

Ю.Л. КЕЦКО, А.В. ЛУНИНА, О.А. ГУСЯКОВА, И.Г. ТРУХАНОВА

Самарский государственный медицинский университет

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ С ИСХОДОМ СЕПСИСА В ОРИТ**

Цель исследования. Произвести анализ динамической взаимосвязи клинико-лабораторных данных пациентов с сепсисом и исходом в условиях ОРИТ.

Материалы и методы. Произведен ретроспективный анализ 108 историй болезни пациентов с сепсисом. Средний возраст пациентов – $50,5 \pm 15,5$ (максимум – 77, минимум – 21 год). Мужчины составили 58% от всех поступивших пациентов. В состоянии септического шока находилось 29 больных. По входным воротам: у 69 больных причинным фактором была абдоминальная хирургическая патология, у 25 – тяжелые инфекции мягких тканей, 10 пациентов с нозокомиальной пневмонией, у 4 пациентов – ангиогенная катетерная инфекция. Относительная летальность в исследуемой группе составила 32,4%.

В качестве исследуемых признаков выступали критерии, входящие в интегральные шкалы тяжести SOFA и SAPS II. Исходя из современных исследований [11-13, 28-36], дополнительно изучалась значимость лабораторных показателей: процент лимфоцитов, уровень Pst и показатели тромбоэластографии.

Результаты. Проведенный множественный регрессионный анализ в общей группе и в группе выживших больных с сепсисом с зависимой переменной соответственно – исход заболевания в ОРИТ и койко/день в ОРИТ показал ранние значимые изменения в гемостазе, требующие своевременной коррекции. Для группы выживших пациентов: гиперкоагуляционный синдром, инициация тромбоцитопении, активация вторичного фибринолиза. Для общей группы больных: гиперфибринолиз с нормо- и гипокоагуляционным синдромом, прогрессивная тромбоцитопения.

Заключение. Неспецифичность клинических симптомов сепсиса диктует необходимость выбора ранних лабораторных маркеров сепсиса с целью своевременной целенаправленной терапии. Динамика показателей гемостаза, выявляемая методом тромбоэластографии, является ранними предикторами сепсиса. Они характеризуют нарастающую тромбинемию. Достоверными дополнительными критериями неблагоприятного исхода сепсиса по значимости были процент лимфоцитов, уровень лейкоцитоза и прокальцитонина.

Ключевые слова: Сепсис, летальность, клинические и лабораторные критерии, гемостаз, тромбоэластография

Кецко Юрий Леонидович - кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО, заведующий отделением анестезиологии-реанимации. E-mail: Kezko-motor@mail.ru

Лунина Александра Владимировна - ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО, врач-анестезиолог-реаниматолог. E-mail: lav21061981@yandex.ru

Гусякова Оксана Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, заведующая клинико-диагностической лабораторией. E-mail: apkrf2@rambler.ru

Труханова Инна Георгиевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО. E-mail: inna5mp@yandex.ru

Ju.L. KEZKO, A.V. LUNINA, O.A. GUSYAKOVA, I.G. TRUKHANOVA

Samara State Medical University

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP OF CLINICAL
AND LABORATORY DATA WITH THE OUTCOME OF SEPSIS IN ICU**

Objective. The study aims to analyze the dynamic relationship of clinical and laboratory data of patients with sepsis and the outcome in an intensive care unit.

Materials and methods. A retrospective analysis of 108 case histories of patients with sepsis was made. The average age of patients was $50,5 \pm 15,5$ (maximum 77 y.o., minimum 21 y.o.). Men accounted for 58% of all incoming patients. 29 patients were in the state of septic shock. On admission the state of 69 patients resulted from abdominal surgical pathology, 25 suffered from severe soft tissue infection, 10 patients had nosocomial pneumonia, 4 patients had angiogenic catheter infection. Relative mortality rate was 32.4%.

Criteria included into the integrated severity scales SOFA and SAPS II were studied. Taking into consideration the current studies [10-12, 45-53] the importance of the following laboratory parameters – the rate of lymphocytes, thromboelastography index and Pct level were investigated.

Results. The multiple regression analysis in the common group and the group of survived patients with sepsis taking into account the dependent variable of the disease outcome in the ICU and the hospital bed-day in the ICU showed early significant changes in hemostasis which required timely correction. Hypercoagulable syndrome, thrombocytopenia initiation, activation of secondary fibrinolysis are characteristic of the survived patients. Hyperfibrinolysis with the normo- and hypocoagulation syndrome, progressive thrombocytopenia are observed in the common group of patients.

Conclusion. Nonspecific clinical symptoms of sepsis necessitate the choice of early laboratory sepsis markers in order to initiate the timely targeted therapy. Dynamics of hemostasis, identified by thromboelastography is the early predictor of sepsis. They characterize the worsening thrombinemia. Valid additional criteria of unfavorable sepsis outcome in order of importance were the percentage of lymphocytes, leukocytosis and procalcitonin levels.

Keywords: sepsis, mortality, clinical and laboratory criteria, hemostasis, thromboelastography

Juri Kezko - Candidate of Medicine, Head of the of Anesthesiology and Intensive Care Chair, Associate Professor of the Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care of PEI, Samara State Medical University. E-mail: Kezko-motor@mail.ru

Alexandra Lunina - Intensivist, Assistant of the Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Service Chair of PEI, Samara State Medical University. E-mail: lav21061981@yandex.ru

Oksana Gussyakova - Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics Chair of the Samara State Medical University, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Samara State Medical University. E-mail: apkrf2@rambler.ru

Inna Trychanova - Doctor of Medicine, Professor, Head of the Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Service Chair of PEI, Samara State Medical University. E-mail: innasmp@yandex.ru

На сегодняшний день диагноз сепсиса определяют совокупностью ряда клинических и лабораторных данных [5, 30]. Важность ранней диагностики сепсиса и своевременность начала лечения позволяет улучшить его результаты [14, 37].

Тяжесть клинической картины, неспецифичность начальных клинических симптомов сепсиса диктуют необходимость высокой степени настороженности тяжелой инфекции и всеобъемлющей клинической оценки в совокупности с лабораторными данными [23].

Если клиническо-лабораторные критерии синдрома системной воспалительной реакции четко определены, то их сравнительная значимость имеет определённые трудности [3, 19]. Из имеющихся в электронной базе данных PubMed 178 различных биомаркеров сепсиса только 5 имеют достоверные данные по чувствительности и специфичности [5, 32]. Данные мета-анализа подтверждают, что прокальцитонинный тест (Pct) продолжает иметь высокую диагностическую ценность, особенно при бактериемиях [33, 35]. В качестве дополнительных критериев выступают: уровень лейкоцитоза, выраженность лимфопении, их соотношение, величина тромбоцитопении и уровень лактата крови [6, 31].

Для лабораторной диагностики ДВС-синдрома при тяжелом сепсисе используются критерии нескольких классификаций (ISTH, JAAM DIC) без четкого определения их значимости в диагностике и прогнозе сепсиса.

Цель исследования: определить наиболее достоверные клинико-лабораторные критерии, влияющие на исход сепсиса.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ 108 историй болезни пациентов с сепсисом. Исследованы клинические данные и показатели гомеостаза, входящие в интегральные шкалы тяжести (SOFA и SAPS II), процент лимфоцитов, уровень Pct, данные ТЭГ. Клинический диагноз сепсис выставлен в соответствии с Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock (2012). Средний возраст пациентов – $50,5 \pm 15,5$ (максимум – 77 лет, минимум – 21 год). Возрастная гистограмма поступивших пациентов представлена на рис. 1.

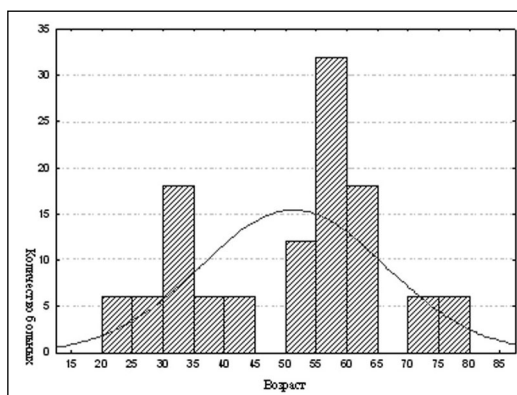


Рис. 1. Возрастная гистограмма исследуемых больных сепсисом

Мужчины составили 58% от всех поступивших пациентов. В состоянии сеп-

тического шока находилось 29 пациентов (26,9%), тяжелого сепсиса – 43 пациента (39,8%). Входными воротами сепсиса были: абдоминальная хирургическая патология, тяжелые инфекции мягких тканей, нозокомиальная пневмония, катетер-ассоциированная инфекция кровотока (табл. 1).

Больным проводился мониторинг гемодинамики, температуры тела, почасо-

вые значения для коагуляционного индекса лежат в диапазоне между -3.0 и +3.0. Положительные значения вне этого диапазона ($CI > +3.0$) указывают на то, что образец находится в гиперкоагуляции, тогда как отрицательные значения вне этого диапазона ($CI < -3.0$) указывают на то, что образец в гипокоагуляции.

Данные мониторинга, результаты лабораторных данных фиксировали на мо-

Таблица 1

Причины и степень тяжести в исследуемой группе

Сепсис по входным воротам инфекции	Сепсис по тяжести		
	сепсис	тяжелый сепсис	септический шок
Абдоминальная хирургическая патология	23	28	18
Тяжелые инфекции мягких тканей	5	13	7
Нозокомиальная пневмония	6	1	3
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	2	1	1

вого диуреза. Лабораторные исследования включали: развернутый анализ крови (Sysmex KX-21, Roche), биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий билирубин, Na^+ , K^+ , Cl^- ; Integra 400+, «Roche»), показатели КЩС (paO_2 , $cHCO_3$; Cobas b 221, «Roche Diagnostics GmbH»), исследование уровня Pct (ECL, «Elecsys 2010») и тромбоэластографию (ТЭГ) (TEG® 5000, «Hemoscope»).

С помощью TEG исследованы показатели: R – время сначала пробы до момента образования первых нитей фибрина (9-27 мин.), характеризует энзиматическую часть коагуляционного каскада; K – время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (2-9 мин.); MA – определяет динамические свойства соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa и отображает максимальную прочность сгустка. На 80% MA обусловлена количеством и свойствами (способностью к агрегации) тромбоцитов, на 20% – количеством образовавшегося фибрина. LY30 – изменение площади под кривой тромбоэластограммы в течение следующих за достижением MA 30 минут, по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса (прямоугольник с высотой MA), выраженное в процентах; представляет собой характеристику процесса растворения сгустка – лизиса. Коагуляционный индекс (CI) – является производным параметром от R, K, MA и угла (α) и характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом. Нормаль-

мент поступления в ОРИТ, через 48 и 96 часов с момента поступления.

Статистические исследования проводили для группы в целом и у выживших пациентов.

Последовательность исследований: получение данных описательной статистики, оценка распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, определение достоверности разницы исследуемых признаков (критерий Wilcoxon, с уровнем достоверности $p < 0,05$) в группах. С клинико-лабораторными признаками, имевшими достоверные различия в группах, проведен множественный регрессионный анализ, где зависимая переменная – исход заболевания в ОРИТ для всей исследуемой группы и койко/день в ОРИТ для группы выживших пациентов. Выявленные клинико-лабораторные признаки, оказывающие влияющие на исход в условиях ОРИТ, представлены в виде диаграмм Парето (режим quasi-Newton) [1]. Статистические исследования проведены с пакетом программ SPSS 13 (IBM SPSS, AMOS).

Результаты исследования

Сравнительные результаты клинико-лабораторных признаков в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Относительная летальность в исследуемой группе составила 32,4%. Множественный регрессионный анализ позволил выделить достоверно связанные клинико-лабораторные признаки в группе выживших и во всей группе пациентов (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительные клинико-лабораторные признаки в исследуемых группах больных

Клинико-лабораторные признаки	Группа в целом	Выжившие
к/д, сутки	8,34±3,75	14,60±8,02*
возраст, год	51,03±14,99	51,70±16,50
Glasgow, баллы	13,43 ±1,22	13,93±0,82
SOFA, баллы	6,12±3,26*	5,30±2,96
SAPS II, баллы	41,98±14,54*	38,73±8,03
АДсист, мм.рт.ст.	95±12,41	98±16,02
АДср, мм.рт.ст.	73±12,35	76±16,14
Температура тела (Т), 0С	37,49±0,60	37,33±0,66
Индекс оксигенации (IO), мм.рт.ст.	289,56±16,49	301,03±12,72*
Количество лейкоцитов (Le), 109/л	19,97±12,07*	16,12±4,45
П/я нейтрофилы, (пал),%	17,23±12,08*	14,5±6,31
Количество тромбоцитов (Tr), 109/л	189,81±136,90	234,90±65,09*
K+, mmol/L	4,01±0,59	3,88±0,55
Na+, mmol/L	141,19±5,96	139,33±4,62
Креатинин, mcmol/l	188,70±75,74*	138,42±49,98
Билирубин, mmol/L	14,64±16,03	12,47±9,53
Количество лимфоцитов (Лф), %	5,17±2,69	6,71±4,74*
Уровень прокальцитонина (Pct), ng/ml	11,28±10,56*	9,08±4,01
R(Время появления первых нитей фибрина),мин.	13,29±3,81*	11,48±3,39
K (прочность сгустка), мин.	3,66±2,34	3,44±2,07
Ang, 0	52,15±15,98	53,37±14,60
МА (максимальная прочность сгустка), mm	58,25±9,78	62,12±11,18
CI (коагуляционный индекс)	0,85±2,33	0,98±1,96
Ly30, (фибринолиз), %	13,52±8,98	18,25±11,85*

*достоверность различий (p<0,05, Wilcoxon)

Таблица 3

Достоверные результаты множественного регрессионного анализа клинико-лабораторных данных с исходом (койко/днём) сепсиса в условиях ОРИТ

Клинико-лабораторные признаки	вся группа		выжившие	
	Beta	p-level	Beta	p-level
SAPS II, балл	-0,66643	0,000026	-	-
Среднее артериальное давление (АДср), мм.рт.ст.	0,36812	0,013381	-	-
Температура тела (Т), 0С	-0,45617	0,000236	-	-
Количество лейкоцитов (Le), Ч109/л	0,72357	0,000800	-	-
П/я нейтрофилы, (пал),%	0,22244	0,000548	-	-
Количество лимфоцитов (Лф),%	0,44219	0,000001	-0,44219	0,000001
Прокальцитонинотест (Pct), ng/ml	-0,81519	0,004528	0,81519	0,004528
Количество тромбоцитов (Tr), Ч109/л	0,87118	0,000001	-0,87118	0,000001
R (Время образования первых нитей фибрина), мин.	-0,31904	0,010848	-0,72357	0,000800
Ly30, (фибринолиз),%	0,53304	0,000054	-0,48756	0,015262

Значимость выявленных факторов в группе выживших пациентов представлена в регрессионной модели с построением диаграммы Парето «по причине» (рис. 2).

Аналогичный вариант исследования применен к общей группе пациентов (рис. 3).

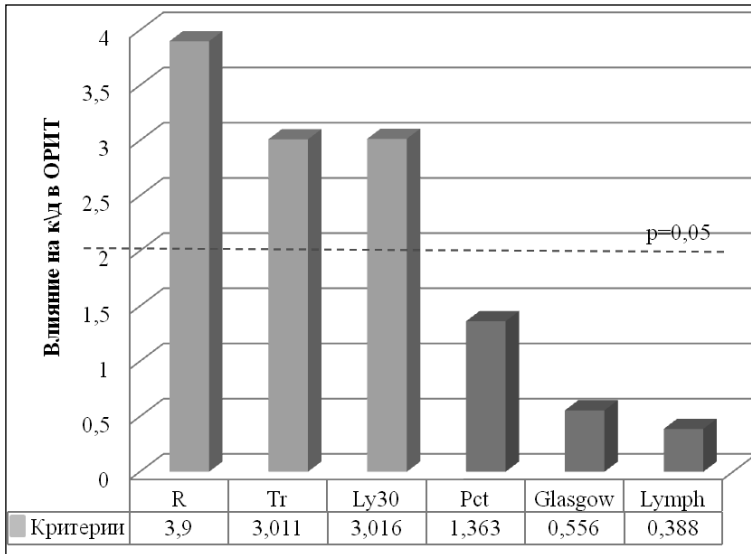


Рис. 2. Диаграмма Парето t-значения для коэффициентов влияния & к/д

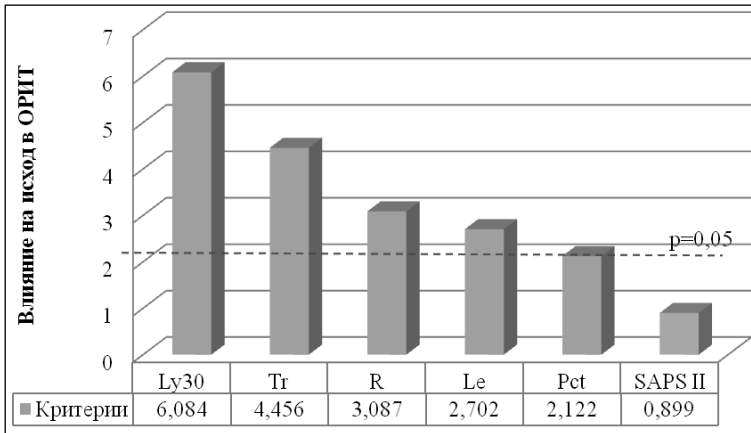


Рис. 3. Диаграмма Парето t-значения для коэффициентов влияния & исход в ОРИТ

Обсуждение

Ранняя диагностика сепсиса имеет принципиально важное значение, позволяющее своевременно начать адекватное лечение, а при необходимости, производить поиск источника инфекции. Для практикующего врача постоянно стоят вопросы:

Какой клинический или лабораторный показатель при сепсисе следует считать ранним?

В какой последовательности при сепсисе развиваются нарушения иммунитета, вегетативно-эндокринной регуляции и гемостаза?

Есть ли прямая количественная зависимость между выраженностью системного воспалительного процесса и значениями лабораторных данных?

Судя по критериям, входящим в оценочные шкалы тяжести, рост балльной оценки несет информацию о степени ор-

ганной дисфункции и не определяется ранними признаками.

Качественные и количественные изменения в клеточном составе крови не всегда однозначны в связи с длительностью течения системного воспаления, сопутствующими альтернативными причинами иммунодефицита.

Наиболее распространенный биохимический маркер сепсиса – Pct может иметь ложно-отрицательные значения и не является абсолютно специфичным. Динамика уровня Pct в лечении и в совокупности с другими клинико-лабораторными критериями [21, 29] имеет большую диагностическую ценность.

Особый интерес вызывает оценка влияния показателей гемостаза на исход сепсиса (АТ III, АРТТ, D-dimer, PT, TFPI, PAI-I, prot. C et S [9-12, 13-18, 24, 25, 36]). Ряд авторов отмечает, что использование показателей АРТТ (АПТВ) и PT (ПВ) не способно

точно отразить баланс коагуляции и антикоагуляции, а определение АТ III, протеинов С и S, ингибиторов тканевого пути и фибринолиза (TFPI, PAI-1) практически недоступно для широкого клинического исследования [16].

Достаточно перспективным считают оценку гемостаза при сепсисе методом ТЭГ. Основные достоинства метода состоят в возможности оценить все звенья гемостаза за сравнительно короткий временной интервал. В зависимости от тяжести сепсиса методом ТЭГ выявляют гипер- и гипокоагуляционный профили [8, 26]. Последний является независимым фактором риска неблагоприятного исхода [2, 7, 10, 22]. Выявление активации фибринолиза авторы определяют как специфический дифференциальный признак сепсиса, имеющий больший уровень чувствительности и специфич-

ности (соответственно: 84%; 94%; [2, 4]), чем уровень Pct.

При собственном статистическом исследовании из общей группы больных (108 человек) выделена группа выживших пациентов (73 человека). Исходя из стандартного подхода к лечению пациентов, группа выживших пациентов соответствовала благоприятному течению сепсиса. Группа в целом имела различия с группой выживших больных в оценке первичного статуса по шкалам SOFA, SAPS II. Лабораторные различия касались величин IO, Pct, показателей общего анализа крови (Лс, П/я нейтрофилы, Лф, Тр), уровня креатинина и характера ТЭГ (R, Ly30).

Достоверно с величиной койко-дня у выживших пациентов были связаны: процент лимфоцитов ($p=0,000001$), уровень тромбоцитов ($p=0,000001$), Pct ($p=0,004528$) и показателей ТЭГ (R, Ly30; соответственно $p=0,000800$; $0,0152$). Для исследуемой группы в целом факторов, влияющих на исход сепсиса в ОРИТ, значительно больше. Они определяют первичный статус пациента (SAPS II, $p=0,000026$), необходимость гемодинамической поддержки ($p=0,013381$), выраженность температурной реакции ($p=0,000236$), уровень лейкоцитоза и лимфоцитоза (соответственно $p=0,000800$; $0,000001$). Показатели ТЭГ (R, Ly30; соответственно $p=0,010848$; $0,000054$) также подтверждают достоверное влияние на летальность.

Построение регрессионной модели (логистическая регрессия) зависимых факторов на исход сепсиса позволило определить основную роль показателей гемостаза в обеих исследуемых группах.

В группе выживших – это гиперкоагуляционный профиль (R) с потреблением тромбоцитов (Tr) и активацией фибринолиза (Ly30; тромбинемия). Клинико-лабораторные показатели – оценка пациента по шкале Glasgow, уровень Pct и количество лимфоцитов – имеют важное вспомогательное значение.

Для исследуемой группы в целом активация фибринолиза (прогрессирующая тромбинемия) является ведущим предиктором. Она сопровождается потреблением тромбоцитов и переходом гиперкоагуляционного профиля в гипокоагуляционный. Дополнительными важными признаками прогрессирующего сепсиса являются уровень лейкоцитоза, Pct и оценка тяжести по шкале SAPS II.

Таким образом, уровень тромбинемии, включенный в оценочные шкалы по диагностике ДВС-синдрома (ISTH, [28]), следует рассматривать как важнейший достоверный предиктор сепсиса.

Выводы

1. Показатели гемостаза являются достоверными предикторами сепсиса. Они характеризуют признаки нарастающей тромбинемии.

2. Переход от гиперкоагуляционного профиля к гипокоагуляционному по ТЭГ определяет неблагоприятный прогноз сепсиса.

3. Метод тромбоэластографии является оптимальным скрининг-методом для выявления особенностей нарушений гемостаза при сепсисе, позволяющим интегрально оценить коагуляционное, тромбоцитарное звенья гемостаза и активность фибринолиза.

4. Дополнительными достоверными лабораторными признаками неблагоприятного течения сепсиса являются: уровень лейкоцитоза, прокальцитонина, лимфоцитоза.

Список литературы

1. Маренко В.А. Информационно-синергетический подход к анализу медицинских данных // Медицинская информатика. – 2009. – № 2 (20). – С.33-38.
2. Adamzik M., Eggmann M., Frey U.H., Goring K., Brocker-Preuss M., Marggraf G., Saner F., Eggebrecht H., Peters J., Hartmann M. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults // Crit Care. – 2010. – 14. – R178.
3. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. – 2001. – 69. – P.89-95.
4. Brenner T., Schmidt K., Delang M., Mehrabi A., Bruckner T., Lichtenstern C., Martin E., Weigand M.A., Hofer S. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock – cross-links between inflammation and haemostasis. Acta Anaesthesiol Scand. – 2012. – 56. – P.1277–1290.
5. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://ccforum.com/content/14/1/R15>.
6. Cavallazzi R., Bennin CL, Hirani A, Gilbert C, Marik PE: Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients. J Intensive Care Med. – 2010. – 25. – P.353–357.
7. Chiari F., Ickx B., Barvais L., Vincent J-L, Piagnerelli M. Does activated protein C influence the coagulation system assessed by the rotative thromboelastometry analysis [abstract] // Intensive Care Med. – 2009. – Conference: P.162.
8. Collins P.W., Macchiavello L.I., Lewis S.J., Macartney N.J., Saayman A.G., Luddington R., Baglin T., Findlay G.P. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls // Br. J. Haematol. – 2006. – 135. – P.220–227.
9. Drake T.A., Cheng J., Chang A., Taylor F.B. Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboons with lethal Escherichia coli sepsis // Am. J. Pathol. – 1993. – 142. – P.1458-1470.

10. Durila M., Bronsky J., Harustiak T., Pazdro A., Pechova M., Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography) // *BMC Anesthesiol.* – 2012. – 12:12.
11. Fisher C.J. Jr, Yan S.B.: Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases // *Crit Care Med.* – 2000. – 28. – P.49-56.
12. Heuer J.G., Sharma G.R., Gerlitz B., Zhang T., Bailey D.L., Ding C., Berg D.T., Perkins D., Stephens E.J., Holmes K.C., Grubbs R.L., Fynboe K.A., Chen Y.F., Grinnell B., Jakubowski J.A. Evaluation of protein C and other biomarkers as predictors of mortality in a rat cecal ligation and puncture model of sepsis // *Crit Care Med.* – 2004. – 32. – P.1570-1578.
13. Kinasewitz G.T., Yan S.B., Basson B., Comp P., Russell J.A., Cariou A., Um S.L., Utterback B., Laterre P.F., Dhainaut J.F. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569] // *Crit Care.* – 2004. – 8. – P.82-90.
14. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit Care Med.* – 2006. – 34. – P.1589-1596.
15. Lever A., Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis // *BMJ.* – 2007. – 335. – P.879-883.
16. Levi M, Meijers J.C. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev.* – 2011. – 25.P.33-37.
17. Lin S.M., Wang Y.M., Lin H.C., Lee K.Y., Huang C.D., Liu C.Y., Wang C.H., Kuo H.P. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis // *Crit Care Med.* – 2008. – 36. – P.683-689.
18. Madoiwa S., Nunomiya S., Ono T., Shintani Y., Ohmori T., Mimuro J., Sakata Y.: Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced isseminated intravascular coagulation // *Int. J. Hematol.* – 2006. – 84. – P.398-405.
19. Marshall J.C., Reinhart K.: Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* – 2009. – 37. – P.2290-2298.
20. Massion P.B., Peters P., Ledoux D., Zimmermann V., Canivet J.L., Massion P.P., Damas P., Gonthot A. Persistent hypocoagulability in patients with septic shock predicts greater hospital mortality: impact of impaired thrombin generation // *Intensive Care Med.* – 2012. – 38. – P.1326–1335.
21. Nobre V., Harbarth S., Graf J.D., Rohner P., Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – 177. – P.498-505.
22. Ostrowski S.R., Windelov N.A., Ibsen M., Haase N., Perner A., Johansson P.I. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *J. Crit Care* 2013. – 28. – P.317.
23. Marik P.E. Don't miss the diagnosis of sepsis! // *Critical Care* 2014 18:529.
24. Pettila V., Pentti J., Pettila M., Takkunen O., Jousela I.: Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis // *Crit Care Med.* – 2002. – 30. – P.271-275.
25. Pralong G., Calandra T., Glauser M.P., Schellekens J., Verhoef J., Bachmann F., Kruithof E.K. Plasminogen activator inhibitor 1: a new prognostic marker in septic shock // *Thromb. Haemost.* – 1989. – 61. – P.459-462.
26. Raineri S.M., Cangemi L., Cortegiani A., Cascio N.D., Mineo G., Evangelico G., Giarratano A.: Fibrinolysis system, monitored by thromboelastography (TEG) and PAI-1 activity, in septic patients undergoing tight glycemic control [abstract] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Conference: S162.
27. Rangel-Frausto M.S., Wenzel R.P. The epidemiology and natural history of bacterial Sepsis // В книге: Sepsis and multiorgan failure. Ed 1997. – P.27-34.
28. Gando S., Saitoh D. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis *Critical Care.* – 2013. – 17:R111 doi:10.1186/cc12783
29. Karlsson S., Heikkinen M. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study *Critical Care.* – 2010. – 14:R205 doi:10.1186/cc9327
30. Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine 2013. www.survivingsepsis.org // Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012.
31. Su C.P., Chen T.H., Chen S.Y., Ghang W.C., Wu G.H., Sun H.Y., Lee C.C., Wang J.L., Chang S.C., Chen Y.C., Yen A.M., Chen W.J., Hsueh P.R. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: a preliminary report // *J. Microbiol Immunol Infect.* – 2011. – 44. – P.449–455.
32. Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S.: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2007. – 7. – P.210-217.
33. Tromp M., Lansdorp B., Bleeker-Rovers C.P., Gunnewiek J.M., Kullberg B.J., Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement // *J. Infect.* – 2012. – 65. – P.292–301.
34. Umgelter A., Msmer G., Schmid R.M., Kreyman B. Thromboelastography and platelet function assay in cirrhosis and sepsis [abstract] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Conference: S160.
35. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2013. – 13. – P.426–435.
36. Zakariah A.N., Cozzi S.M., Van Nuffelen M., Clausi C.M., Pradier O., Vincent J.L.: Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients // *Crit Care Med.* – 2008. – 36. – P.1507-1512.
37. Zambon M., Ceola M., Almeida-de-Castro R., Gullo A., Vincent J.L. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster // *J. Crit Care.* – 2008. – 23. – P.455-460.