

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данный обзор литературы посвящен актуальной проблеме медицины – синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Помимо общей этиологической, клинической и лабораторных характеристик, в статье обобщены современные подходы к диагностике и лечению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. С точки зрения патофизиологии охарактеризованы основные варианты течения синдрома.

Представлены рекомендации, касающиеся диагностики и лечения патологического процесса, разработанные субкомитетом по синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания научного и стандартизационного комитета международного общества тромбоза и гемостаза на основании трех руководств (Британского комитета по стандартам в гематологии, Японского общества тромбоза и гемостаза и Итальянского общества тромбоза и гемостаза). Помимо разработанной международным обществом тромбоза и гемостаза в 2001 году и актуальной до настоящего времени балльной системы диагностики явного, описана модифицированная система для диагностики скрытого, а также упрощенная балльная система Японского общества тромбоза и гемостаза для диагностики сепсис-ассоциированного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Приведены актуальные к настоящему моменту рекомендации по применению свежезамороженной плазмы, факторов свертывания, тромбоцитарной массы, антикоагулянтов, концентратов факторов противосвертывающей системы и препаратов с антифибринолитической активностью.

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, диагностика, лечение.

S. N. Kozarezov

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

This review of the literature is devoted to the actual problem of medicine – disseminated intravascular coagulation. In addition to the general etiological, clinical and laboratory characteristics, the article summarizes the current approaches to the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. From the point of view of pathophysiology, the main variants of the syndrome have been characterized.

Recommendations for diagnosis and treatment of the pathological process developed by the subcommittee for disseminated intravascular coagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Hemostasis based on three guidelines (British Committee for Standards in Haematology, the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis, and the Italian Society for Thrombosis and Hemostasis) are provided.

In addition to the International Society of Thrombosis and Hemostasis overt disseminated intravascular coagulation scoring system, modified non-overt disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria, and the simplified modification of Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis diagnostic criteria for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation are described.

The current recommendations for the use of fresh frozen plasma, coagulation factors, platelets, anticoagulants, anticoagulant factor concentrates, and antifibrinolytic treatment are given.

Key words: disseminated intravascular coagulation, diagnosis, treatment.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) представляет собой патологический процесс, для которого характерна системная активация системы гемостаза, ведущая к тромбообразованию в сосудах мелкого и среднего калибра с последующим развитием полиорганной недостаточности. ДВС-синдром не является самостоятельной нозологической единицей и всегда представляет собой осложнение каких-либо патологических процессов (таблица 1). Этот динамический патологический процесс дезорганизации системы гемостаза приводит к тяжелому и, порой, необратимому повреждению органов и тканей организма в результате аномальной активации системы гемостаза, системного тромбообразования с последующей блокадой микроциркуляторного русла, потребления тромбоцитов и факторов гемостаза, дисрегуляции фибринолиза и развития повышенной кровоточивости. При этом, несмотря на общность патогенеза, ДВС-синдром будет иметь характерные черты в зависимости от основного процесса, инициировавшего его развитие, что, несомненно, должно учитываться при его лечении [1].

Таблица 1. Клинические состояния, которые могут осложняться развитием ДВС-синдрома

- Сепсис/тяжелая инфекция (любой микроорганизм).
- Травма (политравма, жировая эмболия, нейротравма и др.).
- Злокачественные новообразования (солидные опухоли, миело – и лимфопролиферативные заболевания).
- Акушерская патология (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами).
- Деструкция органа (тяжелый панкреатит).
- Сосудистые аномалии (синдром Казабаха-Меррита, значительные по размеру сосудистые аневризмы).
- Тяжелые токсические или иммунологические реакции (трансфузионные реакции, укусы змей, прием наркотических препаратов, отторжение трансплантата).
- Тяжелая печеночная недостаточность.

С точки зрения патофизиологии выделяют четыре основных варианта ДВС-синдрома. В случае доминирования гиперфибринолиза кровотечение является основным клиническим проявлением ДВС-синдрома – «вариант кровотечения». Этот вариант часто наблюдается у пациентов с лейкемией и акушерской патологией. Если доминирующим нарушением в системе гемостаза является гиперкоагуляция, то на первое место в клинике выступает синдром полиорганной недостаточности, который часто наблюдается на фоне сепсиса. Его называют «вариант полиорганной недостаточности» (гиперкоагуляционный или гипофибринолитический). Для этого варианта характерно резкое увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа за счет действия цитокинов и липополисахарида. Когда у пациента одновременно отмечаются явления, как выраженной гиперкоагуляции, так и выраженного гиперфибринолиза, возникает «вариант массивного кровотечения», характерный для хирургических вмешательств и акушерской патологии. При умеренных явлениях гиперкоагуляции и гиперфибринолиза ДВС-синдром клинически себя практически не проявляет, но отмечаются лабораторные сдвиги – «асимптоматичный вариант или пре-ДВС-синдром». Диаг-

ностика и лечение различных вариантов ДВС-синдрома отличаются. ДВС-синдром ассоциированный с сепсисом, онкогематологической и акушерской патологией достаточно успешно лечится, чего нельзя сказать о ДВС-синдроме, возникшем на фоне солидных опухолей, который может не отвечать на стандартные методы терапии.

Диагностика ДВС-синдрома

Клинические проявления ДВС-синдрома зависят от нозологии, которая послужила причиной его развития. Однако можно выделить наиболее характерные для ДВС-синдрома клинические находки [13]:

- петехиальная сыпь;
- спонтанно возникающие экхимозы;
- гематурия;
- гипотензия;
- кровотечения со слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта;
- кровотечения из мест венепункций и стояния катетеров, послеоперационных ран;
- тромбозы (конечность или конечности холодные на ощупь, пульс не определяется).

В таблице 2 представлены наиболее характерные для ДВС-синдрома лабораторные сдвиги [3, 13].

Таблица 2. Лабораторная характеристика ДВС-синдрома

Тест	Результат
Количество тромбоцитов	↓ (потребление)
АЧТВ	↑
ПВ	↑
ТВ	↑ (гипофибриногемия, ↑ D-Димер)
Фибриноген	↓ (потребление)
Уровень факторов гемостаза	↓ (потребление)
ПДФ	↑
D-Димер	↑
АТ III	↓ (потребление)
Протеин С	↓ (потребление)
Протеин S	↓ (потребление)
Тромбомодулин (эндотелиальный)	(разрушение нейтрофильной эластазой, действие провоспалительных цитокинов)
Тканевой активатор плазминогена (травма)	Ранний ДВС ↑ Поздний ДВС ↓
Ингибитор активатора плазминогена 1	Ранний ДВС ↓ Поздний ДВС ↑

Следует подчеркнуть, что в настоящий момент не существует золотого стандарта для диагностики ДВС-синдрома, и ни один тест или симптом сами по себе, не позволяют с полной уверенностью установить диагноз [13]. Поэтому в 2013 году на основании ранее опубликованных трех руководств по ДВС-синдрому (Британского комитета по стандартам в гематологии – BCSH), Японского общества тромбоза и гемостаза (the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis – JSTH) и Итальянского общества тромбоза и гемостаза (the Italian Society for Thrombosis and Hemostasis – SISSET) [6, 14, 17]) суб-

комитетом по ДВС-синдрому научного и стандартизационного комитета (the Scientific and Standardization Committee – SSC) международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) вопросы, касающиеся диагностики ДВС-синдрома, были обобщены в рекомендации [12]:

1. Рекомендуется использование балльной системы диагностики ДВС-синдрома.
2. Балльная система диагностики ДВС-синдрома коррелирует с ключевыми клиническими находками и исходами.
3. Важно динамическое мониторирование основных лабораторных результатов и клинических проявлений.

Балльная система диагностики ДВС-синдрома

Основной процесс, инициировавший развитие ДВС-синдрома, может влиять на результаты лабораторных тестов, которые наиболее часто используются для его диагностики. Поэтому для облегчения диагностического процесса необходимо использовать балльную систему диагностики ДВС-синдрома. Однако критерии, входящие в балльную систему, разнятся в зависимости от руководства. Хотя недавно проведенное проспективное исследование не выявило различий в отношении прогнозирования исходов ДВС-синдрома, диагностированного на основании балльной системы этих трех руководств [20].

Хочется подчеркнуть, что использование балльной системы, разработанной международным обществом тромбоза и гемостаза в 2001 году, рационально для диагностики ДВС-синдрома, возникшего на фоне как инфекционных, так и неинфекционных процессов [13, 21]. Для диагностики явного ДВС-синдрома используется балльная система, представленная в таблице 3. При этом ее применение возможно лишь у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с развитием ДВС-синдрома (таблица 1). Следовательно, у пациентов с нозологиями, не ассоциированными с развитием ДВС-синдрома, она использоваться не должна. При этом в балльную систему не включены клинические признаки органной дисфункции/недостаточности и кровотечения, ввиду того, что сам по себе ДВС-синдром может являться причиной возникновения этих нарушений. Если количество баллов 5 и более, то ДВС-синдром вероятен, что требует терапии и ежедневного повторения тестов для оценки направленности и выраженности изменений. Сумма баллов менее 5 может свидетельствовать (но не является истинным доказательством) в пользу скрытого ДВС-синдрома.

Однако для диагностики скрытого ДВС-синдрома использование вышеописанного алгоритма проблематично, но весьма рационально для определения дисфункции системы гемостаза, которая еще не достигла

Таблица 3. Балльная система для диагностики ДВС-синдрома международного общества тромбоза и гемостаза

Показатель	Цифровое значение и оценка в баллах		
	>100,0 0 баллов	<100,0 1 балл	<50,0 2 балла
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Норма 0 баллов	Умеренно повышено 2 балла	Значимо повышено 3 балла
РФМК или ПДФ	<3,0 0 баллов	3–6 1 балл	>6,0 2 балла
Удлинение протромбинового времени по сравнению с контролем, с	>1,0 0 баллов	<1,0 1 балл	–
Фибриноген, г/л			

Таблица 4. Модифицированная балльная система для диагностики скрытого ДВС-синдрома

Показатель	Цифровое значение и оценка в баллах		
	Первичная оценка		
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	>100,0 0 баллов	<100,0 1 балл	<50,0 2 балла
ПДФ, мг/л	<10 0 баллов	>10–<25 1 балла	>25 2 балла
Протромбиновое время, с	<14 0 баллов	>14–<17 1 балл	>17 2 балла
Фибриноген, г/л	>1 0 баллов	<1–>0,5 1 балл	<0,5 2 балла
Динамическая оценка через 1–2 дня			
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Снижение >50% +1 балл	Снижение >50% +1 балл	–
ПДФ, мг/л	Увеличение в 5 раз +1 балл	Увеличение в 5 раз +1 балл	–
Протромбиновое время, с	Удлинение >2 с +1 балл	Удлинение >2 с +1 балл	–
Фибриноген, г/л	Снижение >50% +1 балл	Снижение >50% +1 балл	–
Антитромбин III <70 %, +1 балл			
РФМК > 10 мг/л или комплекс тромбин-антитромбин > 10 мкг/л, +1 балл			

степени декомпенсации. При этом подчеркивается важность ежедневного лабораторного мониторинга, дающего представление о временном тренде, что, несомненно, повышает чувствительность, включенных в систему критериев.

В 2010 году группой исследователей была предложена модифицированная система для диагностики скрытого ДВС-синдрома, представленная в таблице 4 [16]. При сумме баллов 5 и более у пациента диагностируют ДВС-синдром или пре-ДВС-синдром.

В 2018 году группа исследователей предложило упрощенную балльную систему Японского общества тромбоза и гемостаза для диагностики сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома (таблица 5), не уступающую по своей эффективности оригинальной, но с учетом меньшего количества тестов, дающую возможность ее широкого применения в практическом здравоохранении [2]. При общей сумме баллов 4 и выше диагноз ДВС-синдром правомочен.

Таблица 5. Упрощенная балльная система Японского общества тромбоза и гемостаза для диагностики сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома

Показатель	Цифровое значение и оценка в баллах		
	>80 – ≤120 1 балл	>50 – ≤80 2 балла	≤50,0 3 балла
Содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$			
ПДФ, мкг/мл	≥20 1 балл	-	-
Отношение протромбинового времени пациента к контрольному образцу	≥1,25 – <1,67 1 балл	≥1,67 2 балла	-
Антитромбин III (%)	≤70 1 балл	-	-

Таблица 6. Различия между руководствами (BCSH, JSTH, SISET) и рекомендации ISTH/SSC

Область рекомендаций	BCSH	JSTH	SISET	ISTH/ SSC и уровень доказательности
Балльная система для диагностики ДВС	P	P	P	P (среднее качество)
Монотест для диагностики ДВС	HP	HP	HP	HP (среднее качество)
Лечение основного заболевания	P	P	P	P (среднее качество)
Уровень тромбоцитов	P	P	P	P (низкое качество)
СЗП	P	P	P	P (низкое качество)
Фибриноген, криопреципитат	P	HO	P	P (низкое качество)
Концентрат факторов протромбинового комплекса	HO	HO	HO	HO
Фактор VIIa	HP	HO	HP	HP (низкое качество)
Препараты нефракционированного гепарина (лечение тромбоза)	P	P	HP	P (низкое качество)
Препараты нефракционированного гепарина (профилактика тромбоземболии)	P	HO	P	P (среднее качество)
Препараты низкомолекулярного гепарина (лечение тромбоза)	P	P	P	P
Препараты низкомолекулярного гепарина (профилактика тромбоземболии)	P	HO	P	P (высокое качество)
Гепарин сульфат	HO	P	HO	HO
Синтетические протеазы	HO	P	HP	HO
Рекомбинантный человеческий активированный protein C	P	HO	P	ПР
Protein C концентрат	HO	HO	HP	HO
Антитромбин	HP	P	HP	ПР
Рекомбинантный человеческий тромбомодулин	HO	HO	HP	ПР
Антифибринолитическая терапия	P	HP	HO	P (низкое качество)
Плазмаферез	HO	HO	HP	HO

P – рекомендуется, HP – не рекомендуется, HO – не определено, ПР – потенциально рекомендуется, нуждается в дополнительных доказательствах.

Лечение ДВС-синдрома

Аналогично рекомендациям по диагностике, на основании ранее опубликованных трех руководств по ДВС-синдрому субкомитетом по ДВС-синдрому научного и стандартизационного комитета международного общества тромбоза и гемостаза вопросы, касающиеся терапии ДВС-синдрома, также были обобщены в рекомендации (таблица 6) [12].

Рекомендации по лечению ДВС-синдрома [1, 4, 5, 7–13, 15, 18, 19, 21–23]:

1. Краеугольным камнем терапии является лечение нозологии, повлекшей развитие ДВС-синдрома. При этом ранняя инициация целевой антимикробной терапии, основанной на выделении культуры возбудителя, является ключевым моментом в лечении ДВС-синдрома ассоциированного с сепсисом.

2. Рекомендации по применению свежезамороженной плазмы (СЗП), факторов свертывания и тромбомассы:

- трансфузия тромбомассы рекомендуется пациентам с ДВС-синдромом, у которых обнаружено активное кровотечение и уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, или пациентам с высоким риском кровотечения и уровнем тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$;

- трансфузия СЗП показана пациентам с активным кровотечением в сочетании либо с удлинением ПВ или АЧТВ более чем в 1,5 раза, либо снижением уровня фибриногена $< 1,5 \text{ г/л}$. Трансфузия СЗП должна планироваться пациентам с ДВС-синдромом с аналогичными лабораторными находками, которым показано проведение инвазивного вмешательства;

- назначение очищенных концентратов фибриногена или криопреципитата может быть рекомендовано пациентам с активным кровотечением в сочетании с пер-

систирующей тяжелой гипофибриногемией (< 1,5 г/л), несмотря на трансфузию СЗП;

- в случае отсутствия возможности трансфузии СЗП может быть использован концентрат факторов протромбинового комплекса.

Низкие уровни тромбоцитов и факторов коагуляции могут увеличивать риск кровотечения. Однако трансфузионная терапия не должна назначаться исключительно на основании результатов лабораторных тестов. Ее проведение оправдано пациентам с активным кровотечением, пациентам, которым показано проведение инвазивного вмешательства, а также пациентам с высоким риском кровотечения.

Для коррекции дефектов коагуляции, подтвержденных на основании удлинения ПВ или АЧТВ, или снижения уровня фибриногена, необходимо использовать достаточно большие объемы СЗП. Рекомендованная начальная доза составляет 15 мл/кг, хотя доказано, что использование более высоких доз лучше корректирует уровни факторов коагуляции. Однако использование больших доз может приводить к перегрузке организма жидкостью. Поэтому альтернативой может служить использование концентрата факторов протромбинового комплекса, несмотря на то, что он лишен некоторых эссенциальных факторов гемостаза (например, V), а также назначение криопреципитата или очищенных концентратов фибриногена в случае коррекции гипофибриногемии. При этом необходима оценка ответа на трансфузию, которая включает как клиническую, так и лабораторную составляющие (количество тромбоцитов и коагулограмма). Эффективность и безопасность использования рекомбинантного VIIa фактора у пациента с ДВС-синдромом и угрожающем жизни кровотечении неизвестна, поэтому его использование следует ограничить применением в рамках научных клинических исследований.

3. Рекомендации по использованию антикоагулянтов:

- при ДВС-синдроме с признаками тромбоза рекомендовано использование терапевтических доз гепарина. При этом следует отдавать предпочтение препаратам низкомолекулярного гепарина, а не препаратам нефракционированного гепарина;

- пациентам в критическом состоянии с ДВС-синдромом без признаков кровотечения рекомендуется использование профилактических доз препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепарина для профилактики венозной тромбоэмболии. Но прямых доказательств эффективности антикоагулянтов при ДВС-синдроме до настоящего времени не существует.

Учитывая тот факт, что при ДВС-синдроме отмечается выраженная гиперкоагуляция, применение антикоагулянтов может быть рационально. Экспериментальные исследования показали, что гепарин способен частично ингибировать активацию системы гемостаза у пациентов с ДВС-синдромом. Однако рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих, что использование гепарина у пациентов с ДВС-синдромом приводит к улучшению клинически значимых исходов, не существует. Известно, что пациенты с ДВС-синдромом подвержены высокому риску венозной тромбоэмболии. Поэтому использование препаратов низкомолекулярно-

го или нефракционированного гепарина и/или механических методов для профилактики венозной тромбоэмболии стало стандартом оказания помощи пациентам с ДВС-синдромом. Исследование, проведенное в 2007 году, выявило незначительное положительное влияние применения низких доз гепарина на показатель летальности на 28 суток, и подчеркнуло важность постоянного применения гепарина у пациентов с ДВС-синдромом и измененными гемостазиологическими тестами. При этом применение гепарина не рекомендуется у пациентов с ДВС-синдромом «вариант массивного кровотечения».

Применение лекарственных средств, ингибирующих активность Ха рекомендовано для профилактики тромбоза глубоких вен после ортопедических хирургических вмешательств, однако опыта их применения у критически больных пациентов недостаточно. Помимо этого нет рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих снижение уровня летальности или затрат на лечение пациентов с ДВС-синдромом. Аналогичные результаты получены для синтетических ингибиторов протеаз.

4. Рекомендации по использованию концентратов факторов противосвертывающей системы:

- требуется проведение дальнейших исследований с целью получения доказательств пользы их использования;

- применение антитромбина III, рекомбинантного человеческого тромбомодулина или активированного протеина С может рассматриваться у пациентов с ДВС.

Широкомасштабное мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное с целью оценки влияния применения концентрата антитромбина III на летальность среди пациентов с тяжелым сепсисом, не выявило ее снижения. В литературе отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, рекомендующие применение концентрата протеина С для лечения пациентов с сепсисом или с ДВС-синдромом. Выявлено значимое увеличение стоимости лечения, при отсутствии снижения уровня смертности у пациентов с ДВС-синдромом, получавших препарат рекомбинантного тромбомодулина по сравнению с пациентами, получавшими препарат нефракционированного гепарина. Исследование эффективности рекомбинантного ингибитора пути тканевого фактора также не выявило значимых преимуществ.

5. Рекомендации по антифибринолитической терапии:

- у пациентов с ДВС-синдромом не рекомендуется рутинное использование препаратов с антифибринолитической активностью;

- пациентам с ДВС-синдромом и массивным кровотечением на фоне лабораторно доказанной высокой активности системы фибринолиза (например, пациенты с лейкоемией или травмой) могут быть назначены препараты с антифибринолитической активностью.

Препараты с антифибринолитической активностью эффективны у пациентов с кровотечением, однако их использование у пациентов с кровотечением, возникшим в результате ДВС-синдрома, не рекомендуется. Исключения составляют случаи, когда в клинической картине болезни доминируют явления выраженной активации

системы фибринолиза, например при коагулопатии ассоциированной с острой промиелоцитарной лейкемией.

Использование ингибиторов фибринолиза эффективно у пациентов с острой промиелоцитарной лейкемией, однако, совместное использование АТРА и транексамовой кислоты сопровождается тяжелыми тромботическими осложнениями. В недавнем исследовании было показано, что использование транексамовой кислоты значительно снижает летальность у пациентов с травмой. В такой ситуации назначение ингибиторов фибринолиза должно осуществляться как можно раньше, еще до того момента, как уровни ингибитора активатора плазминогена 1 и других эндогенных ингибиторов фибринолиза повысятся.

В таблице 7 представлена стратегия терапии различных патофизиологических вариантов ДВС-синдрома [20].

Таблица 7. Лечение ДВС-синдрома в зависимости от варианта

Направление терапии	Вариант ДВС-синдрома			
	Асимптоматичный	Полиорганной недостаточности	Кровотечения	Массивного кровотечения
Лечение основного заболевания	Р	Р	Р	Р
Гемотрансфузии	-	-	Р	Р
Гепарин	Р	-	НР	НР
Анти-Ха	-	-	НР	НР
Синтетические ингибиторы протеаз	-	-	Р	Р
Природные ингибиторы протеаз	-	Р	-	НР
Ингибиторы фибринолиза	НР	НР	Р	Р

Р – рекомендуется, НР – не рекомендуется.

Не удивительно, учитывая многообразие патологии, ведущей к развитию ДВС-синдрома, вариативность его клинической и лабораторной характеристик, что подходы к диагностике и лечению этого грозного осложнения среди различных научных школ и обществ иногда различаются. Поэтому в статье мы постарались суммационно представить наиболее актуальную информацию, касающуюся данной проблемы.

Литература

1. *Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие* / В. С. Камышников [и др.]. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011. – 225–244 с.
2. *A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC* / T. Iba [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 24 (3). – P. 439–445.
3. *Boral, B. M. Disseminated Intravascular Coagulation* / B. M. Boral, D. J. Williams, L. I. Boral // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 146 (6). – P. 670–680.
4. *Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study* / R. Patel [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 20. – P. 341–347.
5. *Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin* / J. De la Serna [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 3395–3402.

6. *Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)* / M. Di Nisio [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. e177–184.

7. *Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death* / E. Abraham [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1332–1341.

8. *Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia* / M. S. Tallman [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 1341–1350.

9. *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial* / CRASH-2 trial collaborators // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 23–32.

10. *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis* / G. R. Bernard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 699–709.

11. *Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomised, double-blind clinical trial* / H. Saito [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 31–41.

12. *Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines* / H. Wada [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – P. 761–767.

13. *Guidelines for Best Practices for Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (Revised April 9, 2018)*. – Mode of access: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/184/pdf/184.pdf>. – Date of access: 21.06.2018.

14. *Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation*. British Committee for Standards in Haematology / M. Levi [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 145. – P. 24–33.

15. *Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation* / T. Pernertorfer [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2485–2490.

16. *Japanese Society of Thrombosis Hemostasis / DIC subcommittee: Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC* / H. Wada [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 691–699.

17. *Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus on the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan* / H. Wada [et al.] // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125. – P. 6–11.

18. *Mannucci, P. M. Prevention and treatment of major blood loss* / P. M. Mannucci, M. Levi // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2301–2311.

19. *Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated)* / M. Levi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 483–490.

20. *Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation* / T. Takemitsu [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 105. – P. 40–44.

21. *Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation* / F. B. Taylor [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1327–1330.

22. *Wada, H. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines* / H. Wada, T. Matsumoto, Y. Yamashita // *Journal of Intensive Care.* – 2014. – Vol. 2. – P. 1–15.

23. *Zaragoza, J. J. Current approach to disseminated intravascular coagulation related to sepsis – organ failure type* / J. J. Zaragoza, M. V. Espinoza-Villafuerte // *World. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 11–16.

Поступила 9.09.2018 г.