

Новые критерии сепсис-индуцированной коагулопатии

С.В. Синьков^{1,2}, Е.В. Ройтман³, И.Б. Заболотских^{1,2}

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Реферат

В 2017 г. были опубликованы критерии сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК), разработанные в соответствии с новым определением сепсиса (2016). Целью их создания явилась необходимость наиболее раннего выявления тромботического фенотипа диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), специфичного для сепсиса, при котором раннее назначение антикоагулянтов позволяет улучшить результаты лечения. Проведенный в последующем анализ предложенной шкалы СИК продемонстрировал ее большую прогностическую ценность и показал более сильную корреляцию с летальностью по сравнению с ранее опубликованными шкалами диагностики ДВС-синдрома.

В перспективе Международное общество по тромбозам и гемостазу планирует предложить упрощенную двухэтапную систему подсчета баллов для раннего обнаружения ДВС-синдрома, состоящую из скрининга по шкале СИК в качестве первого шага; вторым этапом будет выявление явного ДВС-синдрома у пациентов, которые соответствуют критериям СИК. Следствием этого должна стать возможность своевременного терапевтического воздействия на систему гемостаза с целью повышения эффективности лечения сепсиса.

Ключевые слова: сепсис-индуцированная коагулопатия, сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание

✉ **Для корреспонденции:** Синьков Сергей Васильевич — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППК Кубанского государственного медицинского университета; заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3 Краевой клинической больницы № 2, Краснодар; e-mail: ssinkov@yandex.ru

New criteria for sepsis-induced coagulopathy. Review

S.V. Sinkov^{1,2}, E.V. Roitman³, I.B. Zabolotskikh^{1,2}

¹ SBIHC "Regional Clinical Hospital № 2" MH KK, Krasnodar, Russia

² FSBEI HE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

³ RNRU named N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

In 2017 a new criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) were issued following the revised sepsis definition in 2016. They aimed to the earliest detection of the sepsis-specific thrombotic phenotype of disseminated intravascular coagulation (DIC) in order to improve outcomes with early anticoagulant treatment in critically ill patients with sepsis. The following validation of SIC score demonstrated higher forecast value of that and revealed higher correlation with mortality compared to DIC score by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

In the future the ISTH plans to offer a simplified two-step scoring system for early DIC syndrome revealing in which SIC scale is as the first step, and the next step is the assessing of overt-DIC in patients who meet the criteria of SIC. The main goal of that should become the opportunity of timely therapeutic effects to the hemocoagulation in order to improve the treatment effectiveness of a sepsis.

Keywords: sepsis-induced coagulopathy (SIC), sepsis, disseminated intravascular coagulation (DIC)

✉ **For correspondence:** Sergey V. Sinkov — Doctor of Med. Sci., associate professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology of the Kuban State Medical University, head of the Intensive Care Unit № 3 of Regional Clinical Hospital № 2; e-mail: ssinkov@yandex.ru

✉ **For citation:** Sinkov SV, Roitman EV, Zabolotskikh IB. New criteria for sepsis-induced coagulopathy. Review. Annals of Critical Care. 2019;3:52–57.

📅 **Received:** 12.08.2019

📅 **Accepted:** 03.09.2019

✉ *Для цитирования:* Синьков С.В., Ройтман Е.В., Заболотских И.Б. Новые критерии сепсис-индуцированной коагулопатии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;3:52–57.

✉ *Поступила:* 12.08.2019

✉ *Принята к печати:* 03.09.2019

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-52-57

Считается, что первым описание клинической картины диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) как типичного синдрома после укуса змей в виде одновременного развития тромбозов и кровотечений дал в своих трудах Авиценна. Однако фактический приоритет в изучении этиологии и патогенеза ДВС, а также в разработке методов диагностики и терапии ДВС-синдрома принадлежит советским и российским ученым. Так, в 1962 г. Мачабели М.С. первой в мире подробно описала тромбгеморрагический синдром, в основе которого как раз и лежит ДВС крови. Несколько позднее большой вклад в изучение данной проблемы внесли Балуда В.П., Бышевский А.Ш., Воробьев А.И., Зубаиров Д.М., Кузник Б.И. Но, несомненно, особняком стоит фигура выдающегося специалиста в области клинической физиологии и патологии системы гемостаза, члена-корреспондента РАМН Баркагана З.С. (1925–2006), чьи фундаментальные исследования этиологии и патогенеза, а также поиск и разработки методов диагностики и терапии ДВС-синдрома получили международное признание.

ДВС-синдром был и остается грозным осложнением критических состояний, поэтому его изучение закономерно продолжается и в XXI веке как в России [1–6], так и за ее пределами. Следует специально отметить работы японских исследователей, доказавших, что если выраженная активация гемокоагуляции наблюдается при ДВС во всех случаях, то в отношении активации фибринолиза наблюдаются значительные различия (в зависимости от причинного заболевания) [7, 8].

Кратко суммируя, можно сказать, что патогенез ДВС-синдрома включает в себя гиперактивацию гемокоагуляции, чрезмерную агрегацию тромбоцитов и повреждение эндотелия. Тканевой фактор, экспрессируемый эндотелием и лейкоцитами, сам по себе и в составе микрочастиц, а также фосфатидилсерины поврежденной клеточной мембраны избыточно активируют процесс свертывания крови, что приводит к закономерному потреблению физиологических антикоагулянтов. В свою очередь, сам поврежденный эндотелий также утрачивает свой антитромботический потенциал.

Шок и ДВС — две основные причины развития дисфункции органов и сильные предикторы летальности у пациентов с тяжелым сепсисом [8, 9]. Важной особенностью патогенеза ДВС-синдрома при сепсисе является дисфункция эндотелия [10]. Усиленное образование

ингибитора тканевого активатора плазминогена (РАI-1) снижает общую фибринолитическую активность, что приводит к диссеминированному микрососудистому тромбозу [11]. Уровень РАI-1 в плазме, судя по опубликованным исследованиям, является прогностическим фактором тяжести состояния и летальности у больных с сепсисом [12].

Тромбоцитопения также является важным критерием диагностики ДВС, т. к. снижение количества тромбоцитов отмечается практически у всех пациентов с ДВС-синдромом. Избыточная активация тромбоцитов тромбином и медиаторами воспаления, включая комплемент, приводит к их потреблению [13]. Тромбин индуцирует активацию тромбоцитов путем расщепления экспрессируемых на тромбоцитах рецепторов, активированных протеазой (PAR), что сопровождается высвобождением содержимого гранул тромбоцитов, таких как АДФ и серотонин [14]. Активация тромбоцитов через рецепторы PAR также связана с генерацией тромбоксана А2 и разнообразных провоспалительных цитокинов [15].

Основным ингибитором тромбина (ключевого медиатора патогенеза ДВС-синдрома) является антитромбин III [16, 17]. Помимо связывания тромбина и ряда других факторов свертывания, антитромбин III оказывает местное противовоспалительное действие на поверхности эндотелиальных клеток путем взаимодействия с гликозаминогликанами [18]. Если повреждение гликокаликса при сепсисе увеличивает капиллярную проницаемость и клеточную адгезию поврежденного эндотелия, то антитромбин III, проникая в гликокаликс и связываясь с его гликозаминогликанами, тем самым сохраняет его при сепсисе [19, 20]. Другой важной антикоагулянтной системой является тромбомодулин/протеин С. Протеин С выполняет множество биологических функций, включая антитромботическую, цитопротективную и противовоспалительную, поддерживает целостность сосудов [21]. Активируется протеин С на поверхности эндотелия тромбомодулином. Уровень протеина С и тромбомодулина коррелирует с тяжестью эндотелиального повреждения и летальностью при сепсисе [22, 23].

Диагностические критерии ДВС были предложены довольно давно [24–26]. Международное общество по тромбозам и гемостазу (ISTH) в 2001 г. разработа-

ло шкалу явного и неявного ДВС-синдрома, включающую количество тромбоцитов, уровень фибриногена, продуктов деградации фибрина и протромбиновое время [8]. Японская ассоциация неотложной медицины (JAAM) дополнила шкалу ISTH критериями системной воспалительной реакции (SIRS) (шкала JAAM-DIC), а Министерство здравоохранения, труда и социального развития Японии (JMHLW) включило в шкалу клинические проявления — кровотечения и органную дисфункцию (шкала JMHLW-DIC) [8]. Скрининг пациентов на наличие явного ДВС в день поступления в клинику способствовал снижению летальности, эта закономерность усиливалась при повторении скрининга через двое суток [27]. Тем не менее выявление ДВС на стадии клинических проявлений — констатация декомпенсации системы гемостаза, при которой патогенетическая терапия антикоагулянтами уже невозможна [28].

Несмотря на разнообразие шкал диагностики ДВС-синдрома, до 2017 г. не было представлено ни одной шкалы диагностики ДВС при сепсисе, который характеризуется активацией коагуляции с избыточной супрессией фибринолиза и высокой частотой развития дисфункции органов [29]. Полиорганная недостаточность при сепсис-индуцированном ДВС развивается вследствие гипоперфузии тканей, диссеминированные кровотечения для этих пациентов нетипичны [7]. Гипофибриногенемия и повышение уровня продуктов деградации фибрина (критерии диагностики ДВС по шкале ISTH) не связаны с тяжестью сепсиса [30]. Разработка новых диагностических критериев была обусловлена необходимостью более раннего выявления специфического для сепсиса тромботического фенотипа ДВС [7], при котором раннее назначение антикоагулянтов позволяет улучшить результаты лечения [31]. Проведенные ранее клинические исследования применения антикоагулянтов (антитромбин, тромбомодулин, активированный протеин С) при сепсисе не выявили их статистически значимого влияния на выживаемость [32, 33]. Главная причина этого — в том, что данные препараты чаще применялись у пациентов с сепсисом без выраженных нарушений гемокоагуляции, чем у пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией (СИК). В дальнейшем Vincent J.L. et al. показали, что рекомбинантный тромбомодулин проявлял эффективность у пациентов с дисфункцией органов, имевших удлинение МНО > 1,4 до начала лечения [34]. Кроме того, Yamakawa K. et al. сообщили о взаимосвязи между применением антикоагулянтной терапии и снижением смертности среди пациентов с высоким баллом по шкале SOFA [35].

В 2017 г. были опубликованы критерии СИК [36]. Авторы постарались соблюсти следующие условия: 1) легкодоступность критериев и простота использования; 2) точность диагностики; 3) высокая прогностическая ценность. Данные критерии были разработаны в соответствии с новым определением сепсиса, которое появилось в 2016 г. [37].

Таблица 1. Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии

Параметр	Баллы	Диапазон значений
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2	< 100
	1	$\geq 100 < 150$
МНО	2	> 1,4
	1	$> 1,2 \leq 1,4$
Шкала SOFA	2	≥ 2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥ 4

МНО — международное нормализованное отношение; СИК — сепсис-индуцированная коагулопатия.

Многофакторный анализ, проведенный Iba T. et al. [36], показал, что с 28-дневной летальностью у пациентов с сепсисом были достоверно связаны: снижение количества тромбоцитов ($p = 0,005$), повышение МНО ($p = 0,024$) и высокий балл по шкале SOFA ($p < 0,001$). На основании полученных данных были предложены диагностические критерии СИК (табл. 1).

По сравнению с ранее представленными критериями ДВС [25] из шкалы СИК был исключен уровень продуктов деградации фибрина, раннее повышение которого прежде всего характерно для пациентов с ДВС-синдромом по фибринолитическому фенотипу, который не характерен для больных с сепсисом. Шкала SIRS, используемая в системе JAAM-DIC, была заменена на шкалу SOFA, которая используется в любом отделении интенсивной терапии и является основополагающим компонентом современной концепции диагностики сепсиса. Сравнив прогноз выживаемости пациентов с сепсисом по шкалам СИК и JAAM-DIC, авторы обнаружили более значимую прогностическую ценность шкалы СИК [36]. У этой шкалы была более сильная корреляция с летальностью, чем у шкалы JAAM-DIC. Авторы также сделали предположение, что применение критериев СИК позволит лучше идентифицировать пациентов, нуждающихся в ранней антикоагулянтной терапии [36].

В дальнейших публикациях шкала СИК была валидизирована [38–40]. Показано, что почти у всех пациентов с явным ДВС-синдромом по критериям Международного общества по тромбозам и гемостазу была выявлена СИК, которая предшествовала развитию явного ДВС. Летальность при наличии явного ДВС была значительно выше, чем при СИК (32,5 vs 23,1%) [38]. Ding et al. [39] сообщили о сильной корреляции между категориями СИК и явного ДВС согласно критериям ISTH. В последнем валидационном исследовании значимости критериев СИК показано, что число пациентов с диагностированным явным ДВС согласно

критериям ISTH составляет примерно половину от количества больных с подтвержденной СИК, тогда как показатели летальности на основе применения обеих шкал были сопоставимы [40]. Кроме того, положительные эффекты антикоагулянтной терапии наблюдались у пациентов с коагулопатией, определенной с использованием обеих шкал [40].

Практическое применение критериев СИК позволило определить эффективность и безопасность использования антикоагулянтов при сепсисе и коагулопатии. Метаанализ, опубликованный в 2018 г., показал, что высокие дозы антитромбина статистически значимо повышают выживаемость у пациентов с сепсисом, имеющих признаки коагулопатии [41]. Недавно были опубликованы результаты III фазы мультицентрового исследования применения рекомбинантного тромбомодулина у пациентов с СИК [42]. В целом 28-дневная летальность на фоне применения тромбомодулина снизилась всего на 2,6%, что не достигло статистической значимости. Тем не менее у пациентов, которые соответствовали критериям СИК на момент включения в исследование, удалось уменьшить летальность на 5% без повышения риска кровотечения. Yamakawa et al. (2019) провели метаанализ публикаций, включая исследование SCARLET, и сообщили о снижении летальности почти на 13% при использовании тромбомодулина у пациентов с СИК; частота серьезных геморрагических осложнений при этом не увеличилась [43]. Помимо коррекции нарушений системы гемостаза, тромбомодулин также оказывал положительное влияние на функциональные характеристики респираторной, почечной и сердечно-сосудистой

систем, что обусловлено его противовоспалительными свойствами [44].

Дальнейшая перспектива применения шкалы СИК заключается в том, что Международное общество по тромбозам и гемостазу планирует в ближайшее время предложить упрощенную двухэтапную систему подсчета баллов для раннего обнаружения ДВС, состоящую из скрининга по шкале СИК в качестве первого шага; вторым этапом будет выявление явного ДВС у пациентов, которые соответствуют критериям СИК [45].

В заключение необходимо сказать, что разработка новых критериев СИК — перспективное направление для ранней диагностики расстройств системы гемостаза, предшествующих развитию явного ДВС-синдрома. Как следствие этого — возможность своевременного терапевтического воздействия на систему гемостаза, позволяющая улучшить эффективность лечения сепсиса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Синьков С.В., Ройтман Е.В., Заболотских И.Б. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Синьков С.В. — 0000-0003-4483-4077

Ройтман Е.В. — 0000-0002-3015-9317

Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546

Литература/References

- [1] Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3-е изд. М.: ООО «Медико-технологическое предприятие "Ньюдиамед"», 2008.
[Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza. 3-e izd. Moscow: OOO "Mediko-tehnologicheskoye predpriyatiye "Nyudiamed", 2008. (In Russ)]
- [2] Баркаган З.С., Буторина Е.В., Гольдберг Е.Д. и др. Дизрегуляторная патология системы крови. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
[Barkagan Z.S., Butorina E.V., Goldberg E.D., et al. Dizregulyatsionnaya patologiya sistemy krovi. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2009. (In Russ)]
- [3] Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. Медицина неотложных состояний. 2013; 5: 146.
[Barkagan Z.S., Momot A.P. Sovremennyye aspekty patogeneza. diagnostiki i terapii DVS-sindroma. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2013; 5: 146. (In Russ)]
- [4] Давыдкин И.Л., Момот А.П., Зозуля Н.И., Ройтман Е.В. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017.
[Davydkin I.L., Momot A.P., Zozulya N.I., Roytman E.V. Osnovy klinicheskoy gemostaziologii i gemoreologii. Samara, OOO IPK «Samarskaya Guberniya», 2017. (In Russ)]
- [5] Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков. Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: ФГУП Издательство «Наука», 2018.
[Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., et al. Gemorragicheskiye i tromboticheskiye zabolevaniya i sindromy u detey i podrostkov. Patogenez. klinika. diagnostika. terapiya i profilaktika. Novosibirsk. FGUP Izdatelstvo "Nauka", 2018. (In Russ)]
- [6] Продеус А.П., Устинова М.В., Лекманов А.У. и др. Ингибитор С1-эстеразы: подходы к рациональной фармакотерапии неонатального сепсиса. Педиатрия. 2019; 98 (3): 188–194.
[Prodeus A.P., Ustinova M.V., Lekmanov A.U. et al. C1-esterase inhibitor: approaches to rational pharmacotherapy

- of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2019; 98(3): 188–194. (In Russ)
DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-188-194
- [7] Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J. Intensive Care*. 2014; 2: 20. DOI: 10.1186/2052-0492-2-20
- [8] Gando S., Levi M., Toh C.H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16037. DOI: 10.1038/nrdp.2016.37
- [9] Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E., et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1924–1933.
- [10] Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: Endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J. Intensive Care*. 2015; 3: 8. DOI: 10.1186/s40560-015-0075-6
- [11] Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F., Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb. Res*. 2012; 129: 290–295. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.10.013
- [12] Lorente L., Martín M.M., Borreguero-León J.M., et al. Sustained high plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Thromb. Res*. 2014; 134: 182–186. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.04.013
- [13] Kitchens C.S. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2009; 2009: 240–246.
- [14] Lopez E., Bermejo N., Berna-Erro A., et al. Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. *Arch. Biochem. Biophys*. 2015; 585: 75–81. DOI: 10.1016/j.abb.2015.09.012
- [15] Coppinger J.A., Cagney G., Toomey S., et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*. 2004; 103: 2096–2104.
- [16] Iba T., Gando S., Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: The view from Japan. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(7): 1010–1009. DOI: 10.1111/jth.12596
- [17] Levy J.H., Sniecinski R.M., Welsby I.J., Levi M. Antithrombin: Anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb. Haemost.* 2016; 115: 712–728.
- [18] Chappell D., Brettner F., Doerfler N., et al. Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion: An animal study. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2014; 31: 474–481.
- [19] Mehta D., Ravindran K., Kuebler W.M. Novel regulators of endothelial barrier function. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. 2014; 307: L924–L935.
- [20] Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K., et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc. Res*. 2009; 83, 388–396.
- [21] Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C: Biased for translation. *Blood*. 2015; 125: 2898–2907.
- [22] Choi Q., Hong K.H., Kim J.E., Kim H.K. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: High prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann. Lab. Med*. 2014; 34: 85–91. DOI: 10.3343/alm.2014.34.2.85
- [23] Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med*. 2002; 30: S302–S312.
- [24] Kobayashi N., Maekawa T., Takada M., et al. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl. Haematol*. 1983; 49: 265–275.
- [25] Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K., et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1327–1330.
- [26] Gando S., Iba T., Eguchi Y., et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 625–631.
- [27] Umemura Y., Yamakawa K., Hayakawa M., et al. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide multicenter registry in Japan. *Thromb. Res*. 2018; 161: 60–66. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.11.023
- [28] Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. SSC recommendations. DOI: 10.1111/jth.14578
- [29] Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341: 586–592.
- [30] Iba T., Di Nisio M., Thachil J., et al. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24: 439–445. DOI: 10.1177/1076029617720069
- [31] Iba T., Umemura Y., Watanabe E., et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Medicine & Surgery*. 2019; 6: 223–232. DOI: 10.1002/ams.2.411
- [32] Warren B.L., Eid A., Singer P., et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 1869–1878.
- [33] Ranieri V.M., Thompson B.T., Barie P.S., et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366(22): 2055–2064. DOI: 10.1056/NEJMoa1202290
- [34] Vincent J.L., Ramesh M.K., Ernest D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med*. 2013; 41: 2069–2079. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828e9b03
- [35] Yamakawa K., Umemura Y., Hayakawa M., et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit. Care*. 2016; 20: 229. DOI: 10.1186/s13054-016-1415-1
- [36] Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7: e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046
- [37] Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

- [38] Iba T, Arakawa M., Di Nisio M., et al. Newly proposed sepsis-induced coagulopathy precedes international society on thrombosis and haemostasis overt-disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality. *J. Intensive Care Med.* 2018; 885066618773679. DOI: 10.1177/0885066618773679
- [39] Ding R., Wang Z., Lin Y., et al. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(6): 551–558. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000755
- [40] Yamakawa K., Yoshimura J., Ito T., et al. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *Thromb. Haemost.* 2018; 119: 203–212. DOI: 10.1055/s-0038-1676610
- [41] Wiedermann C.J. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16:455–457. DOI: 10.1111/jth.13950
- [42] Vincent J.L., Francois B., Zabolotskikh I., et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321(20): 1993–2002. DOI: 10.1001/jama.2019.5358
- [43] Yamakawa K., Muraio S., Aihara M. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Sepsis-Induced Coagulopathy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019; 119: 56–65. DOI: 10.1055/s-0038-1676345
- [44] Ito T., Thachil J., Asakura H., et al. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions — a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care.* 2019; 23(1): 280. DOI: 10.1186/s13054-019-2552-0
- [45] Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J. Clin. Med.* 2019; 8, 728. DOI: 10.3390/jcm8050728