

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-34-43

Clinical Studies and Practice

Заместительная терапия препаратами антитромбина в комплексном лечении сепсиса

И. В. Редкин¹, А. Ф. Лопатин¹, А. Г. Яворовский², В. В. Лихванцев^{1,2}¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Supplementation therapy with Antithrombin Drugs in the Combined Treatment of Sepsis

Ivan V. Redkin¹, Andrey F. Lopatin¹, Andrey G. Yavorovskiy², Valery V. Likhvantsev^{1,2}¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Цель работы — оценить эффективность применения заместительной терапии недостаточности антитромбина при комплексном лечении сепсиса.

Материал и методы. Провели проспективно — ретроспективное исследования эффективности заместительной терапии недостаточности антитромбина при сепсисе; обследованы 90 пациентов. В зависимости от того, проводили ли коррекцию недостаточности антитромбина, пациентов разделили на две группы. Первичной точкой исследования выбрали композитный исход — частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы через 28 дней после начала лечения. Вторичные точки исследования — частота развития неблагоприятных событий на 28 день от начала лечения и 180 дневная летальность.

Результаты. Группы не различались между собой ни по 28-дневной летальности, ни по композитному исходу. При анализе вторичных точек выявили, что в группе пациентов получавших заместительную терапию антитромбином, риск развития острого почечного повреждения был существенно ниже на 28 и 180 сутки от начала лечения: OR 3,5 [95% CI 1,05–11,66] при $p=0,04$ и OR 2,92 [95% CI 1,02–8,31] при $p=0,045$, соответственно.

Заключение. Коррекция уровня антитромбина до уровня активности «более 61%» ассоциирована со снижением частоты развития острой почечной недостаточности III ст. (KDIGO).

Ключевые слова: сепсис; заместительная терапия; антитромбин; острая почечная недостаточность

Purpose — to assess the efficacy of supplementation therapy for antithrombin deficiency in the combined treatment of sepsis.

Materials and methods. A prospective-retrospective study of the efficacy of supplementation therapy for antithrombin deficiency during sepsis was carried out; 90 patients were examined. The patients were split into two groups whether antithrombin deficiency correction was or was not undertaken. The composite outcome — the incidence of cardiovascular complications as of day 28 from the therapy commencement — was chosen as the primary endpoint of the study. The secondary endpoints of the study were prevalence of adverse events as of day 28 from the therapy commencement and 180-day mortality.

Results. There was no difference between the groups either in respect of 28-day mortality or composite outcome. Analysis of secondary endpoints revealed that in the group of patients who received antithrombin supplementation therapy, the risk of development of an acute renal injury was significantly lower on day 28 and 180 from therapy commencement: OR 3.5 [95% CI 1.05–11.66] at $P=0.04$ and OR 2.92 [95% CI 1.02–8.31] at $P=0.045$, respectively.

Conclusion. Correction of antithrombin level to activity level 'over 61%' is associated with decreased incidence degree III acute kidney failure (KDIGO).

Keywords: sepsis; antithrombin supplementation therapy; acute kidney failure

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-34-43

Адресс для корреспонденции:

Иван Валерьевич Редкин
E-mail: redkin70@mail.ru

Correspondence to:

Ivan V. Redkin
E-mail: redkin70@mail.ru

Введение

SEPSIS III (Surviving Sepsis Campaign III) предлагает рассматривать сепсис, как опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную дисрегуляцией ответной реакции организма на инфекцию [1]. Летальность пациентов с сепсисом составляет 25–30%, а у больных с септическим шоком может достигать 35–40% и более [2].

Непосредственной причиной смерти при сепсисе в большинстве случаев является полиорганная недостаточность. Чаще всего поражается сердечно — сосудистая (до 80% случаев) система, почки (до 70%) и система дыхания (60–65%), реже, нервная система (до 50%) и печень (35% случаев) [3–5]. Свертывающая система крови страдает более чем у половины больных (до 55–60%), занимая, таким образом, положение «где-то в середине списка».

Нарушения коагуляции часто проявляются в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [6]. При этом наблюдается снижение уровня физиологических антикоагулянтов в плазме, включая антитромбин (АТ), что является маркерами активации системной коагуляции [7, 8]. В частности, снижение активности АТ является следствием чрезмерного образования тромбина [9], повышенной проницаемости сосудов [10], ускоренной деградации АТ, развивающихся в рамках ДВС [11] и в значительной степени влияющих на летальность при сепсисе [12].

Эффективность заместительной терапии антитромбином в составе комплексного лечения сепсиса изучалась, по крайней мере, в шести рандомизированных контролируемых исследованиях [13–18]. Были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании «KyberSept» (2001) не было обнаружено какого-либо положительного эффекта от введения высоких доз АТ [18]. Однако, анализ в подгруппах показал лучшую выживаемость пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС [17]. Hayakawa et al. (2018) продемонстрировали, что терапия препаратами АТ в низких дозах (1500 МЕ/сут в течение 3 дней) улучшает результаты лечения; летальность пациентов группе «с очень низкой антитромбиновой активностью» была заметно ниже среди тех пациентов, которые получали терапию антитромбином [19].

О положительных эффектах терапии антитромбином сообщалось и в нескольких менее мощных исследованиях [13, 14, 16, 20, 21].

Тем не менее, в последней редакции SEPSIS III рекомендация по включению АТ в состав комплексного лечения сепсиса отсутствуют ввиду недоказанной эффективности [22].

Если именно это является причиной сдержанного отношения к терапии антитромбином

Introduction

SEPSIS-3 (Surviving Sepsis Campaign 3) suggests considering sepsis as a life-threatening dysfunction of organs that is caused by dysregulation of the body's response to infection [1]. Mortality of sepsis patients amounts to 25–30% and might reach 35–40% and more in septic shock patients [2].

In most cases, the immediate cause of death during sepsis is multiple organ failure. Most frequently affected are cardiovascular system (up to 80% of cases), kidneys (up to 70%) and respiratory system (60–65%); nervous system (up to 50%) and liver (35% of cases) are affected rarer [3–5]. Blood coagulation system suffers in more than half of patients (up to 55–60%), thus, being somewhere «in the middle of the list».

Coagulation disorders often manifest as disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome (DIC) [6]. In this instance, decrease of plasma physiological anticoagulants including antithrombin (AT), which are markers of system coagulation activation, is observed [7,8]. In particular, reduced AT activity is a consequence of excessive formation of thrombin [9], increased permeability of vessels [10], and accelerated degradation of AT, which develop as part of DIC [11] and largely affect mortality during sepsis [12].

The efficacy of antithrombin supplementation therapy as part of combined treatment of sepsis was studied at least in six randomized controlled studies [13–18]. Contradictory results were received. For example, the KyberSept study (2001) did not find any positive effect from administration of high doses of AT [18]. However, analysis in subgroups showed better survivability of patients with sepsis-associated DIC [17]. Hayakawa et al. (2018) demonstrated that AT therapy at low doses (1500 IU/day for 3 days) improves the treatment outcome; mortality of patients in the 'very low antithrombin activity' group was noticeably lower in patients who received antithrombin therapy [19].

Positive effects of antithrombin therapy were also reported in a few smaller studies [13, 14, 16, 20, 21].

Nevertheless, the latest version of SEPSIS-3 does not include a recommendation to include AT into combined treatment of sepsis due to unproven efficacy [22].

If this is the reason for reserved attitude to antithrombin therapy during sepsis, this study has been undertaken to obtain additional data in this field. Its purpose was to assess the efficacy of supplementation therapy for antithrombin deficiency in combined treatment of sepsis.

Materials and Methods

Characterization of patients. A cohort prospective-retrospective study of 137 sepsis patients was carried out. The control group (no antithrombin therapy) was

при сепсисе, то исследование предприняли с целью получения дополнительных данных в этом направлении.

Материал и методы

Общая характеристика больных и методы исследования. Проведено проспективно-ретроспективное когортное исследование 137 пациентов с сепсисом. Контрольная группа (терапия антитромбином не проводилась) была сформирована ретроспективно на основании анализа историй болезни 83 пациентов с сепсисом, проходивших лечение в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ФГКУ ГКВГ г. Голицыно в период с 11.2017 г. по 04.2019 г. 33 пациента этой группы не соответствовали критериям включения во второй этап исследования (уровень активности антитромбина >61%). Таким образом, 50 пациентов приняли участие в исследовании в качестве контрольной группы, согласно одобрению Независимого комитета по этике, протокол № 9 от «12» октября 2017 г.

Исследуемая группа (54 пациента с сепсисом с уровнем антитромбина «менее 60%» вводили антитромбин) набиралась проспективно с 01.2016 г. по 12.2018 г. 4 пациента этой группы встретили критерии исключения и 10 пациентов критерии не включения. Таким образом, исследуемая группа составила 40 пациентов, отвечающих требованиям настоящего исследования. Схема исследования показана на рисунке.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по гендерному и возрастному признакам, по активности антитромбина, а также наличию в анамнезе заболеваний: нарушение ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек (табл. 1).

Таким образом, проведенное сравнение, позволяет считать выделенные группы сравнимыми, а результаты проведенного исследования корректными.

Критерии включения:

1. Установленный сепсис хирургического и нехирургического профиля с выявленным источником инфекции.
2. Время от момента установки диагноза «Сепсис» до включения в исследование — не более 48 часов.
3. Возраст 18–75 лет.
4. Активность антитромбина $\leq 61\%$.
5. Отсутствие хронических воспалительных заболеваний в анамнезе.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах.

Table 1. Characterization of patients in groups.

| Parameters | Values of parameters in groups | | P |
|--|--------------------------------|-------------------|------|
| | Control | Study | |
| Number of patients, <i>n</i> | 50 | 40 | |
| Men/women, <i>n</i> (%) | 33/17 (66/34) | 23/17 (57.5/42.5) | 0.9 |
| Age of patients, years mean \pm SD | 49 \pm 15 | 51 \pm 15 | 0.8 |
| AT activity % [IQR] | 51 [38–60.8] | 44 [32–60.9] | 0.7 |
| Arrhythmias, <i>n</i> (%) | 12 (23) | 7 (17.5) | 0.62 |
| IHD, <i>n</i> (%) | 8 (12) | 4 (10) | 0.6 |
| CI, <i>n</i> (%) | 10 (20) | 6 (15) | 0.77 |
| CKD (w/o reference to a stage), <i>n</i> (%) | 3 (1.5) | 1 (2.5) | 0.43 |

Примечание. Для табл. 1, 2: parameters — параметры; values of ... in groups — значения в группах; men/women — мужчин/женщин; age, years, mean — возраст, лет, среднее; activity [IQR] — активность [МКИ]; arrhythmias — аритмии; IHD — ИБС; CI — СН; CKD (w/o reference to a stage) — ХБП (без указания стадии).

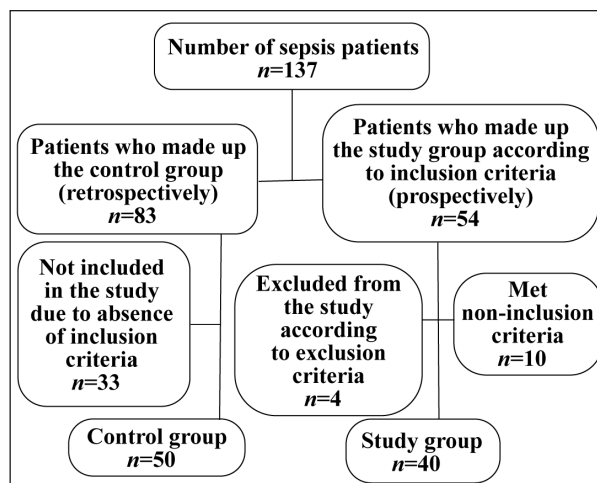


Схема исследования.

Study design.

Примечание. Для рис. 1, табл. 1: Number of...patients — число пациентов; the control/study group — контрольная/исследуемая группа. ... sepsis ... — с сепсисом; ... who made up ... — составившие; retrospectively/prospectively — ретроспективно/проспективно; according to inclusion criteria — в соответствии с критериям включения; not included in the study due to absence of inclusion criteria — не вошли в исследование по причине отсутствия критериев включения; excluded from the study according to exclusion criteria — исключены из исследования в соответствии с критериями исключения; met non-inclusion criteria — встретили критерии невключения.

formed retrospectively based on the analysis of case records of 83 sepsis patients who were treated in Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution, M. F. Vladimirsky Moscoe Region Clinical and Research Institute («MONIKI»), and Golitsino Federal State Major Clinical Military Hospital, during the period of 11.2017 to 04.2019. 33 patients of that group did not meet the criteria of inclusion into the second stage of the study (antithrombin activity >61%). So, 50 patients were included in the study as the control group, as endorsed by the Independent Ethics Committee, Minutes No. 9 dated 12 October 2017.

The study group (54 sepsis patients having antithrombin activity level 'less than 60%', to whom antithrombin was administered) was selected prospectively from 01.2016 to 12.2018. In 4 patients of that group, exclusion criteria were found, and in 10 patients — non-inclusion criteria. Thus, the study group consisted of 40 pa-

Критерии не включения:

1. Наличие онкологических заболеваний.
2. Наличие ВИЧ-инфекции.
3. Беременность.

Критерии исключения:

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

Диагностику и терапию сепсиса проводили в соответствии с рекомендациями SEPSIS III [22]. Стартовая антибактериальная терапия включала препараты широкого спектра действия; после верификации патогена и установления чувствительности, при необходимости, проводили коррекцию назначений. Инфузионную терапию также проводили в соответствии с рекомендациями SEPSIS III [22].

Стратегия и тактика интенсивной терапии была одинакова для всех пациентов. Суточный мониторинг проводился в соответствии с требованиями «Гарвардского стандарта» [23].

Единственным отличием исследуемой группы явилась коррекция уровня антитромбина путем в/в введения препарата АНТИТРОМБИН III человеческий «BAXTER, AG» США. Принимая во внимание результаты проведенного ранее исследования [24], пациентам, у которых уровень антитромбина на 5-е сутки составлял менее 61% активности, проводили заместительную терапию АТ до достижения целевого уровня «более 61% активности». Данный уровень АТ поддерживали все время пребывания пациента в ОРИТ, путем, при необходимости, проведения повторных трансфузий.

Дозу и частоту введения всегда устанавливали на основании клинической эффективности и результатов лабораторных исследований в каждом конкретном случае, индивидуально.

Начальную дозу рассчитывали согласно инструкции по применению препарата:

$$Dd = Mt \times ((Lt - Li) / 2)$$

Где, Lt — целевой уровень активности АТ (%); Li — исходный уровень активности АТ (%); Mt — масса тела (кг); Dd — необходимая доза препарата (МЕ).

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

Конечные точки исследования. Первичная конечная точка — композитный исход и 28 дневная летальность, вторичная композитный исход и 180 дневная летальность.

Неблагоприятными клиническими событиями (осложнениями) считали:

- ОРДС в соответствии с Берлинским определением [25].
- ОСН (острая сердечная недостаточность). Диагноз ОСН ставили на основании стойкого снижения среднего АД ниже 65 мм рт. ст., с исключением других возможных причин артериальной гипотензии и потребность в инотропной поддержке в виде постоянной инфузии вазопрессоров с подсчетом общей дозы Vasopressor Score (вазопрессорный индекс) [добутамин \times 1] + [норадреналин \times 100] [26].
- ОПН в соответствии с критериями KDIGO, 2012 г. [27];

ОНСЦО — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые и церебральные осложнения:

tients meeting the study requirements. The study design is presented on fig. 1.

The study and control groups were comparable as regards gender and age, antithrombin activity, and past history of: cardiac rhythm disorders, ischemic heart disease, cardiac insufficiency, and chronic kidney disease (table 1).

Thus, the comparison between groups revealed no differences in parameters shown (table 1).

Inclusion criteria

1. established 'sepsis' of surgical and non-surgical profile with an identified source of infection,
2. time from 'sepsis' establishment to inclusion into the study is no longer than 48 hours,
3. Age of 18 to 75 years,
4. Antithrombin activity \leq 61%,
5. Absence of past history of chronic inflammatory diseases.

Non-inclusion criteria

1. Presence of oncological diseases,
2. Presence of HIV infection,
3. Pregnancy.

Exclusion criteria

1. Severe surgical complications related to operative intervention (massive hemorrhage, hemorrhagic shock).

Sepsis diagnosis and therapy followed SEPSIS III guidelines [22]. The starting antibacterial therapy included drugs of a wide range of action; after pathogen verification and establishment of sensitivity, if necessary, the prescribed therapy was adjusted. The infusion therapy was also carried out pursuant to SEPSIS III guidelines [22].

The intensive care strategy and tactics was the same for all patients. Daily monitoring was carried out in compliance with the Harvard Standard requirements [23].

The only difference of the study group consisted in antithrombin correction by intravenous administration of the drug ANTITHROMBIN III human (BAXTER, USA). Taking into account the results of earlier study [24], patients whose antithrombin on day 5 was less than 61% of activity, received supplementation AT therapy until the target value of 'over 61% of activity' was reached. The said level of AT activity was maintained during the whole period of patient's stay in ICU, as necessary, by repeated transfusions.

The dose and regularity of administration was always set based on clinical efficacy and laboratory findings individually in each particular case.

The starting dose was calculated according to product's instructions for use:

$$Dd = Mt \times ((Lt - Li) / 2)$$

where Lt is the target AT activity (%); Li is the initial AT activity (%); Mt is the body weight (kg); Dd is the required dose of the drug (IU).

Homeostasis was examined using analyzer ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, USA).

Endpoints of the study. The primary endpoint of the study was the composite outcome: the prevalence of cardiovascular complications on day 28 from treatment commencement. The secondary endpoints were the incidence of adverse events as of day 28 from treatment commencement and 180 day mortality.

The following was considered an adverse clinical event (complication):

- ARDS according to the Berlin definition [25].

- Событие острого инфаркта миокарда [28].
- Хроническая сердечная недостаточность впервые появившиеся, внутрибольничные, признаки или симптомы стенокардии (одышка или усталость, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, увеличение «легочного давления», легочные хрипы при аускультации, кардиомегалия).
 - НОС (нефатальная остановка сердца) — отсутствие сердечного ритма или наличие хаотического ритма, требующего любого компонента базовой или расширенной поддержки сердечной деятельности [29].
 - ВВА (впервые выявленное или вновь возникшее нарушение ритма сердца): ЭКГ свидетельствует о трепетании, фибрилляции предсердий или блокаде атриовентрикулярной проводимости второй или третьей степени.
 - Инсульт, который согласно ACS-NSQIP определяется как эмболическое, тромботическое или геморрагическое церебральное заболевание (осложнение) с устойчивой остаточной двигательной, сенсорной или когнитивной дисфункцией [30].
 - ОПЧН — диагностика дисфункции печени согласно руководящим принципам SEPSIS III, основана на увеличении концентрации билирубина в сыворотке > 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) и возникновении коагулопатии (MHO $> 1,5$) [22].
 - композитный исход лечения — рассчитывали как сумма выше перечисленных осложнений [31].

Данные собирали по двум фиксированным точкам, определенным в исследовании: 28 суток лечения в ОРИТ и 180 от начала лечения.

Статистический анализ. Данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали с помощью программ статистического анализа Statistica 10 (Stat Soft, Inc. 2011) и MedCalc 12.5.0. (MedCalc Software, США) [32].

Все переменные, полученные в ходе исследования, подвергли стандартизации и исследованию на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка [33].

Переменные, получившие нормальное распределение — представили как средние арифметические величины (M) со средним квадратичным отклонением (s). Для определения статистической значимости отличий нормально распределённых переменных, применяли парный t -критерий Стьюдента.

Переменные, не получившие нормального распределения, представили в работе медианой и межквартильным интервалом (Me [25; 75]), доверительным интервалом считали значение в 95% (ДИ 95%). Определение значимости отличий оценивали, используя следующие непараметрические критерии: U -критерий Манна–Уитни — для независимых групп. Для сравнения частот качественных переменных — хи-квадрат и двусторонний точный критерий Фишера, определение отношения шансов.

Статистическую значимость различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Использование антитромбина не повысило шансов на благоприятный исход при сепсисе OR 1,20 [95% CI 0,49–2,94] при $p=0,84$; и не влияло

Acute heart failure (AHF). AHF was diagnosed based on persistent decrease of mean ABP beneath 65 mm Hg with the exception of other possible reasons for arterial hypotension and requirement for inotropic support in the form of continuous infusion of vasopressors with estimation of the total dose (Vasopressor Score) [Dobutaminum $\times 1$] + [Noradrenaline $\times 100$] [26].

ARF according to KDIGO, 2012 [27];
MACCE — major adverse cardiac and cerebral events:

- Acute myocardial infarction [28].
- Chronic cardiac failure, occurred for the first time nosocomial signs or symptoms of angina pectoris (dyspnea or fatigue, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, increased ‘pulmonary pressure’, auscultated pulmonary rale, cardiomegaly).
 - NCA (non-fatal cardiac arrest) — absence of hearth rhythm or presence of a chaotic rhythm, which requires any component of basic or extended cardiopulmonary resuscitation [29].
 - FDA (first detected or first occurred arrhythmia): ECG signs of flutter, atrial fibrillation, or atrioventricular block of the second or third degree.
 - Stroke, which, according to ACS-NSQIP, is defined as an embolic, thrombus, or hemorrhagic cerebral disease (complication) with persistent residual motor, sensory, or cognitive dysfunction [30].
 - ALF — liver dysfunction according to SEPSIS III guidelines, (increased serum bilirubin > 2 mg/dl (34.2 μ mol/l) and occurrence of coagulopathy (IHR > 1.5)) [22].
 - Composite outcome of treatment — was calculated as a sum of the above complications [31].

Data were acquired at two timepoints determined in the study: day 28 in ICU and day 180 from the treatment commencement.

Statistical analysis. Data obtained in the course of the study were processed using software for statistical analysis: Statistica 10 (Stat Soft, Inc. 2011) and MedCalc 12.5.0. (MedCalc Software, USA) [32].

All variables received in the course of the study were subjected to standardization and analysis for normality of distribution using the Shapiro–Wilk test [33].

Variables featuring normal distribution were presented as arithmetic means (M) and root-mean-square deviation values. To determine the significance of differences of normally distributed variable, paired Student t -test was used.

Variables that did not follow normal distribution were presented as a median and interquartile interval (Me [25; 75]), the confidence interval was regarded equal to 95% (CI 95%). Significance of differences was assessed with the help of the following non-parametric criteria: Mann–Whitney U -test for independent groups; frequencies of qualitative variables were compared using two-tailed Fisher’s exact test and odds ratio.

Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Antithrombin usage did not rise the chances for favorable outcome during sepsis: OR 1.20 [95% CI 0.49–2.94] at $P=0.84$; neither did it affected the composite outcome of treatment in the study group. Mann–Whitney U -test did not show statistically significant difference in the composite out-

Таблица 2. Частота развития неблагоприятных событий и 28 дневная летальность.**Table 2. Prevalence of adverse events and 28 day mortality.**

| Parameters | Values of parameters in groups | | P |
|---|--------------------------------|---------------|------|
| | Control, n=50 | Study, n=40 | |
| Hospital (28-day) mortality, n (%) | 17 (34) | 12 (30) | 0.69 |
| NCA, n (%) | 3 (6) | 2 (5) | 0.84 |
| FDA, n (%) | 25 (50) | 18 (45) | 0.47 |
| Angina pectoris, n (%) | 5 (10) | 3 (7.5) | 0.41 |
| AHF, n (%) | 35 (70) | 22 (55) | 0.16 |
| Myocardial infarction, n (%) | 2 (4) | 1 (2.5) | 0.39 |
| ACVE, n (%) | 3 (6) | 2 (5) | 0.84 |
| ARDS, n (%) | 30 (60) | 22(55) | 0.47 |
| Stage III ARF, n (%) | 14 (28) | 4 (10) | 0.04 |
| ALF, n (%) | 14(36) | 12(30) | 0.21 |
| MACCE + ARDS + ARF + ALF, score per 1 patient | 148 (2.96) | 98 (2.45) | 0.22 |
| Me [interquartile interval] | 3.0 [1.0–5.0] | 2.0 [1.0–4.0] | |

Note. For the meanings of abbreviations refer to material and methods.

Примечание. Hospital (-day) mortality — госпитальная (-дневная) летальность; NCA — НОС; FDA — ВВА; angina pectoris — стенокардия; AHF — ОСН; myocardial infarction — инфаркт миокарда; ACVE — ОНМК; ARDS — ОРДС; stage III ARF — ОПН III стадии; ALF — ОпчН; MACCE — ОНСЦО; score per 1 patient — баллы из расчета на 1 пациента; Me [interquartile interval] — Me [межквартильный интервал]. Расшифровка аббревиатур — в материалах и методах.

на композитный исход лечения в исследуемой группе. *U*-критерий Манна–Уитни не показал статистически значимой разницы по композитному исходу между исследуемой и контрольной группами 2,0 [1,0–4,0] и 3,0 [1,0–5,0], $p=0,22$.

Применение заместительной терапии антитромбином не снизило риски развития и других неблагоприятных событий у пациентов на 28-е сутки лечения (табл. 2): ОНМК: OR 1,21 [95% CI 0,19–7,63] при $p=0,84$, ОРДС: OR 1,23 [95% CI 0,53–2,85] при $p=0,63$, ОпчН: OR 0,91 [95% CI 0,36–2,27] при $p=0,84$, а также на риск развития впервые выявленной аритмии OR 1,22 [95% CI 0,53–2,81] при $p=0,64$, эпизодов ишемии миокарда OR 1,37 [95% CI 0,32–6,12] при $p=0,68$; острой сердечной недостаточности OR 1,91 [95% CI 0,80–4,55] при $p=0,14$; инфаркта миокарда OR 1,63 [95% CI 0,14–18,6] при $p=0,69$ и «нефатальной остановки сердца» OR 1,21 [95% CI 0,19–7,63] при $p=0,84$.

Однако в исследуемой группе отмечено значимое снижение риска развития ОПН III ст. OR 0,29 [95% CI 0,09–0,95] при $p=0,04$.

Через полгода после выписки из стационара, выявленные тенденции не изменились (табл. 2).

180-ти дневная летальность составила в исследуемой группе 47,5%, в контрольной — 52% ($p=0,83$), таким образом, использование АТ не повышает шансы на благоприятный исход при сепсисе: OR 1,20 [95% CI 0,52–2,75] при $p=0,67$.

Количество пациентов, продолжающих лечение по поводу ОПН 3 ст. через полгода после выписки из стационара составило 15% в исследуемой и 36% контрольной групп ($p=0,03$), таким образом, терапия АТ предупреждает риск развития хронической ПН с OR 2,92 [95% CI 1,02–8,31] при $p=0,045$.

В результате проведенного исследования было установлено, что коррекция недостаточ-

come between the study group and control group: 2.0 [1.0–4.0] and 3.0 [1.0–5.0], respectively, $P=0.22$.

The antithrombin supplementation therapy did not lower the risk of development of adverse events in patients on therapy day 28 (table 2): ACVE: OR — 1.21 [95% CI 0.19 — 7.63] at $P=0.84$; ARDS: OR — 1.23 [95% CI 0.53 — 2.85] at $P=0.63$; ALF: OR — 0.91 [95% CI 0.36 — 2.27] at $P=0.84$, or risk of development of first diagnosed arrhythmia: OR — 1.22 [95% CI 0.53–2.81] at $P=0.64$; myocardial ischemia episodes: OR — 1.37 [95% CI 0.32–6.12] at $P=0.68$; acute heart failure: OR — 1.91 [95% CI 0.80–4.55] at $P=0.14$; myocardial infarction: OR — 1.63 [95% CI 0.14–18.6] at $P=0.69$; and 'non-fatal cardiac arrest': OR — 1.21 [95% CI 0.19–7.63] at $P=0.84$.

However, significant decrease of the risk of development of degree III ARF III was found in the study group: OR — 0.29 [95% CI 0.09–0.95] at $P=0.04$.

Half a year after discharge from the hospital, the revealed trends were not changed.

The 180-day mortality was equal in the study group to 47.5% and in the control group — 52% ($P=0.83$). The results demonstrates that the AT does not rise the chances of favorable outcome during sepsis(OR 1.20 (95% CI 0.52–2.75), $P=0.67$).

The number of patients who continued treatment for stage III ARF half a year after discharge from hospital amounted to 15% in the study and 36% in the control groups ($P=0.03$); hence, AT therapy prevented the risk of developing chronic renal insufficiency (OR = 2.92 (95% CI 1.02–8.31), $P=0.045$).

Thereby, antithrombin deficiency correction is associated with reduced risk of developing renal insufficiency both on therapy day 28 and on day 180 after discharge from the hospital.

Similar results were obtained earlier by Inthorn D et al. [16]. The authors selected 40 pa-

ности антитромбина ассоциирована со сниженным риском развития почечной недостаточности, как на 28 сутки лечения, так и на 180 сутки после выписки из стационара.

Сходные результаты были получены ранее Inthorn D et al. (1997). Авторы отобрали 40 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [16]. Двадцать пациентов составили контрольную группу и двадцать исследуемую, в последней непрерывно в течении двух недель проводили терапию препаратами АТ до достижения целевой концентрации АТ в плазме >120%. Утверждалось, что «долгосрочная терапия АТ может снизить частоту развития почечной недостаточности у пациентов с тяжелым сепсисом», а также риск развития дисфункции лёгких и предотвратить развитие септической печеночной недостаточности. Конечно, к результатам этой работы следует отнестись критически: вызывает сомнение целесообразность подобной гиперкоррекции уровня антитромбина, да и малочисленность сравниваемых групп заставляет сомневаться в представленных выводах. Тем не менее, и совсем обойти вниманием приведенное исследование, по-видимому, было бы неправильно.

Имеются и некоторые экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности АТ в плане профилактики и лечения ОПП. Так в начале 2000-х годов проводились работы, которые показали, что терапия препаратами АТ, применяемая в модели экспериментального сепсиса у приматов, способствует уменьшению легочной и почечной недостаточности. Авторы объясняли обнаруженный феномен тем обстоятельством, что АТ ингибирует отложение фибрина, уменьшает воспаление и синдром полиорганной дисфункции [34]. В 2004 году была опубликована работа, в которой авторы показали, на примере кроликов с нефритом Мазуги, что плазма, обогащенная АТ, вводимая в почечную артерию, ингибирует образование протромбиназы и участвует в фибринолизе [35].

В качестве возможного объяснения результатов, полученных в ходе проведения настоящего исследования, можно предположить, что восстановление уровня активности антитромбина прерывает патологический процесс, звеньями которого являются: системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гемодинамические изменения, а также нарушение почечной микроциркуляции, способствующие повреждению нефронов, локализованному застою крови в микроциркуляторном русле почек, высвобождению воспалительных цитокинов и активации системы коагуляции [36, 37]. Восстановление активности антитромбина, по всей видимости, повлияло на процесс,

tients with sepsis and septic shock. Twenty patients comprised the control group and twenty were included in the study group; the latter received AT therapy continuously for two weeks until the target plasma AT >120% was reached. It was emphasized that «a long-term AT therapy may reduce the incidence of renal insufficiency in severe sepsis patients» as well as the risk of pulmonary dysfunction and prevent development of septic liver failure.

There are experimental data that demonstrate AT efficacy in terms of prophylaxis and treatment of acute renal injury. Early in the 2000s, investigations were performed to show that a therapy with AT drugs employed using the model of experimental sepsis in primates resulted in lessening of pulmonary and renal insufficiency. The authors suggested that AT inhibited deposition of fibrin, decreased inflammation and multiple organ dysfunction syndrome [34]. In another study, using a rabbit model of Masugi nephritis the AT-enriched plasma administered into the renal artery inhibited production of prothrombinase and participated in fibrinolysis [35].

Discussing the results, we hypothesize that increasing the antithrombin activity level interrupts the pathological process that includes systemic inflammation, endothelial dysfunction, hemodynamic changes, as well as renal microcirculation alteration that promotes injury of nephrons, localized blood congestion in the renal microcirculatory pathway, release of inflammatory cytokines, and coagulation system activation [36, 37]. Restoration of antithrombin activity affected the process that initiated cell apoptosis in different tissues associated with the multiple organ dysfunction [38–40].

In our study, the antithrombin therapy did not reduce mortality presumably due to lowtherapeutic effect or insufficient numbers of patients in a study cohort. In any case, however, our data confirm the findings of earlier studies that have demonstrated no influence of AT therapy on survival of sepsis patients [13–15]. Multi-center randomized controlled clinical study is needed to clarify whether the supplementation antithrombin therapy would be therapeutically effective in sepsis patients.

Conclusion

Therapy for antithrombin deficiency by exogenously administrated drug prevents development of stage II acute renal failure in patients with sepsis.

инициировавший феномен клеточного апоптоза, приводящий впоследствии к ОПН и органной дисфункции [38–40].

В нашем исследовании терапия антитромбином не приводила к снижению летальности, что может быть следствием отсутствия тера-

пептического эффекта, как такового, но может быть и следствием недостаточной выборки. В любом случае, наши данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований, также продемонстрировавших отсутствие влияние терапии АГ на выживаемость пациентов при сепсисе [13–15].

Многообещающие результаты в профилактике и терапии ОПП внушают осторожный оптимизм. Представляется, что только многоцентро-

вое РКИ сможет дать ответ на вопрос, целесообразно ли проводить заместительную терапию недостаточности антитромбина при сепсисе.

Заключение

Терапия недостаточности антитромбина экзогенным введением препарата при сепсисе предупреждает развитие острой почечной недостаточности III стадии.

Литература

1. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W. 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; 15 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
2. Marchioni A., Fantini R., Antenora F., Clini E., Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (12): 1341–1349. DOI: 10.1111/eci.12547
3. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; Aug 29. 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
4. Cohen J., Vincent J-L., Adhikari N.K.J., Machado F.R., Angus D.C., Calandra T. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 581–614. DOI: 10.1016/S1473-3099 (15)70112-X
5. Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., François B., Martin-Loeches I., Lipman J., Reinhart K., Antonelli M., Pickkers P., Njimi H., Jimenez E., Sakr Y. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 380–386. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14)70061-X
6. Hayakawa M., Kudo D., Saito S., Uchino S. Antithrombin supplementation and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Shock*. 2016; 46 (6): 623–631. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000727
7. Hunt B.J. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014; 370 (9): 847–859. DOI: 10.1056/NEJMra1208626
8. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2016; 4: 23. DOI: 10.1186/s40560-016-0149-0
9. Opal S.M., Kessler C.M., Roemisch J., Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*. 2002; 30 (5): 325–331. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00024
10. Aibiki M., Fukuoka N., Umakoshi K., Ohtsubo S., Kikuchi S. Serum albumin levels anticipate antithrombin III activities before and after antithrombin III agent in critical patients with disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2007; 27 (2): 139–144. DOI: 10.1097/01.shk.0000239762.90335.68
11. Sié P., Letrenne E., Caranobe C., Genestal M., Cathala B., Boneu B. Factor II related antigen and antithrombin III levels as inDICators of liver failure in consumption coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1982; 218–220. PMID: 6810490
12. Levi M., van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34 (5): 459–468. DOI: 10.1055/s-0028-1092876
13. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo E., Ravizza A., Arlati S., Casella G., Carugo D., Palareti G., Legnani C., Ridolfi L., Rossi R., D'Angelo A., Crippa L., Giudici D., Gallioli G., Wolfler A., Calori G. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (4): 336–342. PMID: 9609411, DOI: 10.1007/s001340050576
14. Eisele B., Lamy M., Thijs L.G., Keinecke H.O., Schuster H.P., Matthias F.R., Fourrier E., Heinrichs H., Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (7): 663–672. PMID: 9722035, DOI: 10.1007/s001340050642
15. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E., Weinstabl C., Kettner S.C. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care*. 2006; 6 (10): 160.
16. Inthorn D., Hoffmann J.N., Hartl W.H., Muhlbaier D., Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock*. 1997; 8 (5): 328–334. PMID: 9361342, DOI: 10.1097/00024382-199711000-00003
17. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Ostermann H. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (1): 90–97. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x
18. 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

References

1. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W. 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; 15 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
2. Marchioni A., Fantini R., Antenora F., Clini E., Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (12): 1341–1349. DOI: 10.1111/eci.12547
3. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; Aug 29. 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
4. Cohen J., Vincent J-L., Adhikari N.K.J., Machado F.R., Angus D.C., Calandra T. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 581–614. DOI: 10.1016/S1473-3099 (15)70112-X
5. Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., François B., Martin-Loeches I., Lipman J., Reinhart K., Antonelli M., Pickkers P., Njimi H., Jimenez E., Sakr Y. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 380–386. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14)70061-X
6. Hayakawa M., Kudo D., Saito S., Uchino S. Antithrombin supplementation and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Shock*. 2016; 46 (6): 623–631. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000727
7. Hunt B.J. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014; 370 (9): 847–859. DOI: 10.1056/NEJMra1208626
8. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2016; 4: 23. DOI: 10.1186/s40560-016-0149-0
9. Opal S.M., Kessler C.M., Roemisch J., Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*. 2002; 30 (5): 325–331. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00024
10. Aibiki M., Fukuoka N., Umakoshi K., Ohtsubo S., Kikuchi S. Serum albumin levels anticipate antithrombin III activities before and after antithrombin III agent in critical patients with disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2007; 27 (2): 139–144. DOI: 10.1097/01.shk.0000239762.90335.68
11. Sié P., Letrenne E., Caranobe C., Genestal M., Cathala B., Boneu B. Factor II related antigen and antithrombin III levels as inDICators of liver failure in consumption coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1982; 218–220. PMID: 6810490
12. Levi M., van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34 (5): 459–468. DOI: 10.1055/s-0028-1092876
13. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo E., Ravizza A., Arlati S., Casella G., Carugo D., Palareti G., Legnani C., Ridolfi L., Rossi R., D'Angelo A., Crippa L., Giudici D., Gallioli G., Wolfler A., Calori G. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (4): 336–342. PMID: 9609411, DOI: 10.1007/s001340050576
14. Eisele B., Lamy M., Thijs L.G., Keinecke H.O., Schuster H.P., Matthias F.R., Fourrier E., Heinrichs H., Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (7): 663–672. PMID: 9722035, DOI: 10.1007/s001340050642
15. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E., Weinstabl C., Kettner S.C. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care*. 2006; 6 (10): 160.
16. Inthorn D., Hoffmann J.N., Hartl W.H., Muhlbaier D., Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock*. 1997; 8 (5): 328–334. PMID: 9361342, DOI: 10.1097/00024382-199711000-00003
17. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Ostermann H. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (1): 90–97. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x
18. 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 E, Juers M., Bone R.C., Opal S.M.; *KyberSept Trial Study Group*. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 1869–1878. PMID: 11597289, DOI: 10.1001/jama.286.15.1869
19. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., Ono K. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (6): 874–883. DOI: 10.1177/1076029618757346
 20. Gando S., Saitoh D., Ishikura H., Ueyama M., Otomo Y., Oda S., Kushimoto S., Tanjoh K., Mayumi T., Ikeda T., Iba T., Eguchi Y., Okamoto K., Ogura H., Koseki K., Sakamoto Y., Takayama Y., Shirai K., Takasu O., Inoue Y., Mashiko K., Tsubota T., Endo S.; *Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT)*. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013; 17 (6): 297. PMID: 24342495. PMCID: PMC4057033, DOI: 10.1186/cc13163
 21. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost*. 2015; 114 (3): 537–545. PMID: 25948492, DOI: 10.1160/TH15-01-0053
 22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kar-nad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*. 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
 23. Craft T. *Key Questions in Anaesthesia*. Bios Scientific 1993. Lincoln. United Kingdom. ISBN: 187274852X
 24. Редкин И.В., Лопанин А.Ф., Скрипкин Ю.В., Самойлов В.В., Лихванцев В.В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (3) 41–46.
 25. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526–2533. PMID: 22797452, DOI: 10.1001/jama.2012.5669
 26. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Овезов А.М., Лихванцев В.В. Периоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 6–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
 27. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group*. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–1380. PMID: 23499048, DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349
 28. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; *Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction*, Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Jaffe A.S., Katus H.A., Apple F.S., Lindahl B., Morrow D.A., Chaitman B.A., Clemmensen P.M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J.J., Bonow R.O., Pinto F., Gibbons R.J., Fox K.A., Atar D., Newby L.K., Galvani M., Hamm C.W., Uretsky B.F., Steg P.G., Wijns W., Bassand J.P., Menasché P., Ravkilde J., Ohman E.M., Antman E.M., Wallentin L.C., Armstrong P.W., Simoons M.L., Januzzi J.L., Niemenen M.S., Gheorghide M., Filippatos G., Luepker R.V., Fortmann S.P., Rosamond W.D., Levy D., Wood D., Smith S.C., Hu D., Lopez-Sendon J.L., Robertson R.M., Weaver D., Tendera M., Bove A.A., Parkhomenko A.N., Vasilieva E.J., Mendis S.; *ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)* Third universal definition of myocardial infarction *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2551–2567. PMID: 22922414, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184
 29. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Филипповская Ж.С., Жгулев Д.А. Стандартизация осложнений и исходов оперативного лечения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (4): 53–66.
 30. National Surgical Quality Improvement Program. Chicago, IL: American College of Surgeons. Accessed 23 June 2014.2014; <http://acsnsqip.org>.
 31. Sabaté S., Mases A., Guilera N., Canet J., Castillo J., Orrego C., Sabaté A., Fita G., Parramón F., Paniagua P., Rodríguez A., Sabaté M.; *ANES-CARDIOCAT Group*. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2011; 107: 879–890. PMID: 21890661. DOI: 10.1093/bja/aer268
 32. Neely J.G., Karni R.J., Engel S.H., Fraley P.L., Nussenbaum B., Paniello R.C. Practical guides to understanding sample size and minimal clinically important difference (MCID). *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007; 136 (1): 14–18. PMID: 17210326, DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.001
 - H., Schindel E, Juers M., Bone R.C., Opal S.M.; *KyberSept Trial Study Group*. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 1869–1878. PMID: 11597289, DOI: 10.1001/jama.286.15.1869
 19. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., Ono K. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (6): 874–883. DOI: 10.1177/1076029618757346
 20. Gando S., Saitoh D., Ishikura H., Ueyama M., Otomo Y., Oda S., Kushimoto S., Tanjoh K., Mayumi T., Ikeda T., Iba T., Eguchi Y., Okamoto K., Ogura H., Koseki K., Sakamoto Y., Takayama Y., Shirai K., Takasu O., Inoue Y., Mashiko K., Tsubota T., Endo S.; *Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT)*. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013; 17 (6): 297. PMID: 24342495. PMCID: PMC4057033, DOI: 10.1186/cc13163
 21. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost*. 2015; 114 (3): 537–545. PMID: 25948492, DOI: 10.1160/TH15-01-0053
 22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kar-nad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*. 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
 23. Craft T. *Key Questions in Anaesthesia*. Bios Scientific 1993. Lincoln. United Kingdom. ISBN: 187274852X
 24. Redkin I.V., Lopanin A.F., Skripkin Yu.V., Samojlov V.V., Lihvancev V.V. Determination of the antithrombin level allows predicting the clinical outcomes of sepsis. *Vest. Anestesiol. Reanimatol*. 2018; 15 (3) 41–46. [In Russ.]
 25. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526–2533. PMID: 22797452, DOI: 10.1001/jama.2012.5669
 26. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Овезов А.М., Лихванцев В.В. Периоперационные предикторы Unfavorable Outcome of Vascular Surgery. *Obschaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 6–12. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
 27. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group*. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–1380. PMID: 23499048, DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349
 28. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; *Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction*, Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Jaffe A.S., Katus H.A., Apple F.S., Lindahl B., Morrow D.A., Chaitman B.A., Clemmensen P.M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J.J., Bonow R.O., Pinto F., Gibbons R.J., Fox K.A., Atar D., Newby L.K., Galvani M., Hamm C.W., Uretsky B.F., Steg P.G., Wijns W., Bassand J.P., Menasché P., Ravkilde J., Ohman E.M., Antman E.M., Wallentin L.C., Armstrong P.W., Simoons M.L., Januzzi J.L., Niemenen M.S., Gheorghide M., Filippatos G., Luepker R.V., Fortmann S.P., Rosamond W.D., Levy D., Wood D., Smith S.C., Hu D., Lopez-Sendon J.L., Robertson R.M., Weaver D., Tendera M., Bove A.A., Parkhomenko A.N., Vasilieva E.J., Mendis S.; *ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)* Third universal definition of myocardial infarction *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2551–2567. PMID: 22922414, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184
 29. Lihvancev V.V., Skripkin Yu.V., Filippovskaya Zh.S., Zhgulev D.A. Standardization of complications and outcomes of surgical treatment. *Vest. Anestesiol. Reanimatol*. 2015; 12 (4): 53–66. [In Russ.]
 30. National Surgical Quality Improvement Program. Chicago, IL: American College of Surgeons. Accessed 23 June 2014.2014; <http://acsnsqip.org>.
 31. Sabaté S., Mases A., Guilera N., Canet J., Castillo J., Orrego C., Sabaté A., Fita G., Parramón F., Paniagua P., Rodríguez A., Sabaté M.; *ANES-CARDIOCAT Group*. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2011; 107: 879–890. PMID: 21890661. DOI: 10.1093/bja/aer268
 32. Neely J.G., Karni R.J., Engel S.H., Fraley P.L., Nussenbaum B., Paniello R.C. Practical guides to understanding sample size and minimal clinically important difference (MCID). *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007; 136 (1): 14–18. PMID: 17210326, DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.001

33. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие для студентов вузов. Москва: Высш. образование, 2007. 478 ст.
34. Welty-Wolf K.E., Carraway M.S., Miller D.L., Ortel T.L., Ezban M., Ghio A.J., Idell S.; Piantadosi C.A. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10,1): 1988–1996. PMID: 11734456
35. Sokratov N.V. Effect of antithrombin III on local hemostasis in the kidneys during experimental nephritis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004; 138: 185–188. DOI: 10.1023/B: BEBM.0000048384.85774.c8
36. Ergin B., Kapucu A., Demirci-Tansel C., Ince C. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 30 (2): 169–177. PMID: 24848133, DOI: 10.1093/ndt/gfu105
37. Godin M., Murray P., Mehta R.L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 12–22. PMID: 25795496, PMID: PMC5617729, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
38. Alobaidi R., Basu R.K., Goldstein S.L., Bagshaw S.M. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2015; 35 (1): 2–11. PMID: 25795495, PMID: PMC4507081, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
39. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Hendryx S., Caron C., Rime A., Marey A. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992. 101: 816–823. PMID: 1531791, DOI: 10.1378/chest.101.3.816.
40. Hack C.E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit. Care Med.* Sep 2000; 9 (28): 25–30. PMID: 11007193, DOI: 10.1097/00003246-200009001-00006
33. Gmurman V.E. Theory and mathematical statistics: studies. manual for University students. Moscow: Moscow. education, 2007. 478 [In Russ.].
34. Welty-Wolf K.E., Carraway M.S., Miller D.L., Ortel T.L., Ezban M., Ghio A.J., Idell S.; Piantadosi C.A. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10,1): 1988–1996. PMID: 11734456
35. Sokratov N.V. Effect of antithrombin III on local hemostasis in the kidneys during experimental nephritis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004; 138: 185–188. DOI: 10.1023/B: BEBM.0000048384.85774.c8
36. Ergin B., Kapucu A., Demirci-Tansel C., Ince C. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 30 (2): 169–177. PMID: 24848133, DOI: 10.1093/ndt/gfu105
37. Godin M., Murray P., Mehta R.L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 12–22. PMID: 25795496, PMID: PMC5617729, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
38. Alobaidi R., Basu R.K., Goldstein S.L., Bagshaw S.M. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2015; 35 (1): 2–11. PMID: 25795495, PMID: PMC4507081, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
39. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Hendryx S., Caron C., Rime A., Marey A. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992. 101: 816–823. PMID: 1531791, DOI: 10.1378/chest.101.3.816.
40. Hack C.E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit. Care Med.* Sep 2000; 9 (28): 25–30. PMID: 11007193, DOI: 10.1097/00003246-200009001-00006

Поступила 04.06.19

Received 04.06.19