

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИТРОМБИНА ПОЗВОЛЯЕТ ПРОГНОЗИРОВАТЬ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ СЕПСИСА

И. В. РЕДКИН, А. Ф. ЛОПАТИН, Ю. В. СКРИПКИН, В. В. САМОЙЛЕНКО, В. В. ЛИХВАНЦЕВ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Антитромбин (АТ) является одним из ключевых факторов-регуляторов гемостаза, активность которого существенно снижается при SIRS.

Цель работы: изучить возможность и целесообразность определения уровня АТ в плазме крови для прогнозирования результатов лечения септических больных.

Методы. У 83 больных сепсисом определяли содержание АТ в начале и на пике заболевания. Проведено сравнение прогностических возможностей определения уровня АТ, некоторых других показателей коагулограммы и клинических шкал оценки тяжести состояния при сепсисе.

Результаты. На 5-е сут заболевания выявлены наиболее значимые предикторы неблагоприятного исхода сепсиса: уровень фибриногена (Odds ratio – 2,42 [0,92–6,33]; $p = 0,0722$); уровень АТ (Odds ratio – 26,4 [8,02 86,86]; $p < 0,0001$).

Попарное сравнение ROC-кривых фибриногена и АТ в конечной точке исследования показало различие между площадями AUC (Area Under Curve), которое составило 0,337 [95%-ный ДИ 0,154–0,520] при $p = 0,0003$, что подтвердило предположение о высокой значимости теста с АТ. С точкой отсечения $\leq 61\%$ данный тест продемонстрировал соотношение чувствительности и специфичности 79 и 88% соответственно.

Вывод. Для прогнозирования тяжести течения и вероятного исхода сепсиса рекомендуется определение уровня АТ в период «разгара» заболевания.

Ключевые слова: антитромбин, сепсис, фибриноген

Для цитирования: Редкин И. В., Лопатин А. Ф., Скрипкин Ю. В., Самойленко В. В., Лихванцев В. В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 41-46. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46

TESTING ANTITHROMBIN LEVEL ALLOWS PREDICTING A CLINICAL OUTCOME OF SEPSIS

I. V. REDKIN, A. F. LOPATIN, YU. V. SKRIPKIN, V. V. SAMOYLENKO, V. V. LIKHVANTSEV

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Antithrombin is one of the key regulating factors of homeostasis, which activity significantly reduces in SIRS.

The objective of the study: to investigate possibility and feasibility to test antithrombin level in blood plasma in order to predict treatment outcomes in patients with sepsis.

Subjects. The level of antithrombin was tested in 83 patients by the start and at the peak of the disease. Predictive value was compared for antithrombin tests, some other parameters of coagulogram, and clinical severity scales in sepsis.

Results. On the 5th day of the disease, the most significant predictors of the unfavorable outcome of sepsis were identified: fibrinogen level (Odds ratio – 2.42 [0.92–6.33]; $p = 0.0722$); and antithrombin level (Odds ratio – 26.4 [8.02 86.86]; $p < 0.0001$).

Pair-wise comparison of ROC-curves of fibrinogen and antithrombin at the final point of the study demonstrated differences between areas under curve (AUC), which made 0.337 [95% CI 0.154–0.520] with $p = 0.0003$, which confirmed the assumption of the high predictive value of antithrombin level. With the cut-off point at $\leq 61\%$ this test demonstrated the sensitivity and specificity of 79% and 88% respectively.

Conclusion: In order to predict severity and potential outcome of sepsis, it is recommended to test antithrombin level at the peak of the disease.

Key words: antithrombin, sepsis, fibrogen

For citations: Redkin I.V., Lopatin A.F., Skripkin YU.V., Samoylenko V.V., Likhvantsev V.V. Testing antithrombin level allows predicting a clinical outcome of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 3, P. 41-46. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46

Полиорганная недостаточность, в том числе и нарушение системы свертывания крови, являются неотъемлемыми атрибутами сепсиса [10, 17, 23]. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) предстает как следствие и одновременно как причина (взаимоотягочение, «порочный круг» [15]) полиорганной недостаточности [1, 2, 5, 8, 11, 12, 19, 20, 26]. Выброс цитокинов вызывает активацию коагуляции. Повышение генерации тромбина и отложение фибрина в микроциркуляторном русле наблюдается уже в первые 3–5 ч бактериемии и эндотоксемии [4, 18, 22]. Таким образом, не вызывает сомнения тесная связь системной воспалительной реакции (SIRS) и гемореологических нарушений при сепсисе [9].

Антитромбин (АТ) является одним из ключевых факторов – регуляторов системы гемостаза в норме и, возможно, при SIRS [15]. Он определяет примерно 75% всего антикоагулянтного потенциала плазмы, реализуемого через инактивацию тромбина. АТ ингибирует тромбин, образуя с ним необратимый антитромбин-тромбиновый комплекс, который затем метаболизируется в ретикулоэндотелиальной системе [13].

Дефицит АТ наблюдается при многих состояниях, сопровождающихся воспалительными процессами и ДВС-синдромом [3, 7, 14]. При тяжелом сепсисе синтез АТ снижается и потребление его заметно увеличивается из-за продолжающегося тромбообразования [13]. Тем не менее эффективность

заместительной терапии АТ при сепсисе в рамках рандомизированного клинического исследования продемонстрировать не удалось [25]; и в наиболее полном современном руководстве по лечению сепсиса рекомендация по введению АТ отсутствует с формулировкой «недостаточно доказательств эффективности» [16]. Данное положение, впрочем, не исключает, что подобные доказательства могут быть получены в ходе дальнейших исследований.

Некоторые авторы отмечают также наличие определенной связи между дефицитом АТ и тяжестью течения сепсиса [21]. Таким образом, напрашивается попытка использовать динамику АТ для оценки тяжести течения септического процесса и прогнозирования исходов его лечения, что и предполагалось сделать в рамках настоящего исследования.

Цель работы: изучить возможность и целесообразность определения уровня АТ в плазме крови для прогнозирования результатов лечения септических больных.

Общая характеристика больных и методы исследования

Проведено ретроспективное, наблюдательное, когортное исследование динамики показателей синдрома системного воспалительного ответа и гемостаза у пациентов с сепсисом (табл.). В исследование включено 83 пациента, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии МОНИКИ в период с 2015 по 2017 г. с установленным диагнозом сепсиса в соответствии с критериями «Сепсис III» [16].

Критерии включения

1. Возраст 18–75 лет.
2. Первые сутки после установления диагноза сепсиса с органной дисфункцией, оцениваемой по шкале SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) 2 балла и более.

Критерии исключения

1. Онкологические заболевания, требовавшие проведения специфической терапии (во время и после проведения химиотерапии, лучевой терапии).
2. ВИЧ-инфицированные пациенты.

Критерии исключения

Серьезные хирургические осложнения, связанные с оперативным вмешательством (массивное кровотечение, геморрагический шок).

Стратегия и тактика интенсивной терапии сепсиса строились в соответствии с рекомендациями SSC (Surviving Sepsis Campaign) [16]. Стартовая антибактериальная терапия включала препараты широкого спектра действия; после верификации патогена и установления чувствительности при необходимости проводили инверсию препаратов. Инфузионную терапию также проводили в соответствии с рекомендациями SSC (Surviving Sepsis Campaign) [16]. Низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах назначали всем пациентам, не имеющим признаков кровотечения [19].

Пациентам в отделении реанимации проводили круглосуточный мониторинг витальных функций на основе Гарвардского стандарта.

Лабораторные исследования включали определение уровня лейкоцитов крови, процентного со-

Таблица. Характеристика групп пациентов и значения биомаркеров на этапе вступления в исследование

Table. Description of the group of patients and levels of biomarkers by the enrollment to the study

n/n	Данные	Медиана (25–75% МКИ)		p
		выжившие	умершие	
1.	Число пациентов	41	42	
2.	Возраст пациентов (минимум-максимум)	49,19 (18–75)	61,3 (45–75)	0,2
3.	Мужчины/женщины, %	21/20 (51,2/48,8)	17/25 (39,5/60,5)	> 0,05
4.	SOFA, баллы	10,4 [6–15]	11 [6–18]	> 0,05
5.	APACHE II, баллы	18,4 [10–33]	20,3 [14–29]	> 0,05
6.	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, n = 80	12,9 [8–17] (n = 41)	10,5 [7,3–19,9] (n = 39)	0,40
7.	Лимфоциты, $\times 10^3/\text{мкл}$.	1,2 [0,7–6,0] (n = 41)	1,5 [0,9–2,6] (n = 36)	0,38
8.	Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мкл}$	180 [123–280] (n = 40)	161 [102–248] (n = 38)	0,45
9.	Белок, г/л	55 [48,0–61,5] (n = 40)	61 [51–66] (n = 41)	0,03*
10.	Альбумин, г/л	29 [25–35] (n = 40)	29 [25–36] (n = 40)	0,2
11.	Креатинин, мкг/л	125 [81–218] (n = 36)	156 [86–281] (n = 34)	0,64
12.	СРБ, мг/л	158 [101–240] (n = 33)	143 [96,9–229,0] (n = 30)	0,21
13.	Фибриноген, г/л	6,1 [4,2–8,0] (n = 37)	4,5 [3,6–5,7] (n = 34)	0,003*
14.	Тромбиновое время, с	18 [12,1–21,0] (n = 34)	20,8 [15,1–24,7] (n = 32)	0,38
15.	Антитромбин активность, %	58 [51,5–71,0] (n = 39)	63 [51,0–78,9] (n = 39)	0,40
16.	D-димер, мг/мл	2,23 [0,83–5,00] (n = 26)	1,7 [1,1–3,5] (n = 27)	0,53
17.	Прокальцитонин, нг/мл (n = 83)	8,9 [5,5–13,1] (n = 41)	12,35 [5,8–22,1] (n = 42)	0,036*

Примечание: * – межгрупповое различие $p < 0,05$; МКИ – межквартильный интервал

держания палочкоядерных и юных нейтрофилов, абсолютного числа лимфоцитов, тромбоцитов, общего белка плазмы крови и альбумина, уровня креатинина плазмы, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (РСТ), фибриногена, активности АТ плазмы, уровня Д-димеров стандартными методами.

Лабораторные данные определяли на двух фиксированных этапах: 1) момент установления диагноза сепсиса и включения в исследование, 2) 5-е сут терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Исследования показателей гемостаза выполнены на анализаторе ACL TOP 700 «Instrumentation Laboratory» (США).

В зависимости от исхода заболевания ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: 1) с благоприятным исходом заболевания (пациенты переведены в профильное отделение), 2) умершие.

Статистический анализ проведен с помощью программ Statistica 10 (Stat Soft, Inc. 2011) и MedCalc 12.5.0 (MedCalc Software). Приведена описательная статистика, по итогам которой данные, не показавшие нормального распределения, были представлены в виде медианы и межквартильных интервалов. Межгрупповая статистическая значимость определялась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Выполнены регрессионный анализ, анализ отношения шансов и ROC-анализ с последующим сравнением наиболее информативных переменных для оценки предикторной значимости клинического исхода. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обследовано 83 пациента с установленным диагнозом сепсиса, из них 42 погибли (летальность 50,6%) (табл.).

На рис. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от локализации первичного очага.

Диагноз сепсиса подтвержден изолятами патогенов, выделенных из крови в группе выживших в 23,6% (грамотрицательная микрофлора (гр-) 57%), а умерших – 35,3% (гр- – 68%, грибки – 3%).

Как следует из результатов, представленных в табл., уже на первом этапе заметна разница между сравниваемыми группами по следующим показателям: уровню белка, фибриногена и РСТ.

Однако проверка статистической значимости обнаруженных отличий методами логистической регрессии показала, что истинным отражением вероятности исхода заболевания обладают только два из них: уровень альбумина (Odds ratio – 2,6250 [1,0595–6,5038]; $p = 0,0371$); уровень РСТ (Odds ratio – 9,2500 [2,7763–30,8184]; $p = 0,0003$).

Но и эти два показателя продемонстрировали весьма скромную прогностическую значимость в отношении летального исхода при ROC-анализе (рис. 2).

Инфекционные заболевания и осложнения



Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичного очага инфекции

Fig. 1. Distribution of patients depending on the localization of the primary source of infection

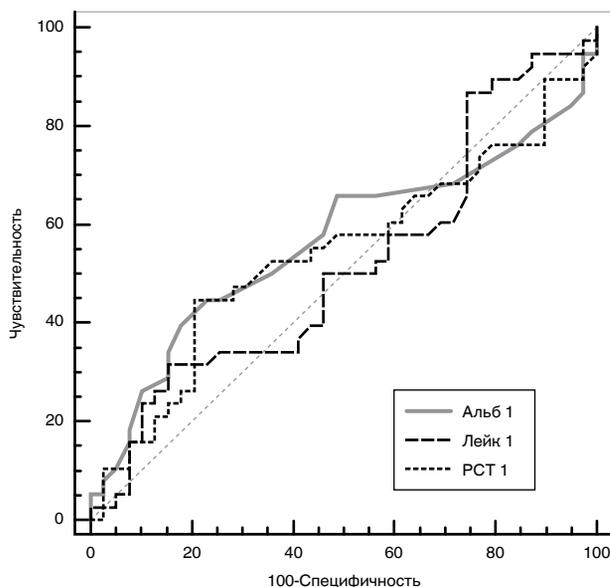


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых альбумина (Альб. 1), лейкоцитов (Лейк. 1) и прокальцитонина (РСТ 1) в первичной точке исследования

Fig. 2. Comparison of ROC curves of albumin (Alb. 1) and leukocytes (Leuk. 1) and procalcitonin (PCT 1)

Для альбумина точка отсечения оказалась ≤ 26 г/л, а чувствительность/специфичность – 70%/53%; для РСТ и того ниже: чувствительность/специфичность – 48%/90% при точке отсечения $> 16,2$ нг/мл. Обращает внимание, что на данном этапе тест на альбумин обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, и, наоборот, РСТ-тест (прокальцитонин) – высокой специфичностью, но крайне низкой чувствительностью.

На втором этапе набор статистически значимых предикторов изменился. Наиболее значимыми оказались: уровень фибриногена (Odds ratio – 2,42 [0,92 – 6,33]; $p = 0,0722$); уровень АТ (Odds ratio – 26,4 [8,02–86,86]); $p < 0,0001$.

Сравнение ROC-кривых значимых предикторов представлено на рис. 3.

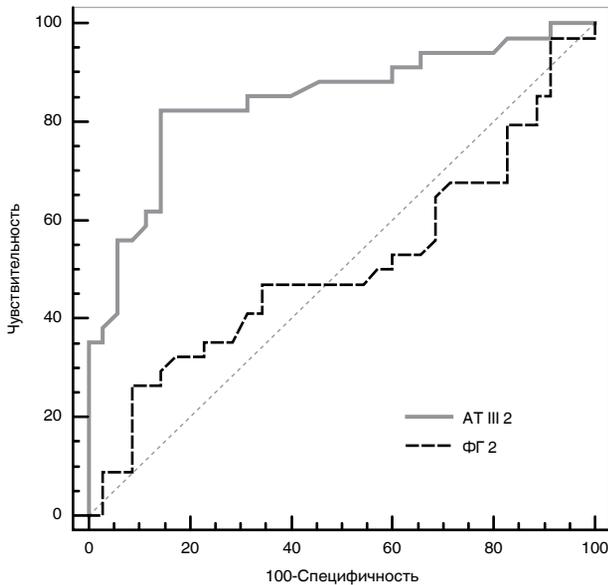


Рис. 3. Сравнение ROC кривых фибриногена (ФГ 2) и антитромбина (АТ 2), конечная точка

Fig. 3. Comparison of ROC curves of fibrinogen (FG 2) and antithrombin (AT 2), final point

Попарное сравнение ROC-кривых фибриногена и АТ в конечной точке исследования показало различие между площадями АUC (Area Under Curve), которое составило 0,337 [95%-ный ДИ 0,154–0,520] при $p = 0,0003$, что подтвердило предположение о высокой значимости теста с АТ. С точкой отсечения $\leq 61\%$ данный тест продемонстрировал соотношение чувствительности и специфичности 79 и 88%.

Обсуждение результатов

Для оценки тяжести состояния и прогноза исхода сепсиса принято использовать показания по шкале органной дисфункции SOFA и прогноза исходов лечения – APACHE II [24].

В данном исследовании балльная оценка состояния по шкале APACHE II на первом этапе составила 19,3, что соответствовало вероятности неблагоприятного исхода 20% [24]. Оценка по SOFA составила на том же этапе 11 баллов, что предполагало вероятность смерти до 80% [6]. Таким образом, налицо явное противоречие в прогнозировании результатов лечения по наиболее распространенным шкалам.

По-видимому, именно вследствие вышеуказанных причин оценка по шкале SOFA используется для интегральной, дискретной по времени интерпретации органной дисфункции и оценки эффективности проводимой терапии [24], но не для прогнозирования исхода заболевания.

Недостаточная эффективность современных методов лечения сепсиса заставляет искать новые диагностические и терапевтические стратегии. Одной

из возможных диагностических стратегий является поиск биомаркеров, позволяющих надежно и в короткие сроки прогнозировать развитие заболевания.

Изучили ряд кандидатных биомаркеров, ранее продемонстрировавших хоть какие-то прогностические возможности в плане оценки риска неблагоприятного исхода при сепсисе.

В начале заболевания выявлены два показателя, которые имели некоторое значение для прогнозирования вероятности летального исхода – уровень альбумина и PCT, однако их чувствительность и специфичность на данном этапе (для альбумина чувствительность/специфичность – 70%/53%; для PCT и того ниже – 48%/90%), как и следовало ожидать, оказались недостаточными, чтобы рекомендовать их для клинического использования.

Иное дело исследование показателей на втором этапе – периоде «разгара» септического процесса. Вновь два, но теперь уже совсем других показателя, продемонстрировали реальное влияние на исход заболевания: фибриноген (Odds ratio – 2,42 [0,92–6,33]; $p = 0,0722$) и АТ (Odds ratio – 26,4 [8,02–86,86]; $p < 0,0001$).

При сравнении указанных показателей преимущество оказалось за определением уровня АТ: чувствительность/специфичность метода составили 79%/88% с точкой отсечения 61%. Различия по отношению к информативности определения уровня фибриногена оказались статистически значимы при $p = 0,0003$.

Выводы

1. На сегодняшний день отсутствуют маркеры, позволяющие с достаточной точностью и надежностью предсказать тяжесть течения сепсиса в момент начала заболевания.

2. Спустя 5 сут после начала заболевания, на пике септического процесса, хорошие прогностические возможности демонстрирует тест с определением уровня АТ в плазме крови (чувствительность/специфичность метода составили 79%/88% с точкой отсечения 61%). Преимущества по отношению к информативности определения уровня фибриногена оказались статистически значимы при $p = 0,0003$.

Полученные результаты позволяют рекомендовать определение АТ в период «разгара» заболевания для прогнозирования тяжести течения и вероятного исхода сепсиса. Кроме того, полученные данные косвенно указывают на ключевую роль АТ в патогенезе ДВС при сепсисе. По-видимому, имеет смысл проведение многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования эффективности коррекции гемореологических нарушений при сепсисе с помощью экзогенного АТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Alcock J., Brainard A. H. Hemostatic containment - an evolutionary hypothesis of injury by innate immune cells // *Med. Hypotheses*. - 2008. - Vol. 71, № 6. - P. 960-968.
2. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol. 369, № 9. - P. 840-851.
3. Asakura H., Jokaji H., Saito M., Uotani C., Kumabashiri I., Morishita E., Yamazaki M., Aoshima K., Matsuda T. Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. - 1994. - Vol. 5, № 5. - P. 829-832.
4. Creasey A. A., Chang A. C., Feigen L. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock // *J. Clin. Investigation*. - 1993. - Vol. 91, № 6. - P. 2850-2860.
5. Donzé J. D., Ridker P. M., Finlayson S. R. G., Bates D. W. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study // *BMJ*. - 2014. - Vol. 349. - P. 5334-5341.
6. Ferreira F. L., Bota D. P., Bross A., Mélot C., Vincent J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients // *JAMA*. - 2001. - Vol. 286, № 14. - P. 1754-1758.
7. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Sylvie Hendrycx, Claudine Caron, Alain Rime, Anne Marey. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies // *Chest*. - 1992. - Vol. 101, № 3. - P. 816-823.
8. Hack C. E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis // *Crit. Care Med.* - 2000. - Vol. 28, № 9. - P. 25-30.
9. Harmening M. D. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Fifth edition. Philadelphia: F. A. Davis Company. - 2009. - P. 1032.
10. Harrois A., Huet O., Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* - 2009. - Vol. 22, № 2. - P. 143-149.
11. King Elizabeth G., Bauzá Gustavo J., Mella Juan R., Remick Daniel G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock // *Lab. Invest.* - 2014. - Vol. 94, № 1. - P. 4-12.
12. Levi M., Keller T. T., van Gorp E., ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system // *Cardiovasc. Res.* - 2003. - Vol. 60, № 1. - P. 26-39.
13. Levi M., van der Poll T., Buller H. R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109, № 22. - P. 2698-2704.
14. Mesters R. M., Mannucci P. M., Coppola R., Keller T., Ostermann H., Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients // *Blood*. - 1996. - Vol. 88, № 3. - P. 881-888.
15. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular Coagulation // *J. Int. Care*. - 2016. - Vol. 4, № 23.
16. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Levy M. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Int. Care Med.* - 2017. - Vol. 43. - P. 304-377.
17. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway // *J. Clin. Invest.* - 2010. - Vol. 120, № 9. - P. 3084-3087.
18. Seeley E. J., Matthay M. A., Wolters P. J. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* - 2012. - Vol. 303, № 5. - P. 355-363.
19. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L., Seymour C. W., Liu V. X., Deutschman C. S., Angus D. C., Rubenfeld G. D., Singer M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. - 2016. - Vol. 315, № 8. - P. 775-787.
20. Shimamura K., Oka K., Nakazawa M., Kojima M. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 1983. - Vol. 107, № 10. - P. 543-547.
21. Takala J-S. Y., Reinhart K., Hagel S., Kientopf M., Brunkhorst F. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit // *Anesthesia & Analgesia*. September. - 2007. - Vol. 105, № 3. - P. 715-723.
22. Taylor F. B. Jr., Chang A., Ruf W., Morrissey J. H., Hinshaw L., Catlett R., Blick K., Edgington T. S. Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody // *Circulatory shock*. - 1991. - Vol. 33, № 3. - P. 127-134.
23. Uchino S., Kellum J. A., Bellomo R., Doig G. S., Morimatsu H., Morgera S. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // *JAMA*. - 2005. - Vol. 294, № 7. - P. 813-818.
1. Alcock J., Brainard A.H. Hemostatic containment - an evolutionary hypothesis of injury by innate immune cells. *Med. Hypotheses*, 2008, vol. 71, no. 6, pp. 960-968.
2. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 9, pp. 840-851.
3. Asakura H., Jokaji H., Saito M., Uotani C., Kumabashiri I., Morishita E., Yamazaki M., Aoshima K., Matsuda T. Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers. *Blood. Coagul. Fibrinolysis*, 1994, vol. 5, no. 5, pp. 829-832.
4. Creasey A.A., Chang A.C., Feigen L. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J. Clin. Investigation*, 1993, vol. 91, no. 6, pp. 2850-2860.
5. Donzé J.D., Ridker P.M., Finlayson S R.G., Bates D.W. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ*, 2014, vol. 349, pp. 5334-5341.
6. Ferreira F.L., Bota D.P., Bross A., Mélot C., Vincent J.L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 2001, vol. 286, no. 14, pp. 1754-1758.
7. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Sylvie Hendrycx, Claudine Caron, Alain Rime, Anne Marey. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*, 1992, vol. 101, no. 3, pp. 816-823.
8. Hack C.E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 9, pp. 25-30.
9. Harmening M.D. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Fifth edition. Philadelphia, F.A. Davis Company. 2009, pp. 1032.
10. Harrois A., Huet O., Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 143-149.
11. King Elizabeth G., Bauzá Gustavo J., Mella Juan R., Remick Daniel G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab. Invest.*, 2014, vol. 94, no. 1, pp. 4-12.
12. Levi M., Keller T.T., van Gorp E., ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc. Res.*, 2003, vol. 60, no. 1, pp. 26-39.
13. Levi M., van der Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 22, pp. 2698-2704.
14. Mesters R.M., Mannucci P.M., Coppola R., Keller T., Ostermann H., Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood*, 1996, vol. 88, no. 3, pp. 881-888.
15. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular Coagulation. *J. Int. Care*, 2016, vol. 4, no. 23.
16. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Levy M. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 304-377.
17. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, no. 9, pp. 3084-3087.
18. Seeley E.J., Matthay M.A., Wolters P.J. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2012, vol. 303, no. 5, pp. 355-363.
19. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775-787.
20. Shimamura K., Oka K., Nakazawa M., Kojima M. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1983, vol. 107, no. 10, pp. 543-547.
21. Takala J-S. Y., Reinhart K., Hagel S., Kientopf M., Brunkhorst F. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. *Anesthesia & Analgesia*, September, 2007, vol. 105, no. 3, pp. 715-723.
22. Taylor F.B.Jr., Chang A., Ruf W., Morrissey J.H., Hinshaw L., Catlett R., Blick K., Edgington T.S. Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circulatory shock*, 1991, vol. 33, no. 3, pp. 127-134.
23. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., Doig G.S., Morimatsu H., Morgera S. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 2005, vol. 294, no. 7, pp. 813-818.

24. Vincent J. L., de Mendonça A., Cantraine F., Moreno R., Takala J., Suter P. M., Sprung C. L., Colardyn F., Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26, № 11. – P. 1793–1800.
25. Warren B. L., Eid A., Singer P., Pillay S. S., Carl P., Novak I., Chalupa P., Atherstone A., Péntzes I., Kübler A., Knaub S., Keinecke H. O., Heinrichs H., Schindel F., Juers M., Opal S. M. For the KyberSept Trial Study Group: High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, № 15. – P. 1869–1878.
26. Wiersinga W. J., Leopold S. J., Cranendonk D. R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 36–44.
24. Vincent J.L., de Mendonça A., Cantraine F., Moreno R., Takala J., Suter P.M., Sprung C.L., Colardyn F., Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.*, 1998, vol. 26, no. 11, pp. 1793–1800.
25. Warren B.L., Eid A., Singer P., Pillay S.S., Carl P., Novak I., Chalupa P., Atherstone A., Péntzes I., Kübler A., Knaub S., Keinecke H.O., Heinrichs H., Schindel F., Juers M., Opal S.M. For the KyberSept Trial Study Group: High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, vol. 286, no. 15, pp. 1869–1878.
26. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 36–44.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»
129110, Москва,
ул. Щепкина, д. 61/2.

Редкин Иван Валерьевич

научный сотрудник отделения реаниматологии.
Тел./факс: 8 (495) 597–59–56.
E-mail: redkin70@mail.ru

Лопатин Андрей Федорович

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения реаниматологии.
Тел./факс: 8 (495) 631–04–55.
E-mail: mdlopatin@hotmail.com

Скрипкин Юрий Вольдемарович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии № 1.
Тел./факс: 8 (495) 681–74–82.
E-mail: skripkin62@gmail.ru

Самойленко Вера Владимировна

врач клинической лабораторной
диагностики ЦКЛ.
Тел./факс: 8 (495) 631–04–55.
E-mail: verassam@mail.ru

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделения реаниматологии.
Тел./факс: 8 (495) 681–52–92.
E-mail: lik0704@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.F. Vladimirovsky
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.

Ivan V. Redkin

Researcher of Intensive Care Department.
Phone/Fax: +7 (495) 597-59-56.
E-mail: redkin70@mail.ru

Andrey F. Lopatin

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Intensive Care Department.
Phone/Fax: +7 (495) 631-04-55.
E-mail: mdlopatin@hotmail.com

Yury V. Skripkin

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.
Phone/Fax: +7 (495) 681-74-82.
E-mail: skripkin62@gmail.ru

Vera V. Samoilenko

Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of Central Clinical
Laboratory.
Phone/Fax: +7 (495) 631-04-55.
E-mail: verassam@mail.ru

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Intensive Care Department.
Phone/Fax: +7 (495) 681-52-92.
E-mail: lik0704@gmail.com