

Н. М. БГАНЕ, А. В. ТРЕМБАЧ

## ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК,  
Россия, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, 1, тел. +78612670581. E-mail: n.bgane@yandex.ru

В работе исследовано влияние методов почечно-заместительной терапии – гемодиализа, на основные параметры гемостаза у 41 детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью. Дифференциальная диагностика исходных коагулопатий выявила в 93% случаев ДВС-синдром и в 7% – печеночную коагулопатию. Установлено, что в условиях гемодиализа отмечалась нормализация коагуляционной и фибринолитической активности и основных параметров гемостаза. При этом выявлено, что данные изменения зависят от возрастной группы и стадии ДВС-синдрома: для детей младшего возраста с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатией было характерно восстановление основных показателей гемостаза через 48 часов, а у детей старшего возраста – через 24 часа; для детей младшего и старшего возраста с коагуляционным вариантом ДВС-синдрома характерны нормализация параметров гемостаза и активация фибринолиза в течение 24 часов. Показатели летальности у детей до года составили 20%, а у детей старше года – 5,5%.

**Ключевые слова:** гемодиализ, тяжелый сепсис, ДВС-синдром, гемостаз.

N. M. BGANE, A. V. TREMBACH

## THE DYNAMICS OF HEMOSTASIS MARKERS IN CHILDREN WITH SEVERE SEPSIS UNDER HEMODIALYSIS INFLUENCE

Children's regional hospital of Krasnodar kray healthcare ministry MZ KK,  
Russia, 350007, Krasnodar, Pobeda sq., 1, tel. +78612670581. E-mail: n.bgane@yandex.ru

This study investigated the influence of renal replacement therapy (hemodialysis) on basic parameters of hemostasis in 41 children (4 months – 17 years old) with severe sepsis and multiple organ dysfunction. Differential diagnosis of initial coagulopathies revealed follow: the incidence of syndrome DIC was 93%, and 7% – liver coagulopathy. We found hemodialysis led to normalizing of serum coagulating and antifibrinolytic activity and basic parameters of hemostasis. These changes of hemostasis depends on age of child and stage of syndrome DIC. Infants with consumption coagulopathy and insufficient liver function showed the normalizing of hemostasis after 48 hours. Older children restored parameters of hemostasis during 24 hours. All children with coagulating variant of syndrome DIC showed hemostasis normalizing after 24 hours. Mortality was 20% in infants group and 5.5% among older children.

**Key words:** hemodialysis, severe sepsis, syndrome DIC, hemostasis.

### Введение

В основе патогенеза сепсиса у детей лежит сложный процесс, включающий в себя взаимодействие между плейотропными медиаторами, обладающими про- и противовоспалительными характеристиками. При этом продукты жизнедеятельности микроорганизмов – эндотоксины способствуют запуску и развитию воспалительного каскада, передаются через цитокины с повреждением микрососудистого русла, которые, в свою очередь, воздействуют также на систему гемостаза, приводя к развитию коагулопатий и полиорганной недостаточности [10, 12].

Важным нововведением в интенсивной терапии тяжелого сепсиса у детей является применение экстракорпоральных методов терапии – почечно-заместительной терапии [19, 21]. Специфическое действие почечно-заместительной терапии – гемодиализа заключается в удалении из циркуляции организма не

только цитокинов, прокоагулянтов и специфических медиаторов сепсиса – TNF, интерлейкинов, лейкотриенов, простагландинов, эндотоксинов [5, 9, 24, 26], но и ингибиторов фибринолиза, продуктов деградации фибрина/фибриногена, которые поддерживают ДВС-синдром при тяжелом сепсисе и способствуют полиорганной недостаточности [6, 7, 15, 16].

В связи с тем что летальность у детей с тяжелым сепсисом в сочетании с коагулопатией и полиорганной недостаточностью, по данным разных авторов, остается высокой и составляет 50–80% [2, 17, 28], проведение экстракорпоральных методов терапии тяжелого сепсиса у детей, которые влияют как на патогенетические звенья сепсиса, течение септического процесса, так и на имеющиеся при этом нарушения системы гемостаза – коагулопатии, является актуальным в педиатрии.

Цель исследования – изучить влияние экстракорпоральных методов терапии – гемодиализа на

динамику маркеров гемостаза при тяжелом сепсисе у детей.

### Материалы и методы исследования

В настоящей работе представлены результаты комплексного исследования 41 ребенка в возрасте 4 месяцев – 17 лет с тяжелым сепсисом, находившегося в анестезиолого-реанимационном отделении детской краевой клинической больницы г. Краснодара.

Особенности гемостаза в отличие от взрослых и детей от 1 года до 18 лет отмечаются у детей до года и проявляются в относительно низком уровне естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и S), плазминогена, факторов контактной фазы свертывания и дефиците факторов свертывания крови (II, VII, IX, X, XII) [3, 4, 20]. Учитывая эти возрастные особенности гемокоагуляции, исследованных пациентов разделили на две возрастные группы: I – дети от 1 месяца до 1 года; II – дети от 1 года до 17 лет. Оценка тяжести состояния у детей проводилась по педиатрической оценочной шкале PELOD Score, рекомендованной в 2005 г. экспертной комиссией на конференции International pediatric sepsis consensus conference, информационная ценность которой была доказательно обоснована в ходе мультицентрового исследования [11]. Выявлялись критерии диагностики тяжелого сепсиса у детей, рекомендованные экспертной комиссией на конференции International pediatric sepsis consensus conference (IPSSC) [8].

В таблице 1 представлена характеристика исследуемых пациентов.

Для оценки состояния системы гемостаза пациентов выполнялись следующие биохимические тесты автоматическим коагулометром «ACL-9000», автоматическим гематологическим анализатором «Celdin 3700»:

1. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
2. Протромбиновое время (ПТВ);
3. Тромбиновое время (ТВ);
4. Концентрация фибриногена в плазме крови;
5. Содержание антитромбина III в плазме (А-III);
6. Количество тромбоцитов;
7. Протамин-сульфатный тест для определения уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Для исследования биохимических параметров гемостаза кровь помещали в пластиковую пробирку,

покрытую силиконом, с раствором 3,8%-ного цитрата натрия и перемешивали. Соотношение «кровь/раствор цитрата натрия» – 9:1. Для исследования общего анализа крови использовался автоматический гематологический анализатор крови «Ms4» (США). Для комплексной оценки состояния системы гемостаза и ее компенсаторного состояния при воздействии патологических стимулов использовалась тромбоэластография (ТЭГ) с помощью тромбоэластографа «TEG 5000» фирмы «Haemoscore» (США), имеющего аналитическое программное обеспечение TEG через плату интерфейса A/D. На ее базе определялись следующие расчетные величины: фибринолитическая активность – LY30, стадия и динамика образования сгустка – R, k, плотность образовавшегося сгустка – MA.

При диагностике коагулопатий использовали:

алгоритм дифференциальной диагностики приобретенных коагулопатий [1];

рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу по диагностике и интенсивной терапии ДВС-синдрома (2009 г.) [25];

выделение варианта течения синдрома ДВС в зависимости от признаков превалирования активации коагуляционного или фибринолитического звена гемостаза [14].

При проведении гемодиализа применяли:

многофункциональный аппарат для экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации детей и взрослых «Aquarius» фирмы «Edwards» (Германия);

многофункциональный аппарат для эфферентных методов терапии «Prisma-Flex» компании «Gambro Medical» (Швеция).

Высокообъемную вено-венозную гемодиализацию проводили всем детям с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью [18], с использованием скорости замещающего раствора 100 мл/кг/час и диализата 50 мл/кг/час [22], в течение 4 часов, однократно, при этом в качестве замещающего раствора и диализата использовали бикарбонатный раствор «Accisol» фирмы «Baxter» (США). В качестве антикоагулянта при экстракорпоральных методах терапии использовался гепарин в дозе 20–30 Ед/кг/час, при коагулопатии потребления – 1,5%-ный раствор цитрата декстрозы ACD-A.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ «Primer of Biostatics 4.03» («McGraw Hill», США). Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (25% и 75%

Таблица 1

### Характеристика исследованных групп

| Показатель                              | I группа       | II группа    |
|-----------------------------------------|----------------|--------------|
| <b>Общие данные</b>                     |                |              |
| Возраст (месяц, год)                    | 4 мес. – 1 год | 9 (1–17) лет |
| Количество (n)                          | 5              | 36           |
| PELOD (баллы)                           | 25 (20–30)     | 25 (20–30)   |
| <b>Нозологическая характеристика</b>    |                |              |
| Острый гематогенный остеомиелит         | 1              | 18           |
| Разлитой перитонит                      | 2              | 8            |
| Абсцесс брюшной полости                 | 1              | 4            |
| Деструктивная пневмония                 | -              | 1            |
| Химический ожог пищевода, медиастенит   | -              | 4            |
| Цирроз печени                           | 1              | -            |
| Обширные флегмоны конечностей, туловища | -              | 1            |

## Структура коагулопатий у детей I группы с тяжелым сепсисом

| Вариант коагулопатий                | Количество (n) |
|-------------------------------------|----------------|
| Коагуляционный вариант ДВС-синдрома | 1              |
| Коагулопатия потребления            | 3              |
| Печеночная коагулопатия             | 1              |

соответственно). Для межгруппового сравнения применялся критерий Крускала-Уоллиса, а для внутригруппового сравнения – критерий Уилкоксона.

## Результаты исследования

Дифференциальная диагностика исходных коагулопатий у детей I группы выявила в большинстве случаев ДВС-синдром, а у 1 пациента – печеночную коагулопатию (табл. 2).

У ребенка I группы с тяжелым сепсисом и с коагуляционным вариантом ДВС-синдрома перед проведением гемодиализа наблюдали активацию свертывающей системы крови, что проявилось в повышении уровня РФМК, фибриногена, снижении величины АЧТВ и ПТВ, ТВ при этом оставалось в пределах нормальных значений. Также наблюдали тромбоцитоз и увеличение плотности образующегося сгустка, что отражалось в увеличении времени R и K, амплитуды параметра МА по данным тромбоэластограммы и угнетение фибринолиза, что отображалось снижением показателя LY30 на ТЭГ, с показателями ПДФ в норме. У остальных детей с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатией наблюдали снижение уровня фибриногена, тромбоцитов, АТ III, гепатокомплекса, удлинение АЧТВ, ПТВ, ТВ. Повышение уровня РФМК и ПДФ отмечали у детей с коагулопатией потребления, а у ребенка с печеночной коагулопатией эти показатели были в пределах нормального диапазона. Анализ параметров тромбоэластограммы у этих детей выявил достоверное удлинение времени и начала образования сгустка (R, K) с уменьшением амплитуды МА и прочности образовавшегося сгустка (табл. 4).

При исследовании динамики маркеров гемостаза в условиях гемодиализа в I группе у ребенка с коагуляционным вариантом неявного (лабораторного) ДВС-синдрома и с исходным угнетением фибринолиза отмечали нормализацию показателей гемостаза и активацию фибринолитической системы, что отразилось в достоверном снижении РФМК и тромбоцитоза через 48 часов, достоверном изменении параметров тромбоэластограммы (ТЭГ): увеличение времени R и K и уменьшение амплитуды МА, и достоверном увеличении показателей фибринолитической активности: LY30

и ПДФ. У остальных детей I группы с коагулопатией потребления наблюдали достоверное уменьшение показателей АЧТВ, РФМК и ПДФ на 2-е сутки, достоверное изменение параметров тромбоэластограммы (ТЭГ), уменьшение времени R и K, выявили взаимосвязь увеличения амплитуды МА на фоне достоверного повышения тромбоцитов через 48 часов (табл. 4). У ребенка с печеночной коагулопатией отмечали нормализацию показателей АЧТВ, ПТВ и ТВ на 2-е сутки, изменение параметров тромбоэластограммы (ТЭГ) – уменьшение времени R и K и увеличение амплитуды МА, через 48 часов. У 1 ребенка (20%) с тяжелым сепсисом, с оценкой тяжести состояния по педиатрической оценочной шкале PELOD Score 30 баллов, с вероятностью летального исхода 90% отмечали отсутствие эффекта от экстракорпоральных методов терапии и летальный исход на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Дифференциальная диагностика исходных коагулопатий у детей II группы выявила в большинстве случаев ДВС-синдром (94,5%), а в 5,5% случаев – печеночную коагулопатию (табл. 3).

У детей II группы с тяжелым сепсисом и с коагуляционным вариантом ДВС-синдрома перед проведением гемодиализа, также как и у детей I группы, наблюдали активацию свертывающей системы крови, что проявилось в повышении уровня РФМК, фибриногена, величина АЧТВ, ПТВ и ТВ при этом оставалась в пределах нормальных значений. Также наблюдали тромбоцитоз и увеличение плотности образующегося сгустка, что отражалось в увеличении времени R и K, амплитуды параметра МА по данным тромбоэластограммы. Угнетение фибринолиза отмечали у большинства детей, что отображалось снижением показателя LY30 на ТЭГ, с показателями ПДФ в норме, как и у детей I группы. У остальных детей с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатией наблюдали снижение уровня фибриногена, тромбоцитов, АТ III, гепатокомплекса, удлинение АЧТВ, ПТВ, ТВ. Повышение уровня РФМК и ПДФ отмечали у детей с коагулопатией потребления, а у детей с печеночной коагулопатией эти показатели были в пределах нормального диапазона. Анализ параметров тромбоэластограммы у этих

Таблица 3

## Структура коагулопатий у детей II группы с тяжелым сепсисом

| Вариант коагулопатий                | Количество (n) |
|-------------------------------------|----------------|
| Коагуляционный вариант ДВС-синдрома | 20             |
| Коагулопатия потребления            | 14             |
| Печеночная коагулопатия             | 2              |

детей выявил достоверное удлинение времени и начала образования сгустка (R, K) с уменьшением амплитуды МА, то есть снижением прочности образовавшегося сгустка (табл. 4).

При исследовании динамики маркеров гемостаза в условиях гемодиализа во II группе у всех детей с коагуляционным вариантом неявного (лабораторного) ДВС-синдрома и исходным угнетением фибринолиза отмечали нормализацию показателей гемостаза и активизацию фибринолитической системы, что отразилось в достоверном снижении РФМК и тромбоцитоза на 2-е сутки, достоверном изменении параметров тромбоэластограммы (ТЭГ) – увеличение времени R и K и уменьшение амплитуды МА, и достоверном увеличении показателей фибринолитической активности: LY30 и ПДФ через 24–48 часов. У остальных детей II группы с коагулопатией потребления наблюдали достоверное уменьшение показателей АЧТВ на 1-е сутки, РФМК и ПДФ – на 2-е сутки, достоверное изменение параметров тромбоэластограммы (ТЭГ) – уменьшение времени R и K, и выявили взаимосвязь увеличения амплитуды МА на фоне достоверного повышения тромбоцитов через 48 часов (табл. 4). У 2 детей с печеночной коагулопатией отмечали нормализацию показателей АЧТВ, ПТВ и ТВ на 2-е сутки и изменение параметров

тромбоэластограммы (ТЭГ) – уменьшение времени R и K и увеличение амплитуды МА, через 24–48 часов. У 2 детей старшего возраста (5,5%) с оценкой тяжести состояния по педиатрической оценочной шкале PELOD Score 30 баллов и с вероятностью летального исхода 90% отмечали отсутствие эффекта от экстракорпоральных методов терапии и летальный исход на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Сравнение исходных коагулопатий I и II группы выявило, что у 3 детей (60%) младшего возраста отмечали коагулопатию потребления, у 1 ребенка (20%) – коагуляционный вариант неявного (лабораторного) ДВС-синдрома, а у 1 ребенка (20%) с циррозом печени и с тяжелым сепсисом – печеночную коагулопатию. У большинства детей старшего возраста в 55% случаев при тяжелом сепсисе наблюдали коагуляционный вариант неявного (лабораторного) ДВС-синдрома, в 39% случаев – коагулопатию потребления, у остальных 2 детей (6%) с тяжелым сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности – печеночную коагулопатию.

Полученные нами результаты исследования соответствуют литературным данным, согласно которым при гемодиализе у детей I и II групп с коагуляционным вариантом ДВС-синдрома и с исходным угнетением фибринолиза вследствие удаления из циркуляции

Таблица 4

### Динамика маркеров гемостаза в условиях гемодиализа

| Показатели           | Группа | Медиана (перцентили 25–75) |                   |                     |
|----------------------|--------|----------------------------|-------------------|---------------------|
|                      |        | Исходно                    | Через 24 часа     | Через 48 часов      |
| Тромбоциты (тыс/мкл) | I      | 75 (70–80)                 | 75 (75–85)        | 95* (90–95)         |
|                      | II     | 475 (79,5–542)             | 460 (79,5–507,5)  | 375* (148,75–407,5) |
| АЧТВ (с)             | I      | 77 (69–82)                 | 72 (69–81)        | 45* (45–50)         |
|                      | II     | 40 (35,5–77,75)            | 37* (34–59,75)    | 37,5* (35,5–42,5)   |
| ПТВ (с)              | I      | 29 (25–31)                 | 29 (22–30)        | 20* (12–29)         |
|                      | II     | 14,5 (12–29,75)            | 15 (12–30,25)     | 13,5 (10,75–29,5)   |
| ТВ (с)               | I      | 21 (20–25)                 | 21 (19–23)        | 20 (15–21)          |
|                      | II     | 17 (15–20,25)              | 17 (16–21)        | 16 (14–20)          |
| Фибриноген (г/л)     | I      | 1,5 (1–2)                  | 2 (1,5–2)         | 2 (1–2)             |
|                      | II     | 4,5 (1,45–5,3)             | 4 (2–5)           | 3,9 (2,2–4,9)       |
| ПДФ (мг/мл)          | I      | 12 (4–12)                  | 11,5 (4,25–12)    | 9* (6–9)            |
|                      | II     | 5 (4–13,75)                | 5 (4,25–10)       | 6* (5–6,75)         |
| РФМК (г/л)           | I      | 12 (10–13)                 | 12 (10–12)        | 8* (8–9)            |
|                      | II     | 13 (12–14)                 | 12 (11–13)        | 8* (7–10)           |
| Гепатоккомплекс (%)  | I      | 67 (45–75)                 | 70 (50–77)        | 70,5 (51–77)        |
|                      | II     | 67,5 (43,75–75)            | 70,5 (51,5–77)    | 70,5 (51–79)        |
| АТ III (%)           | I      | 60 (40–70)                 | 60 (45–70)        | 60 (50–70)          |
|                      | II     | 60 (40–70)                 | 60 (45–75)        | 65 (50–70)          |
| ТЭГ, R (мин)         | I      | 50 (45–50)                 | 49 (41–50)        | 25* (15–25)         |
|                      | II     | 5,7 (3,4–40,75)            | 12* (11,25–33,75) | 26* (21–32,25)      |
| ТЭГ, K (мин)         | I      | 20 (17–20)                 | 21 (18–21)        | 11* (10–12)         |
|                      | II     | 3 (2–17)                   | 5,5* (3,5–14,75)  | 8* (5–10,5)         |
| ТЭГ, МА (мм)         | I      | 15 (15–20)                 | 15 (15–20)        | 32* (30–35)         |
|                      | II     | 70 (15–80)                 | 69 (16–70)        | 59* (35–65)         |
| ТЭГ, LY30 (%)        | I      | 0                          | 0                 | 0 (0–3)             |
|                      | II     | 0                          | 3* (2–4)          | 3,5* (2–4,5)        |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием по критерию Уилкоксона.

организма и снижения концентрации ингибиторов фибринолиза и прокоагулянтов [13] наблюдали нормализацию коагуляционной активности: активацию фибринолитической системы, снижение прочности образующегося сгустка, тромбоцитоза и уменьшение уровня РФМК.

У детей при тяжелом сепсисе с коагулопатией потребления и печеночной коагулопатией проведение гемодиализации имело аналогичный эффект, и также наблюдали нормализацию показателей коагуляционного и фибринолитического звеньев и увеличение прочности образующегося сгустка на фоне повышения уровня тромбоцитов [23].

## Обсуждение

При сравнении динамики маркеров гемостаза в условиях гемодиализации у детей I и II групп с тяжелым сепсисом было выявлено, что нормализацию коагуляционной активности и достоверные изменения показателей гемостаза (АЧТВ, параметров тромбоэластограммы) у детей младшего возраста отмечали через 48 часов, а у детей старшего возраста – через 24 часа.

Полученные результаты связаны с тем, что у детей младшего возраста с тяжелым сепсисом система гемостаза находится в более декомпенсированном состоянии, и для их коррекции в условиях экстракорпоральных методов терапии, соответственно, требуется более длительное время, чем у детей старшего возраста [27].

Дифференциальная диагностика исходных коагулопатий у большинства детей с тяжелым сепсисом I и II групп выявила превалирование ДВС-синдрома; у детей I группы – коагулопатии потребления, II группы – коагуляционного варианта ДВС-синдрома и реже – коагулопатии потребления и печеночной коагулопатии.

Экстракорпоральные методы терапии эффективно влияют на динамику маркеров гемостаза у детей разных возрастных групп при тяжелом сепсисе и приводят к нормализации показателей коагуляционного и фибринолитического звеньев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И. Б., Синьков С. В., Шапошников С. А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. – М.: Практическая медицина, 2008. – 331 с.
2. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В. Сепсис у детей. – М.: Мокиев, 2001. – 370 с.
3. Кобец Т. В., Бассальго Г. А. Курс лекций по детской гематологии. – Изд-во «Симферополь», 2000. – 77 с.
4. Коколина В. Ф., Румянцев А. Г. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. – Том IV. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 792 с.
5. Berlot G., Lucangelo U., Galimberti G. G. Gran. Hemodiafiltration in sepsis current opinion in critical care // *Renal system*. – 2000. – Vol. 6. – P. 437–441.
6. Bernd G. Stegmayr. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome therapeutic apheresis // *Journal of nephrology* – 2001. – V. 6. – P. 123–127.
7. Garcia-Fernandez N., Lavilla F. J., Rocha E., Purrov A. Haemostatic changes in systemic inflammatory response syndrome during continuous renal replacement therapy // *Journal of nephrology*. – 2000. – Vol. 13. – P. 282–289.
8. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. crit. care med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2–8.

9. Joannidis M. The clinical application of CRRT-current status: Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure // *Seminars in dialysis*. – 2009. – Vol. 22. – P. 160–164.
10. Lei M. G., Gao J. J., Morrisson D. C. et al. Pathogenesis of sepsis: Current concept and emerging therapies // *Mo med.* – 2003. – Vol. 100. – P. 524–529.
11. Leteurtre S., Marinot A., Duhamel A. et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Prospective, observation, multicenter study // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 192.
12. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology // *An. med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 41–49.
13. Madoiwa Seiji, Nunomiya Shin et al. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation // *International journal of hematology*. – 2006. – V. 4. – P. 398–440.
14. Matsuda T. Clinical aspects of DIC--disseminated intravascular coagulation // *Pol. j. pharmacol.* – 1996. – Vol. 48 (1). – P. 73–75.
15. McMaster P., Shann F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis // *Pediatr. crit. care med.* – 2003. – Vol. 4. – P. 2–7.
16. Oral M., Yilmaz A., Yilmaz D. et al. The place of Plasmapheresis in septic patients complicated with disseminated intravascular coagulation // *Critical care*. – 2004. – Vol. 8 (1). – P. 150.
17. Ören H., Cingöz I., et al. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: Clinical and Laboratory features and prognostic factors influencing the survival pediatric // *Hematology-oncology*. – 2005. – Vol. 22 (8). – P. 679–688.
18. Patrick D., Brophy M. D., Timothy E., Bunchman M. D. References and overview for hemofiltration in pediatrics and adolescents // 4th International conference on pediatric CRRT, Febr. – Switzerland, 2006.
19. Phillip R., Dellinger M. D. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Crit. care med.* – 2008. – Vol. 36 (1). – P. 296–327.
20. Rennie J. M., Robertson N. R. C. Manual of neonatal intensive care // Oxford univ. pr. – 2001. – P. 576.
21. Ronco C., Bellomo R. et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure a prospective randomized trial // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 26–30.
22. Ronco C., Intini V. D., Bellomo R. et al. The rationale for extracorporeal therapies in sepsis // *Advances in sepsis*. – 2004. – V. 4. № 1.
23. Sacha Zeerleder M. D. et al. Disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Chest*. – 2005. – Vol. 128 (4). – P. 2864–2875.
24. Stegmayr B. Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome // *Clin. chem. lab. med.* – 1999. – Vol. 37 (3). – P. 327–332.
25. [Guideline] Taylor F. B. Jr., Toh C. H., Hoots W. K., Wada H., Levi M. Scientific subcommittee on disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the international society on thrombosis and haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb haemost.* – 2009. – Vol. 86 (5). – P. 1327–1330.
26. Fortenberry J., Paden M. Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: Experience and promise // *Seminars in pediatric infectious diseases*. – 2009. – Vol. 17 (2). – P. 72–79.
27. Hardaway R. M., Williams C. H., Vasquez Y. Disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Semin. tromb. hemost.* – 2001. – Vol. 27 (6). – P. 577–583.
28. Watson R. S., et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States // *Am j. respir. crit. care med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 695–701.