция с летальностью, чем у шкалы ДВС. Авторы также сделали предположение, что применение критериев СИК позволит лучше идентифицировать пациентов, нуждающихся в ранней антикоагулянтной терапии [7]. В клинической практике мы используем упрощенную двухэтапную систему подсчета баллов для раннего обнаружения ДВС, предложенную ISTH, состоящую из скрининга по шкале ИК в качестве первого этапа. Вторым этапом является обнаружение явного ДВС у пациентов, которые соответствуют критериям СИК [8].

Такой подход дает возможность своевременного терапевтического воздействия на систему гемостаза, позволяющего улучшить эффективность лечения сепсиса. Причем скрининг пациентов на наличие явного ДВС в день поступления в клинику способствует снижению летальности, и эта закономерность усиливается при повторении скрининга через 48 часов и каждые 2 дня, чтобы обеспечить быструю коррекцию параметров гемостаза с целью сохранения балльной оценки по шкале ДВС <5 баллов и предотвращения явного ДВС [21].

Интенсивная терапия пациентов с септической коагулопатией

Нет убедительных доказательств в пользу рутинной антикоагулянтной терапии при ДВС-синдроме, вызванном сепсисом. Недавний метаанализ показал, что антикоагулянтная терапия может привести к значительному снижению риска 28-дневной смертности и улучшению результатов у пациентов с сепсисом и коагулопатией [12]. Согласно нашим внутренним протоколам, все пациенты нехирургического профиля, поступающие в ОРИТ в рамках профилактики венозных тромбоэмболических событий, должны получать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ), что также может использоваться при сепсисе без явного венозного тромбоэмболизма или симптомов кровотечения. Использование НМГ предпочтительнее, чем применение нефракционированного гепарина (НФГ), и его следует продолжать, если нет клинического кровотечения или значительного нарушения параметров гемостаза, которые бы свидетельствовали о повышенном риске кровотечения. Безопасное практическое правило – убедиться, что количество тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, ПВ и АЧТВ $<1,5$ от верхней границы нормы (ВГН) или МНО $<1,5$ и уровень фибриногена $>1,5$ г/л. Лечебные дозы НМГ мы применяем при подтвержденном венозном тромбоэмболизме при отсутствии кровотечений. Применение препаратов крови для коррекции ДВС не имеет высокой степени доказательности (СД) или не рекомендуется международными рекомендациями. ISTH объединил ряд международных руководств в рекомендации (табл. 2) [22].

В случаях кровотечений мы используем внутривенную форму транексамовой кислоты, а пероральный прием препарата необходим при тяжелой тромбоцитопении $<30 \times 10^9/\text{л}$. Показанием к использованию препаратов крови является гипокоагуляция по данным скрининговых коагулологических тестов или кровотечение. При небольшом удлинении ПВ + АЧТВ можно использовать витамин K_1 в дозе 2–10 мг/сут в течение 3 дней. В случае значительного удлинения скрининговых коагулологических

Таблица 2
Суммарные рекомендации Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) по лечению ДВС-синдрома
Table 2
Summary Guidelines of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) for the Treatment of DIC Syndrome

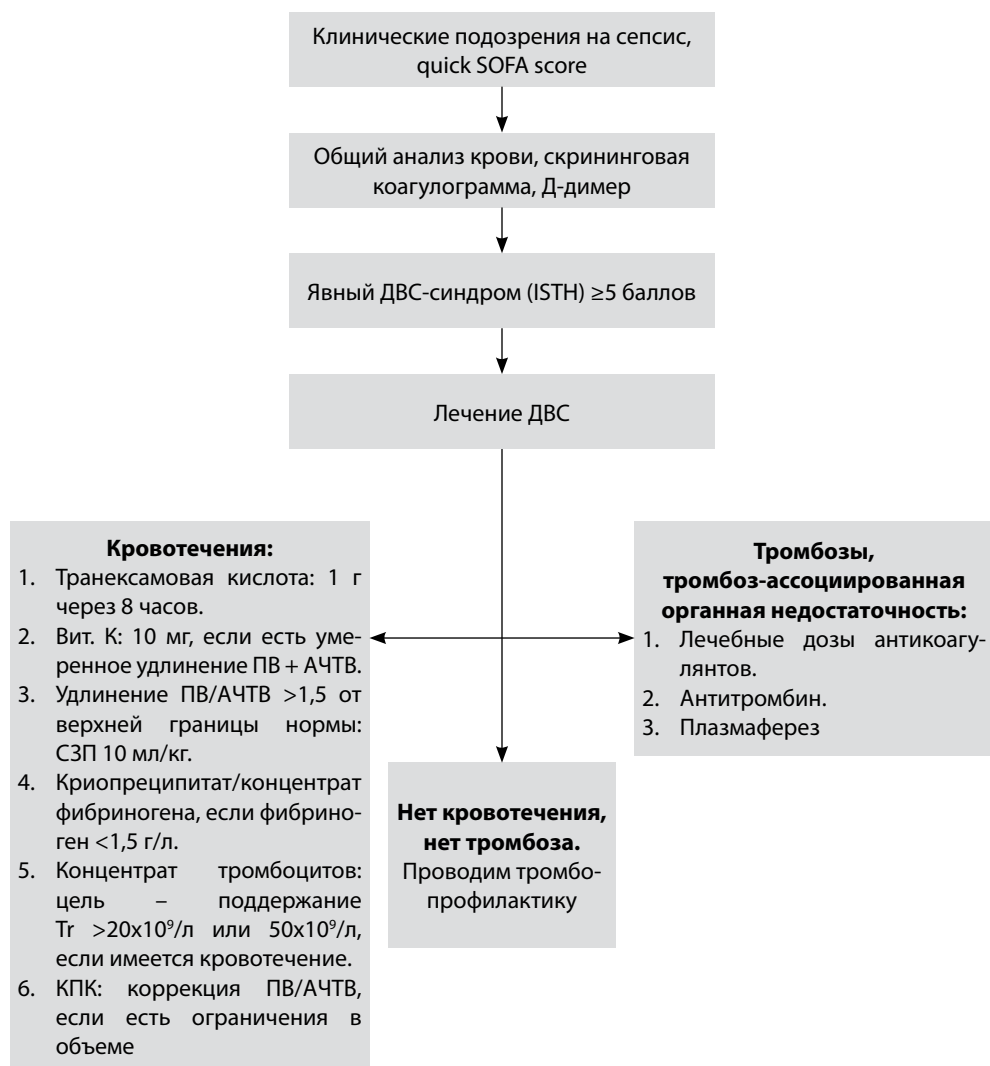
Лечение ДВС	ISTH
Балльная шкала явного ДВС	Рекомендовано с высокой СД
Концентрат тромбоцитов	Рекомендовано с низкой СД
СЗП	Рекомендовано с низкой СД
Фибриноген, криопреципитат	Рекомендовано с низкой СД
FVIIa	Не упоминается
НФГ (лечебные дозы)	Рекомендовано с низкой СД
НФГ (профилактические дозы)	Рекомендовано с высокой СД
НМГ	Предпочтительнее, чем НФГ
Антифибринолитические препараты	Рекомендовано с низкой СД
Активированный протеин С	Необходимы дальнейшие исследования
Антитромбин III	Необходимы дальнейшие исследования
Рекомбинантный тромбомодулин	Необходимы дальнейшие исследования
Обменный плазмаферез	Не упоминается



тестов $>1,5$ ВГН мы используем свежезамороженную плазму или стандартизированную плазму 10–15 мл/кг. При невозможности применения больших объемов жидкости – 4-компонентный концентрат протромбинового комплекса (КПК). Пользой от КПК в таких условиях, помимо уменьшенного объема жидкости, является включение антикоагулянтов: протеина С, S. Еще одно важное преимущество КПК: фактор VIII, как и vWF, уже значительно повышены у пациентов с сепсисом и эти факторы не присутствуют в КПК. Фактор V не присутствует в КПК, однако находится в тромбоцитах, которые, вероятнее всего, будут перелиты одновременно. Эффективность и безопасность рекомбинантного фактора VIIa у пациентов с ДВС и кровотечением не известна, и это лечение следует использовать с осторожностью или в рамках клинических испытаний. При уровне фибриногена $<1,5$ г/л мы используем криопреципитат, содержащий факторы Виллебранда VIII, XIII и фибронектин или концентрат фибриногена, который проходит этапы инактивации вирусов. Необходимость трансфузии тромбоцитов зависит от их количества и наличия геморрагического синдрома. Если есть явный ДВС-синдром с клиникой кровоточивости, количество тромбоцитов должно составлять $>50 \times 10^9$ /л. Однако, если нет значительного кровотечения, роль трансфузии тромбоцитов не продемонстрировала какой-либо значимой пользы, и принято поддерживать их уровень в диапазоне $20\text{--}30 \times 10^9$ /л (см. рисунок). При С-ДВС мы придерживаемся рестриктивной трансфузионной тактики и применяем трансфузию эритроцитов при уровне гемоглобина ниже 70 г/л [5].

Ответ на терапию компонентами крови следует контролировать как клинически и лабораторно, так и с помощью интегральных тестов в виде тромбоэластограммы (ТЭГ) [17]. Клиническим проявлением протромботического подтипа ДВС является фульминантная пурпура (ФП), которая может сопровождать тяжелые бактериальные инфекции или тяжелый приобретенный дефицит протеинов С и S. ФП связана с чрезвычайно высоким уровнем смертности, и пациенты часто умирают от мультисистемного тромбоза, а не сепсиса. Лечение ФП включает и лечебные дозы гепаринов, и использование продуктов крови для коррекции приобретенного дефицита природных антикоагулянтов, включая АТ III. Мы используем концентрат АТ III при ДВС-синдроме, вызванном сепсисом, при его уровне ниже 60%. Использование концентрата АТ III оценивалось в РКИ с участием пациентов с тяжелым сепсисом. Все исследования показали некоторый положительный эффект в плане улучшения лабораторных показателей или даже улучшение функции органов. Однако международное мультицентровое РКИ с концентратом АТ III не продемонстрировало значительного снижения смертности у пациентов с сепсисом [23]. Причина – это различие между СИК и С-ДВС, а также различия во времени начала введения АТ, которое было выбрано в исследованиях в некоторой степени произвольно. При этом оптимальные пороговые значения систем оценки ДВС все еще обсуждаются. Ретроспективные данные из Японии продемонстрировали значительные преимущества в группе пациентов с тяжелой коагулопатией и С-ДВС, пролеченных концентратом АТ III [20].

Обменный плазмаферез (ОП) и антикоагулянты имеют важное значение для снижения заболеваемости и смертности у пациентов с септической коагулопатией. Мы используем ОП у пациентов с тяжелым сепсисом, и особенно с полиорганной дисфункцией, не только с целью элиминации токсических субстратов различной природы. Используемая во время процедуры плазма позволяет прежде всего корректировать дефициты естественных антикоагулянтов и металлопротеиназы



Алгоритм лечения пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом
Treatment algorithm for patients with sepsis-associated DIC syndrome

ADAMTS-13 [15]. Альбумин может являться полезной альтернативой плазме как компонент замещения и поддержания коллоидно-осмотического давления, однако после нескольких дней плазмафереза может сам по себе приводить к клинике ДВС, если не используется в сочетании с плазмой во время процедуры. Одно из крупнейших рандомизированных исследований продемонстрировало значительное снижение 28-дневной смертности у пациентов, получавших плазмаферез (33%), по сравнению с 53,8% в контрольной группе [4]. Известно, что у пациентов с сепсисом наблюдается значительное повышение vWF и снижение ADAMTS-13 в связи с его потреблением.



Что еще более важно, в исследованиях было продемонстрировано увеличение риска смертности у пациентов с активностью ADAMTS-13 <50%. Снижение ADAMTS-13 <30% сопровождалось более высокой летальностью (59%) по сравнению с активностью этого параметра >30%, где летальность составила 28% [2]. Демонстрация протективного эффекта рекомбинантного ADAMTS-13 в исследованиях на животных придает дополнительный вес потенциальной роли металлопротеиназы в лечении пациентов с сепсисом и предотвращении полиорганной недостаточности. Поэтому использование плазмафереза с целью восполнения ADAMTS-13 и естественных антикоагулянтов может оказаться патогенетически оправданным.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис может ассоциироваться с развитием С-ДВС, которое приводит к различным клиническим синдромам. Основа терапии сепсиса – это, конечно, контроль инфекции и поддерживающая терапия, которая зависит от тяжести септической коагулопатии. Тромбопрофилактика должна быть обязательно проведена пациентам с сепсисом при отсутствии кровотечений и тяжелой тромбоцитопении, то есть снижения количества тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Использование продуктов крови будет зависеть от тяжести коагулопатии и риска кровотечения. Понимание патофизиологических механизмов СИК, а также использование шкал СИК и явного ДВС обеспечит более раннюю диагностику септической коагулопатии, нацеленную на предотвращение такого тяжелого осложнения сепсиса, как С-ДВС.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akca S. et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, no 4, pp. 753–756.
2. Azfar M.F. Prognostic value of ADAMTS13 in patients with severe sepsis and septic shock. *Clinical and Investigative Medicine*, 2018, vol. 40, pp. e49–e58.
3. Bernard G.R. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, vol. 344, pp. 699–709.
4. Busund R. et al. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 2008, vol. 28, pp. 1434–1439.
5. Frietsch T. et al. Patient Blood Management is not about blood transfusion: it is about patients' outcomes. *Blood Transfus.*, 2019, vol. 17 (5), pp. 331–333.
6. Hui P. et al. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*, 2011, vol. 139, no 2, pp. 271–278.
7. Iba T. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*, 2017, vol. 7, p. e017046.
8. Iba T. et al. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, p. 728.
9. Kitchens C. Hematology. The Education Program of the American Society of Hematology. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC), 2009, pp. 240–246.
10. Kushimoto S. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Thrombosis and Haemostasis*, 2019, vol. 100, pp. 1099–1105.
11. Levi M. et al. Coagulation and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2019, vol. 176, pp. 483–490.
12. Iba T. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.*, 2019, vol. 17 (11), pp. 1989–1994.
13. Iba T. et al. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost.*, 2020, vol. 46 (1), pp. 89–95.
14. Marik P.E., Taeb A.M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis.*, 2017, vol. 9, no 4, pp. 943–5.
15. Nguyen T.C. et al. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Critical Care Medicine*, 2008, vol. 36, pp. 2878–2887.
16. Saito S. et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*, 2019, vol. 50, pp. 23–30.
17. Sang M.K. et al. Role of thromboelastography in the evaluation of septic shock patients with normal prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9 (12), p. 3883.
18. Seymour C.W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no 8, pp. 762–774.
19. Shankar-Hari M. et al. Risk Factors at Index Hospitalization Associated With Longer-term Mortality in Adult Sepsis Survivors. *JAMA*, 2019, vol. 315, no 8, pp. 775–787.
20. Tagami T. et al. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, vol. 12, pp. 1470–1479.
21. Umemura Y. et al. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide multicenter registry in Japan. *Thromb. Res.*, 2018, vol. 161, pp. 60–66.
22. Wada H. et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.*, 2018, vol. 11, pp. 761–767.
23. Warren B.L. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, vol. 286, pp. 1869–1878.