

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей. Диагностика и лечение

Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации Научного центра здоровья детей РАМН, профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 783-27-91, **e-mail:** rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 19.09.2010 г., **принята к печати:** 08.11.2010 г.

Статья посвящена современным подходам к патофизиологии, диагностике и лечению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Коагулопатия потребления является грозным осложнением и ассоциируется с существенным повышением показателей смертности у детей. Причинами развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) может стать системный воспалительный ответ и/или попадание прокоагулянтного материала в кровоток. Хронический ДВС-синдром может протекать бессимптомно, в то время как острый проявляется кровоточивостью, тромбозами, полиорганной недостаточностью. Лабораторная диагностика должна быть серийной и определять комбинацию показателей свертывания крови. ДВС-синдром — вторичная клиническая манифестация основной патологии, поэтому ключевой задачей комплексной терапии является лечение основного заболевания.

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, причины, патогенез, диагностика, лечение, дети.

Коагулопатия потребления, хорошо известная как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, характеризуется патологической активацией прокоагулянтного потенциала крови, что сопровождается выпадением фибрина, потреблением гемостатических компонентов, включая тромбоциты, фибриноген и другие факторы свертывания крови. При этом хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) может протекать бессимптомно, в то время как острый характеризуется кровоточивостью, тромбозами, впоследствии — тканевой гипоксией, полиорганной недостаточностью и нередко смертью [1].

Международное общество по тромбозам и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) дает следующее определение: «ДВС-синдром — приобретенный синдром, характеризующийся генерализованной активацией внутрисосудистой коагуляции, возникающей на уровне микроциркуляции и ее (микроциркуляцию) повреждающий, что вызывает органную дисфункцию» [2].

Причины развития ДВС-синдрома

Все причины развития данного осложнения условно можно разделить на две патогенетические группы: результат системного воспалительного ответа, приво-

R.F. Tepaev

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Disseminated intravascular coagulation in children. Diagnostics and treatment

The article focuses on modern approaches to pathophysiology, diagnostics and treatment of disseminated intravascular coagulation. Consumptive coagulopathy is a serious complication and associated with significantly increased mortality in children. The causes of developing disseminated intravascular coagulation (DIC) may be a systemic inflammatory response and/or an entry of procoagulant material into bloodstream. Chronic DIC may run with no symptoms whilst the acute DIC may be accompanied with bleeding, thrombosis, and multiorgan failure. The laboratory diagnostics should be serial and determine the combination of blood coagulation indicators. DIC is a secondary clinical manifestation of the core pathology, hence the key objective of an integrated therapy is to treat the core disease.

Key words: Disseminated Intravascular Coagulation, causes, pathogenesis, diagnostics, treatment, children.

дающий к активации цитокинового каскада с последующей прогрессией коагуляции (например при сепсисе, поли-травме) и/или попадание прокоагулянтного материала в кровоток (например при онкологических заболеваниях). В некоторых ситуациях могут присутствовать оба пути (например сочетанная травма или панкреонекроз).

Бактериальные инфекции и сепсис — ведущие причины развития ДВС-синдрома у детей. При этом необходимо отметить, что не существует никаких различий в частоте возникновения ДВС-синдрома как при грампозитивном, так и при грамотрицательном сепсисе. Другие инфекционные причины — системные вирусные и паразитарные заболевания. Пусковыми механизмами развития ДВС-синдрома при этом являются мембранные компоненты микроорганизмов (в частности липополисахарид или эндотоксин) или бактериальные экзотоксины, например — стафилококковый α -токсин. Эти вещества становятся индукторами синтеза провоспалительных цитокинов с развитием синдрома генерализованного воспалительного ответа [1, 3].

Тяжелая травма — клиническое состояние, которое часто ассоциируется с ДВС-синдромом. При этом имеет место комбинация патогенетических механизмов: высвобождение тканевых материалов (например жиров, фосфолипидов) в системный кровоток, гемолиз, повреждение эндотелия, активация цитокинового каскада [4].

Солитарные опухоли и гематологические новообразования способны провоцировать развитие ДВС-синдрома. Механизмы включают экспрессию различных прокоагулянтных молекул опухолевыми клетками, цистеиновых протеаз со свойствами активации X фактора свертывания.

При патологиях сосудов, таких как большие аневризмы аорты, гигантские гемангиомы при синдроме Казабаха–Меррита, локальное потребление факторов коагуляции и тромбоцитов способствует развитию ДВС. Микроангиопатические заболевания — гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Мошковица) могут приве-

сти к развитию ДВС-синдрома вследствие повреждения эндотелия и активации тромбоцитов [5].

Смешанные причины включают токсические иммунологические реакции (в том числе трансфузионные) или тяжелые воспалительные заболевания (в частности острые панкреатиты, злокачественные гепатиты), аутоиммунные болезни.

Патофизиология

В патогенезе ДВС-синдрома необходимо отметить несколько наиболее важных механизмов, развивающихся параллельно и приводящих к дезорганизации системы. Главные механизмы, приводящие к неадекватной выработке фибрина:

- генерация тромбина путем активации тканевого фактора (III);
- дисфункции физиологических антикоагулянтных механизмов, таких как антитромбиновая система и система протеина С, участвующих в обычных условиях в контроле образования тромбина;
- депрессия системы фибринолиза, что обусловлено высоким уровнем циркулирующего в крови ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), который подавляет процесс фибринолиза (рис. 1).

Рассмотрим каждый механизм более детально.

Генерация тромбина и тканевого фактора. Генерация тромбина определяется через 3–5 ч после возникновения бактериемии или эндотоксемии. Эндотоксин, фактор некроза опухоли (TNF) α , интерлейкин (IL) 1, IL 6 и другие провоспалительные медиаторы индуцируют экспрессию тканевого фактора (ТФ) эндотелиальными клетками и моноцитами. ТФ активирует внешний путь гемокоагуляции. При этом основная роль в запуске генерации тромбина отводится комплексу тканевой фактор/фактор VIIa, который активирует факторы X и IX [6].

Избыточное высвобождение ТФ является первичным механизмом развития ДВС-синдрома при травме, особенно при повреждении головного мозга, содержащего значительные количества ТФ и другие тканевые тромбопластины [7].

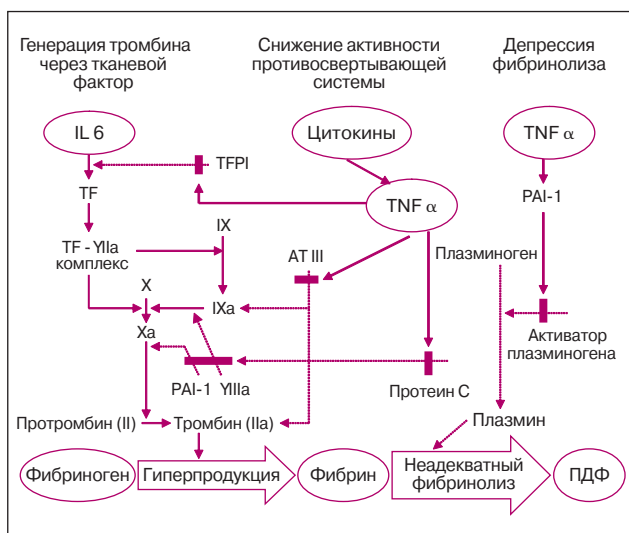
Повреждение систем, ингибирующих коагуляцию.

Снижение функциональной активности естественных регуляторов коагуляции способствует дальнейшему образованию тромбина с формированием фибрина. Плазменный уровень наиболее важного ингибитора тромбина — антитромбина III — значительно снижен у пациентов с ДВС-синдромом, что объясняется тремя механизмами: его пониженным синтезом, повышенным потреблением в связи с неадекватной генерацией тромбина, повышенной деградацией антитромбина III эластазой активированных нейтрофилов. Низкий уровень антитромбина III ассоциируется с высокой летальностью пациентов. Проспективные исследования установили, что снижение плазменного уровня антитромбина III предшествует клинической манифестации сепсиса и развитию полиорганной недостаточности.

Кроме того, при ДВС-синдроме отмечается снижение активности таких важнейших ингибиторов коагуляции, как системы протеина С и ингибитора тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor — TFPI). В конечном счете, указанные изменения сопровождаются увеличением прокоагулянтного потенциала крови [8, 9].

Депрессия системы фибринолиза. Экспериментальные модели показывают, что бактериемия и эндотоксемия вызывают повышение фибринолитической активности благодаря высвобождению активаторов плазминогена

Рис. 1. Патогенез ДВС-синдрома



Примечание. TFPI — плазменный ингибитор тканевого фактора; ATIII — антитромбин III; TF — тканевый фактор; TNF α — фактор некроза опухоли α ; VII, VIII, IX, X — факторы свертывания; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1; ПДФ — продукты деградации фибрина.

эндотелиальными клетками. Однако, профибринолитический ответ незамедлительно сопровождается супрессией фибринолитической активности, связанной с повышением плазменного уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) [10].

Итогом комплексной дисрегуляции системы гемостаза как результата системной активации гемокоагуляции является внутрисосудистое выпадение фибрина, что в конечном результате приводит к тромбозам в просвете мелких и средних сосудов и сопровождается снижением перфузии, развитием тканевой ишемии с последующей полиорганной недостаточностью.

Диагностика ДВС-синдрома

Клиническая картина представлена проявлениями основного заболевания. Кроме того, могут присутствовать симптомы тромбоза, тромбоземболии, различные формы кровотечений и органные дисфункции. Необходимо отметить, что при остром ДВС-синдроме преобладают геморрагические проявления, обусловленные избыточным образованием плазминогена, в виде петехий на теле, конечностях, мягком небе, экхимозов в местах венопункций и травм, в то время как при хроническом или подостром ДВС-синдроме преобладают симптомы тромбозов, реже тромбоземболий, обусловленные избыточным образованием тромбина.

Лабораторная диагностика

При проведении лабораторной диагностики необходимо помнить, что не существует ни одного рутинного специфического лабораторного теста для диагностики ДВС-синдрома.

В клинической практике диагностика основана на комбинации следующих показателей: уровень тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (аПТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, при возможности — факторы свертывания и ингибиторы, в том числе антитромбин III, показатели деградации фибрина — растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и D-димеры. Необходимо подчеркнуть важность серийных исследований в оценке течения синдрома и эффективности терапевтических мероприятий.

- Общий анализ крови с визуальным просмотром мазков крови позволяет обнаружить тромбоцитопению, увеличение размеров тромбоцитов, шизоцитоз.
- Удлинение тромбопластинового, протромбинового, тромбинового времени отражает потребление факторов свертывания и может быть уточнено определением уровня факторов свертывания, что полезно для анализа характера расстройства гемостаза, например вызванных дефицитом витамина К.
- Определение уровня фибриногена постулируется как полезный маркер активности ДВС-синдрома, однако на практике не все так очевидно. Фибриноген относится к острофазным белкам воспаления, его уровень может повышаться в различных ситуациях, не связанных с геморрагическим синдромом, в то же время плазменный уровень фибриногена может поддерживаться на нормальном уровне при активно протекающей гемокоагуляции.
- Определение продуктов деградации фибрина, в том числе РФМК, D-димера помогает при проведении дифференциального диагноза между ДВС-синдромом и клиническими ситуациями, ассоциированными со снижением уровня тромбоцитов и удлинением

показателей гемокоагуляции, например при хронических заболеваниях печени.

- Балльная система диагностики ДВС-синдрома предусматривает использование простых лабораторных тестов, которые доступны в большинстве больничных лабораторий (рис. 2). Представленная система разработана специализированным подкомитетом Международного общества по тромбозам и гемостазу. Необходимо подчеркнуть, что данная система может быть использована только в случае заболевания, ассоциирующегося с ДВС-синдромом. Чувствительность метода составляет 91%, специфичность — 97%. Кроме того, в исследованиях продемонстрировано, что балльная система отражает вероятность летального исхода у пациентов подразделений интенсивной терапии [11].

При диагностике ДВС-синдрома необходимо проводить дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями:

- гемолитико-уремический синдром;
- иммунная тромбоцитопеническая пурпура;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- коагулопатии;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Лечение ДВС-синдрома

Концепция лечения ДВС-синдрома — понимание, что этот синдром является вторичной клинической манифестацией основного заболевания. Важнейшей стратегической задачей является лечение основной патологии, без которого терапевтические усилия приводят к неудачам. Кроме того, ДВС-синдром всегда сопутствует шоку, независимо от природы его возникновения. Поддерживающая терапия должна включать при необходимости механическую вентиляцию легких, адекватную инфузионную, инотропную и/или прессорную терапию. Нельзя забывать и о необходимости лабораторного и клинического мониторинга для своевременной диагностики и инициирования лечения органических дисфункций.

Рис. 2. Алгоритм диагностики ДВС-синдрома

1. Оценка риска: обследуемый пациент страдает заболеванием, ассоциирующимся с ДВС-синдромом? Если да, продолжите. Если нет, не используйте этот алгоритм.	
2. Выполните коагуляционные тесты: уровень тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, РФМК или D-димер.	
3. Результаты:	
число тромбоцитов ($>100 = 0$, $<100 = 1$, $<50 = 2$)	
РФМК (или D-димер) ($N = 0$, до 5 норм = 1, более 5 норм = 2)	
удлинение протромбинового времени ($<3 \text{ сек} = 0$, $>3 \text{ сек}$, но $<6 \text{ сек} = 1$, $>6 \text{ сек} = 2$)	
уровень фибриногена ($>1 \text{ г/л} = 0$, $<1 \text{ г/л} = 1$)	
4. Сосчитайте очки	
Если >5 баллов, диагноз достоверен, повторите в течение дня. Если <5 баллов, диагноз предполагаемый, не подтвержденный, повторите через день	

Примечание. РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы.

На рис. 3 представлены наиболее распространенные клинические ситуации:

- ДВС-синдром с преобладанием тромбообразования над потреблением: менингококковый сепсис, артериовенозный тромбоз в бассейне мелких сосудов (акральная ишемия), а также тромбозы и тромбоэмболии. Рекомендуемая терапия включает в себя назначение гепарина, антитромбина III;
- преобладание потребления над тромбообразованием: выраженная гипокоагуляция, кровоточивость. Рекомендуемая терапия: свежемороженая плазма или криопреципитат;
- лабораторно подтвержденный ДВС-синдром без признаков тромбоза и кровотечения — сложная ситуация, поскольку любые назначения могут повернуть процесс как в сторону гипокоагуляции, так и в сторону тромбообразования. На рис. 3 приведены варианты лечения, которые в настоящее время не имеют доказательной базы.

Дополнительное лечение может включать следующие терапевтические опции.

- ◆ **Компоненты крови.** Цель лечения — поддержание физиологического уровня клеточных элементов и факторов свертывания.
- ◆ **Эритроцитарная масса.** Необходимо отметить, что не установлен оптимальный уровень гемоглобина, который необходимо поддерживать у детей в критических состояниях. Так J. Lacroix и соавт. не выявили статистически достоверных различий в выживаемости детей с тяжелым сепсисом и септическим шоком в зависимости от трансфузионной стратегии: поддержание уровня гемоглобина 70 или 95 г/л [12]. В соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign (SSC), переливание эритроцитарной массы взрослым пациентам с тяжелым сепсисом и септическим шоком показано при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л. Рекомендуется поддерживать уровень гемоглобина 70–90 г/л [13].
- ◆ **Свежемороженая плазма (СЗП).** Несмотря на отсутствие исследований, подтверждающих эффективность СЗП в терапии пациентов, находящихся в критическом состоянии, профессиональные организации рекомендуют переливать СЗП при коагулопатии с подтвержденным дефицитом факторов коагуляции (удлинение протромбинового времени, частичного

тромбопластинового времени или увеличение международного нормализованного отношения). При этом главным показанием для назначения СЗП является активное кровотечение, необходимость хирургического вмешательства или других инвазивных процедур [14, 15]. Доза 15–20 мл/кг СЗП повышает уровень всех факторов свертывания на 10–20%, в случае дальнейшего потребления повторные трансфузии рекомендуются через 8 ч.

- ◆ **Тромбоконцентрат.** Тромбоцитопения менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ является для большинства клиницистов показанием для трансфузии тромбоконцентрата. В то же время в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign, переливание тромбоконцентрата взрослым пациентам с тяжелым сепсисом и септическим шоком показано при снижении уровня тромбоцитов менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$, при уровне тромбоцитов от $5,0 \times 10^9/\text{л}$ до $30,0 \times 10^9/\text{л}$ — при высоком риске кровотечения. При более высоких показателях тромбоцитов ($50,0 \times 10^9/\text{л}$ и более) — в случае необходимости оперативного вмешательства [16].

Тромбоконцентрат, полученный аферезом, назначается из расчета 10 мл/кг массы тела в виде в/в инфузии в течение 1 часа, предполагаемый рост числа тромбоцитов — $30 \times 10^9/\text{л}$. При использовании неаферезной тромбомаcсы рекомендуется пользоваться следующим расчетом: для повышения уровня тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется переливание в течение 1 часа:

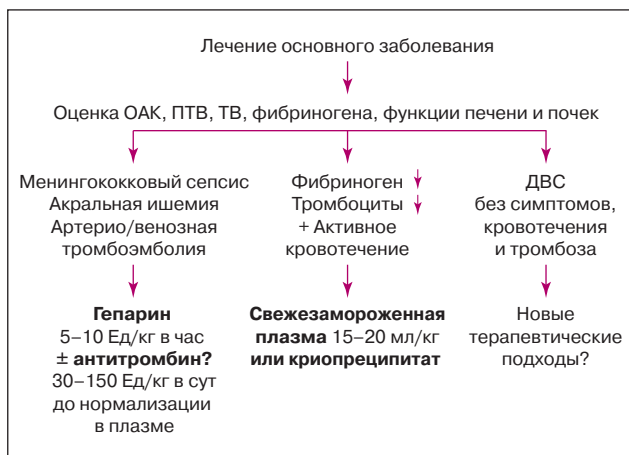
- новорожденным — по 0,1 Д/кг;
- грудным детям — 2 Д;
- детям дошкольного возраста — 3 Д;
- младшим школьникам — 4 Д;
- подросткам — 6–8 Д.

- ◆ **Криопреципитат.** Криопреципитат не рекомендуется для рутинного использования при ДВС-синдроме вследствие низкого содержания отдельных факторов (в частности фактора V), высокой концентрации фактора VIII, фактора Виллебранда, фибриногена и фибронектина. Главным показанием для его назначения является снижение уровня фибриногена. Препарат назначается из расчета 1/2 пакета криопреципитата на кг массы тела, указанная доза повышает уровень фактора VIII на 80–100%, фибриногена на 2–2,5 г/л, необходимость повторных трансфузий определяется лабораторными тестами.

- ◆ **Антикоагулянты.**

- **Гепарин** является кофактором антитромбина III, тормозит продукцию тромбина, обладает доказанной эффективностью при хроническом ДВС-синдроме. Однако отсутствуют убедительные данные, подтверждающие эффективность как низких, так и высоких доз гепарина при остром ДВС-синдроме. Кроме того, гепаринотерапия ассоциируется с повышенным риском геморрагических осложнений [17]. Необходимо отметить, что активированное тромбопластиновое время — показатель, который мы обычно используем для контроля гепаринотерапии, не является объективным критерием. При возможности целесообразно определять плазменный уровень гепарина, терапевтический уровень которого составляет 0,35–0,7 Ед/мл. В случае целесообразности (особенно при хроническом течении ДВС-синдрома) гепарин назначается из расчета 5–10 Ед/кг в час внутривенно в виде продленной инфузии без болюсных введений [18]. Отсутствует доказательная база использования

Рис. 3. Лечение ДВС-синдрома



Примечание. ОАК — общий анализ крови; ПТВ — парциальное тромбопластиновое время; ТВ — тромбиновое время.

фрагментированных гепаринов в лечении острого ДВС-синдрома у детей. Указанные препараты целесообразно применять в следующих случаях: терапия и профилактика тромбоза глубоких вен или лечение тромбозов после разрешения ДВС-синдрома. Рекомендуемая доза — 1–2 мг/кг в день, разделенная на две подкожных инъекции, при этом целевая концентрация гепарина в крови составляет 0,5–1,0 Ед/мл [19].

Необходимо помнить, что препараты, угнетающие функцию тромбоцитов, в том числе ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства, ацетаминофен, пенициллины, цефалоспорины, нитраты, нитропруссид натрия, могут потенцировать гипокоагуляцию, в то время как дигоксин, никотин, тетрациклин, антигистаминные препараты снижают эффективность терапии гепарином.

- **Ингибиторы коагуляции.** Система антитромбина III при остром ДВС-синдроме подавлена, в связи с чем раннее назначение препарата представлялось целесообразным, однако клиническая эффективность антитромбина III при сепсис-ассоциированном ДВС-синдроме у детей не установлена. Кроме того, отмечен повышенный риск геморрагических осложнений при использовании антитромбина III в комбинации с гепарином [20]. Похожая ситуация сложилась и с таким перспективным препаратом, как активированный протеин С: в связи с отсутствием доказанной эффективности и повышенным риском гемокоагу-

ляционных расстройств Surviving Sepsis Campaign не рекомендует использовать его у детей с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом [21].

- **Факторы коагуляции.** Рекомбинантный фактор VIIa показан для лечения рефрактерных форм гемофилии и врожденной недостаточности VII фактора. Клиническая эффективность препарата при ДВС-синдроме у детей не установлена [19].

Заключение

Суммируя вышеизложенное, необходимо отметить, что очевидные достижения в изучении патофизиологии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания не привели к существенным успехам в его лечении. Арсенал терапевтических инструментов клинициста остается крайне узким, особенно в случае острого течения. Разрабатываемые на протяжении последних лет терапевтические стратегии, основанные на использовании ключевых элементов противосвертывающей системы (антитромбин III, активированный протеин С) не позволили осуществить ожидаемого революционного прорыва в лечении ДВС-синдрома у детей. Теоретически, наиболее эффективным антикоагулянтом должен быть агент, направленный против активности тканевого фактора. В связи с чем в настоящее время проводятся доклинические и клинические исследования эффективности рекомбинантного ингибитора тканевого фактора (recombinant tissue factor pathway inhibitor — TFPI), инaktivированного фактора VIIa и рекомбинантного ингибитора (NAPc2) комплекса тканевой фактор/фактор VIIa/фактор Ха.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // N. Engl. J. Med. — 1999; 341 (8): 586–92.
2. Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K. et al. 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. — 2001; 86 (5): 1327–30.
3. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J. et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies // Chest. — 1992; 101 (3): 816–23.
4. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients // Semin. Thromb Hemost. — 2001; 27 (6): 585–92.
5. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology // Ann. Med. — 2004; 36 (1): 41–9.
6. Shimura M., Wada H., Wakita Y. et al. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation // Am. J. Hematol. — 1997; 55 (4): 169–74.
7. Morel N., Morel O., Petit L. et al. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury // J. Trauma. — 2008; 64 (3): 698–704.
8. Carey M.J., Rodgers G.M. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects // Am. J. Hematol. — 1998; 59 (1): 65–73.
9. Novotny W.F., Brown S.G., Miletich J.P. et al. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples // Blood. — 1991; 78 (2): 387–93.
10. Mesters R.M., Florke N., Ostermann H., Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis // Thromb Haemost. Jun. — 1996; 75 (6): 902–7.

11. 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. Nov. — 2001; 86 (5): 1327–30.
12. Lacroix J., Hebert P.C., Hutchison J.S. et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units // N. Engl. J. Med. — 2007; 256: 1609–1619.
13. Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care // N. Engl. J. Med. — 1999; 340: 409–417.
14. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy // Anesthesiology. — 1996; 84: 732–747.
15. Abdel-Wahab O.I., Healy B., Dzik W.H. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities // Transfusion. — 2006; 46: 1279–1285.
16. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Intensive Care Med. — 2008; 34 (1): 17–60.
17. Sakuragawa N., Hasegawa H., Maki M. et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) — a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin // Thromb. Res. — 1993; 72 (6): 475–500.
18. Becker J.U., Wira C.R. Disseminated Intravascular Coagulation. URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/779097>
19. Cerone J., Vikramjit S. Consumption Coagulopathy. URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/955059>
20. Warren B.L., Eid A., Singer P. et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial // JAMA. — 2001; 286: 1869–1878.
21. Nadel S., Goldstein B., Williams M.D. et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomized controlled trial // Lancet. — 2007; 369: 836–843.