

REVIEW

How to manage coagulopathies in critically ill patients



Julie Helms^{1,2*} , Toshiaki Iba³, Jean Marie Connors⁴, Satoshi Gando^{5,6}, Marcel Levi^{7,8}, Ferhat Meziani^{1,2} and Jerrold H. Levy⁹

Как лечить коагулопатию у пациентов в критическом состоянии

Перевод В.С. Гороховского

Как лечить коагулопатию у пациентов в критическом состоянии

Julie Helms, Toshiaki Iba, Jean Marie Connors, Satoshi Gando, Marcel Levi, Ferhat Meziani, Jerrold H. Levy

Резюме:

Коагулопатия является тяжелым и частым осложнением у пациентов в критическом состоянии, патогенез и проявления которого могут варьировать в зависимости от основного заболевания. На основании доминирующего клинического фенотипа в текущем обзоре различают геморрагические коагулопатии, характеризующиеся состоянием гипокоагуляции и гиперфибринолиза, и тромботические коагулопатии с системным протромботическим и антифибринолитическим фенотипом. Обсуждаются различия в патогенезе и лечении распространенных коагулопатий.

Ключевые слова: диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, коагулопатия, сепсис, травма, гематологические заболевания, реаниматология.

Введение.

Нарушения свертывания крови — тяжелое, частое осложнение у больных в критическом состоянии, приводящее к синдрому полиорганной недостаточности (СПОН) и ассоциированное с ухудшением прогноза [1]. Таким образом, «коагулопатия» является общим термином, который можно определить как любое изменение или нарушение гемостаза по множеству причин, приводящее либо к кровотечению, либо к образованию тромбов, либо к тому и другому. Примеры включают сепсис-индуцированную коагулопатию (SIC) и травма-индуцированную коагулопатию (TIC). Однако, если они достаточно тяжелые, эти коагулопатии перерастают в диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), что приводит к ПОН (рис. 1).

Патогенез, проявления и лечение различных коагулопатий частично зависят от основного заболевания (рис. 2). Решающую роль при ДВС-синдроме и всех коагулопатиях имеет лечение основного заболевания, вызвавшего коагулопатию. Каждая коагулопатия имеет доминирующий клинический фенотип, но у пациента могут проявляться тромботические и/или

геморрагические признаки в зависимости от прогрессирования заболевания, терапевтических вмешательств и времени. Основываясь на доминирующем клиническом фенотипе, в этом обзоре мы будем дифференцировать геморрагические коагулопатии, характеризующиеся гипокоагуляционными и/или гиперфибринолитическими состояниями, и тромботические коагулопатии с системным протромботическим и антифибринолитическим фенотипом, а также рассмотрим различия в патогенезе и лечении.

Геморрагические коагулопатии.

Геморрагические коагулопатии, не связанные с онкологической патологией.

И при травма-индуцированной коагулопатии и при коагулопатии в родах и в послеродовом периоде возникает начальное состояние гипокоагуляции, приводящее к кровотечению в месте (-ах) повреждения, хотя сразу после травмы в циркуляции происходит массивная гемостатическая активация (рис. 3) [2-4]. Эта начальная стадия геморрагического шока связана с гиперфибринолитическим состоянием вследствие высвобождения эндотелием тканевого активатора плазминогена (tPA), превращающего плазминоген в плазмин [5-7].

Мысли домой

В этом обзоре мы различаем геморрагические коагулопатии, характеризующиеся состоянием гипокоагуляции и гиперфибринолиза, и тромботические коагулопатии с системным протромботическим и антифибринолитическим фенотипом. Мы также обсуждаем различия в патогенезе и лечении, которые зависят от основного заболевания и клинической эволюции.

После обширного повреждения тканей и эндотелия высвобождаются молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP) и провоспалительные цитокины, усиливая образование тромбина, образование тромбов и эндотелиопатию [8].

К поврежденному эндотелию фиксируются тромбоциты, обеспечивая прокоагулянтную поверхность для активации свертывания и усиления

образования тромбина на активированных тромбоцитах во время фазы амплификации свертывания. Активированные лейкоциты и тромбоциты образуют тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты, а активированные нейтрофилы и макрофаги высвобождают внеклеточные ловушки, что способствует дальнейшей агрегации тромбоцитов и образованию тромбина (рис. 3). Кровотечение с продолжающимся образованием тромбина приводит к расходованию факторов свертывания крови. Кроме того, истощение

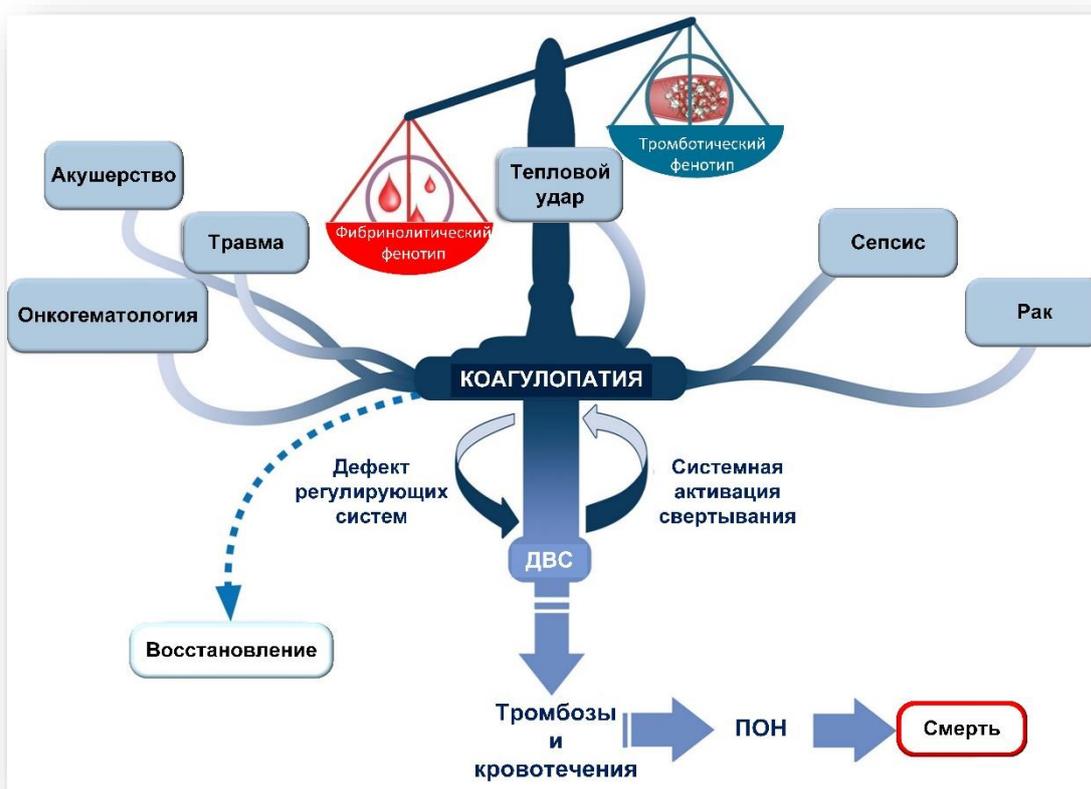


Рисунок 1. Клинические состояния, наиболее часто связанные с коагулопатией, включают сепсис и септический шок, злокачественные новообразования, травмы, акушерские осложнения, тепловой удар, иммунологические нарушения и послеоперационные кровотечения.

тромбоцитов также изменяет их агрегацию [9–11].

Повреждение тканей и/или органов также может изменить гемостатический баланс. Например, при повреждении мозга высвобождается большое количество прокоагулянтных фосфолипидов и микровезикул (МВ) [12], в то время как опять же повреждения мозга, поджелудочной железы, легких и урогенитальной области повреждения могут высвободить tPA для активации фибринолиза.

Во время беременности синцитиотрофобласт приобретает свойства эндотелиальных клеток с гемостатическими функциями, включая высокую экспрессию тканевого фактора (ТФ), протеина С, протеина S, протеина Z и

ингибиторов пути ТФ (TFPI-2). Кроме того, при нормальной беременности плацента также может выделять ингибиторы активатора плазминогена (РАI)-1 и РАI-2 для предотвращения фибринолиза. Разрушение синцитиотрофобласта приводит к прокоагулянтным эффектам за счет массивного высвобождения ТФ, активации воспаления и гиперфибринолиза [13].

Эта геморрагическая коагулопатия может дополнительно усугубляться неконтролируемым кровотечением, гемодилюцией из-за увеличения инфузионной терапии для поддержания артериального давления, «летальной триадой» (коагулопатия, гипотермия и метаболический ацидоз) из-за шока и СПОН, а также гипокальциемией, вторичной по отношению к потреблению и инактивации цитратом, который содержится в препаратах крови [14–17]. Все это может объяснить снижение активности факторов свертывания, изменение функции тромбоцитов, замедленное образование тромбина, гипофибриногению, изменение полимеризации фибрина и изменение прочности сгустка [16, 18].



Рисунок 2. Клинические состояния, наиболее часто связанные с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, могут проявляться либо кровотечением, либо фенотипом тромбоза.

По мере развития геморрагического шока фенотип кровотечения прогрессирует до тромботического, особенно после коагуляционной реанимации препаратами крови и/или концентратами факторов [19]. Этому тромботическому фенотипу способствует измененная иммунорегуляторная функция тромбоцитов [20]. Кроме того, первоначальный гиперфибринолиз подавляется через несколько часов после первоначального повреждения ткани (термин, описываемый как «фибринолитическое отключение») из-за обширного высвобождения ингибиторов, клеточных побочных продуктов повреждения и нейтрофильной эластазы из нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые снижают доступность плазминогена [21]. Наконец, при травма-индуцированной коагулопатии повреждение головного мозга может способствовать протромботическим расстройствам за счет массивного воздействия ТФ, высвобождения церебрального эндотелиального фактора фон Виллебранда (vWF) и нарушения клиренса с участием металлопротеазы ADAMTS13.

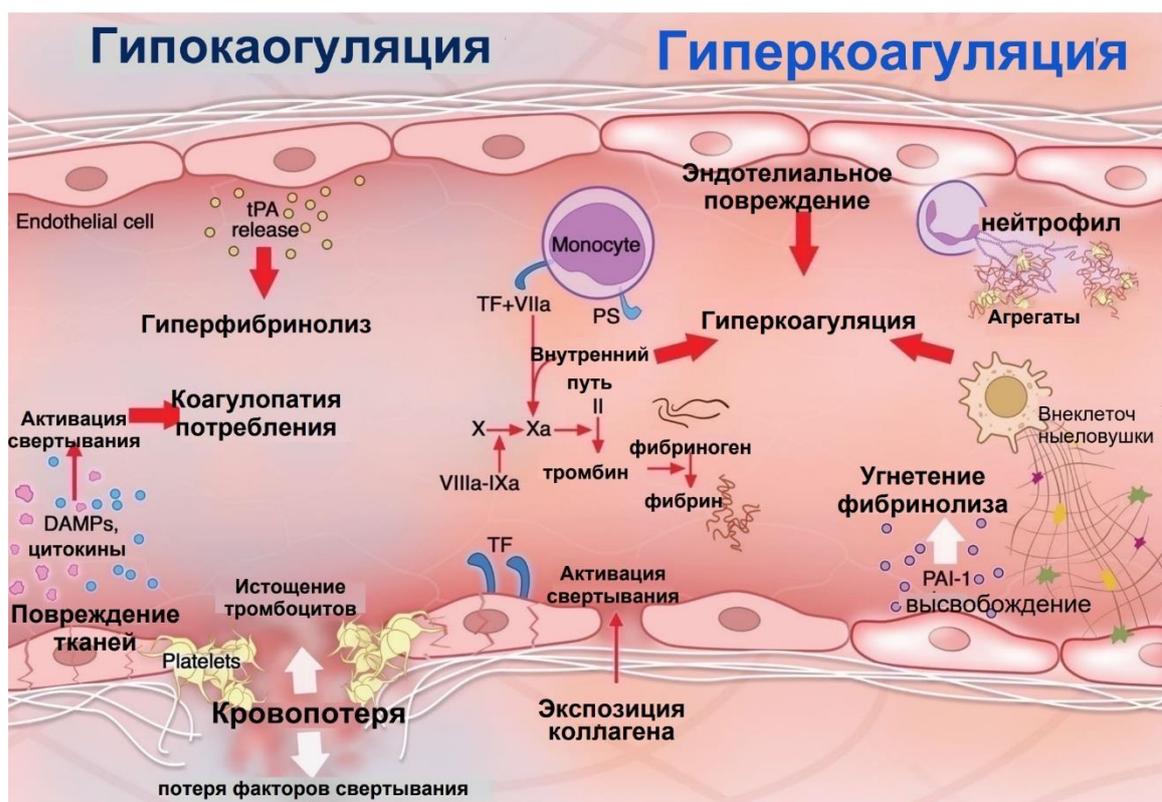


Рисунок 3. Эндогенная травма-индуцированная коагулопатия. Молекулярные паттерны, связанные с повреждением DAMP, ингибитор активатора плазминогена PAI-1-1, белок S PS, тканевой фактор TF

Злокачественные геморрагические коагулопатии

У больных лейкозами, злокачественными гематологическими заболеваниями и некоторыми формами солидных опухолей (например, аденокарцинома предстательной железы или рак поджелудочной железы) в 15–20% развивается ДВС-синдром с преобладанием геморрагических проявлений над тромботическими. Кровотечения являются ведущей причиной ранней смерти и клиническим признаком острого промиелоцитарного лейкоза (APL, AML-M3 по франко-американо-британской классификации), при этом у 70–80% пациентов развивается ДВС-синдром при постановке диагноза или во время индукции терапии [22, 23]. Это опасное для жизни кровотечение, проявляющееся ДВС-синдромом, также происходит при моноцитарном лейкозе или при запущенной аденокарциноме. Более того, лечебные технологии, включая химиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR), сопровождаясь синдромом высвобождения цитокинов, могут вызывать эндотелиит. Также, у пациентов могут развиваться вторичные инфекции, которые могут играть важную роль в развитии ДВС-синдрома [24]. При указанных онкологических состояниях могут сосуществовать как прокоагулянтные, так и гиперфибринолитические признаки. Опухолевые клетки экспрессируют TF, ответственный за активацию коагуляции, прокоагулянтные белки, а также воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α , которые подавляют эндотелиальный тромбомодулин и антикоагулянтный эффект протеина С [25, 26]. Однако эти прокоагулянтные механизмы в значительной степени подавлены гиперфибринолизом из-за повышенного высвобождения тканевого активатора плазминогена (tPA) [26-30]. Гиперфибринолиз часто встречается при ОПЛ или ДВС-синдроме, в то время как гипофибринолиз проявляется при миелопролиферативных заболеваниях, что согласуется с повышенным риском тромбоза, а также у пациентов с ОЛЛ, получающих лечение L-аспарагиназой [31]. В последнем случае повышенный риск тромбоза обусловлен приобретенным дефицитом антитромбина.

Тромботические коагулопатии

Сепсис-индуцированная коагулопатия

Системное воспаление, характеризующее инвазию патогенов в макроорганизм при сепсисе, отвечает за активацию системной коагуляции с внутрисосудистыми прокоагулянтными фенотипическими изменениями, приводящими к СИК (рис. 7) [32, 33]. Провоспалительные цитокины индуцируют эндотелиальную и моноцитарную экспрессию TF, которая запускает коагуляцию, что приводит к избыточному образованию тромбина, превращающего фибриноген в нерастворимую фибриновую сеть [34]. Кроме того, прямая активация контактной фазы и ингибирование реактивного фибринолиза бактериальными полифосфатами может усилить эту реакцию и привести к избыточной продукции тромбина и/или нарушенной деградации фибрина [35]. Фибринолиз может дополнительно ухудшаться за счет увеличения продукции и активации ингибиторов фибринолиза (PAI-1, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза — TAFI) и снижения tPA [36]. Естественные антикоагулянты (протеин С, протеин S, тромбомодулин и антитромбин) и TFPI (ингибитор пути тканевого фактора), ограничивающие активацию свертывания, либо истощены, либо менее активны [36].

При сепсисе взаимодействие иммунных клеток с активацией коагуляции было описано как «иммунотромбоз» [37] и относится к врожденному внутрисосудистому иммунному ответу, вызывающему образование тромбина и микротромбов. Иммунотромбоз первоначально описывался как полезный механизм защиты хозяина от патогенов, позволяющий их распознавать, сдерживать и уничтожать [38]. Однако при сепсисе и септическом шоке нарушение регуляции иммунотромбоза может привести к чрезмерной активации коагуляции, что в конечном итоге приводит к ДВС-синдрому и способствует серьезному повреждению тканей [37-41].

Активированные нейтрофилы выделяют как прокоагулянтные МВ (микровезикулы), так и NET. NET представляют собой волокна деконденсированной ДНК, несущие цитруллинированные гистоны и протеолитические ферменты, такие как миелопероксидаза и нейтрофильная эластаза [42, 43]. МВ представляют собой субмикронные везикулы плазматической мембраны, высвобождаемые тромбоцитами и активированными моноцитами и нейтрофилами. МВ могут вызывать

активацию эндотелия и лейкоцитов, индуцировать экспрессию ТФ и стимулировать воспалительные сигнальные пути в стенках сосудов и тканях сердца [44]. Кроме того, воздействие фосфатидилсерина индуцирует кооперацию факторов свертывания крови. Интересно, что эндотелиальные и лейкоцитарные МВ проявляют профибринолитическую функцию, тем самым дополняя их прокоагулянтную активность [45]. Еще одним важным моментом является колокализация МВ на NET с формированием поверхности для свертывания крови, что способствует потенциальной прокоагулянтной активности NET посредством активации контактной фазы (фактор XII). Также образование тромбина может индуцироваться гистонами тромбоцит-зависимым образом и нейтрофильной эластазой посредством протеолиза ингибитора TFPI [46-48].

Коагулопатия, связанная с солидным раком

В нескольких когортных исследованиях сообщалось о высоком риске тромботических осложнений у больных раком со средней распространенностью 15% при аденокарциномах высокого риска и относительным риском от 4 до 7 по сравнению с пациентами без рака [49]. Этот повышенный тромботический риск обусловлен злокачественным процессом в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания, а также противораковыми терапевтическими вмешательствами, включая химиотерапию, иммунотерапию, операцию или наличие постоянных сосудистых катетеров [50]. Например, относительный риск тромбоза при химиотерапии рака повышается до 6,5 раз, в первую очередь из-за повреждения эндотелия [49, 51].

Гиперкоагуляция при раке обычно следует за опосредованной ТФ активацией свертывания, воспалительной модуляцией свертывания, фибринолитическими изменениями и эндотелиальной дисфункцией. И раковые клетки, и эндотелий играют ключевую роль в активации коагуляции и тромбообразовании. Повышенные уровни vWF в плазме, высвобождаемые во время повреждения эндотелия, усиливают агрегацию тромбоцитов в поврежденном эндотелии. Опухолевые клетки, моноциты, макрофаги и прокоагулянтные микровезикулы выделяют ТФ, способствуя гиперкоагуляции. Опухолевые клетки, продуцирующие муцин, могут также

генерировать цистеиновую протеазу, которая непосредственно активирует фактор X, в то время как взаимодействия между раковыми клетками и тромбоцитарным и эндотелиальным P-селектином и лейкоцитарным L-селектином могут индуцировать образование тромбоцитарных микротромбов. Провоспалительные цитокины могут дополнительно усугубить активацию прокоагулянтных путей и этот процесс может быть дополнительно усилен химиотерапией. Наконец, некоторые раковые клетки могут экспрессировать ингибиторы фибринолиза (РАI-1) или активаторы (tРА или uРА), что приводит к антифибринолитической активности или гиперфибринолизу, в зависимости от их относительных уровней [52-54].

Рак также может индуцировать ДВС-синдром, но в отличие от ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом, у пациентов проявляются минимальные клинические симптомы с умеренными/подострыми/хроническими клиническими проявлениями потребления тромбоцитов и факторов свертывания крови за счет компенсированного увеличения продукции некоторых прокоагулянтных белков в ответ на воспаление. ДВС-синдром при солидных опухолях в основном характеризуется прокоагулянтной активностью и отложением фибрина, что повышает у онкологических больных риск тромботических осложнений по сравнению с больными без ДВС-синдрома [49].

В большом проспективном когортном исследовании солидных опухолей ДВС-синдром был диагностирован у 7% из 1117 пациентов на основании диагностических критериев Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [55]. Большинство из этих больных имели запущенные стадии рака (у 76% III/IV стадии), у 59% развились геморрагические осложнения, у 34% — тромботические, у 7% — и кровотечения и тромботические проявления. Факторы, независимо связанные с ДВС-синдромом при многомерном анализе, включали распространенный рак более высокой стадии, рак молочной железы и наличие некроза в образце опухоли. В более общем плане аденокарциномы, в основном из желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, легких, груди или предстательной железы, являются основными опухолями, связанными с ДВС-синдромом, и, возможно, глиобластома или другие опухоли головного мозга также связаны с ДВС-синдромом [55].

Лечение коагулопатий

Лечение геморрагических коагулопатий

Лечение коагулопатии должно основываться на доминирующем клиническом фенотипе: либо геморрагической коагулопатии с гипокоагуляцией и гиперфибринолизом, либо тромботической коагулопатии с системным протромботическим и антифибринолитическим фенотипом (рис. 4). Помимо лечения причинного заболевания, большинство терапевтических вмешательств являются лишь поддерживающими и частично эффективными из-за лежащего в основе причинного заболевания. Однако антикоагулянтный и фибринолитический пути направлены на восстановление гемостатического баланса между кровотечением и тромбозом, который также меняется в ходе терапии. Как показано в таблицах 1 и 2, клинические испытания и экспериментальные данные привели к большим успехам в лечении коагулопатий за последнее десятилетие, хотя некоторые вопросы все еще остаются без ответа.

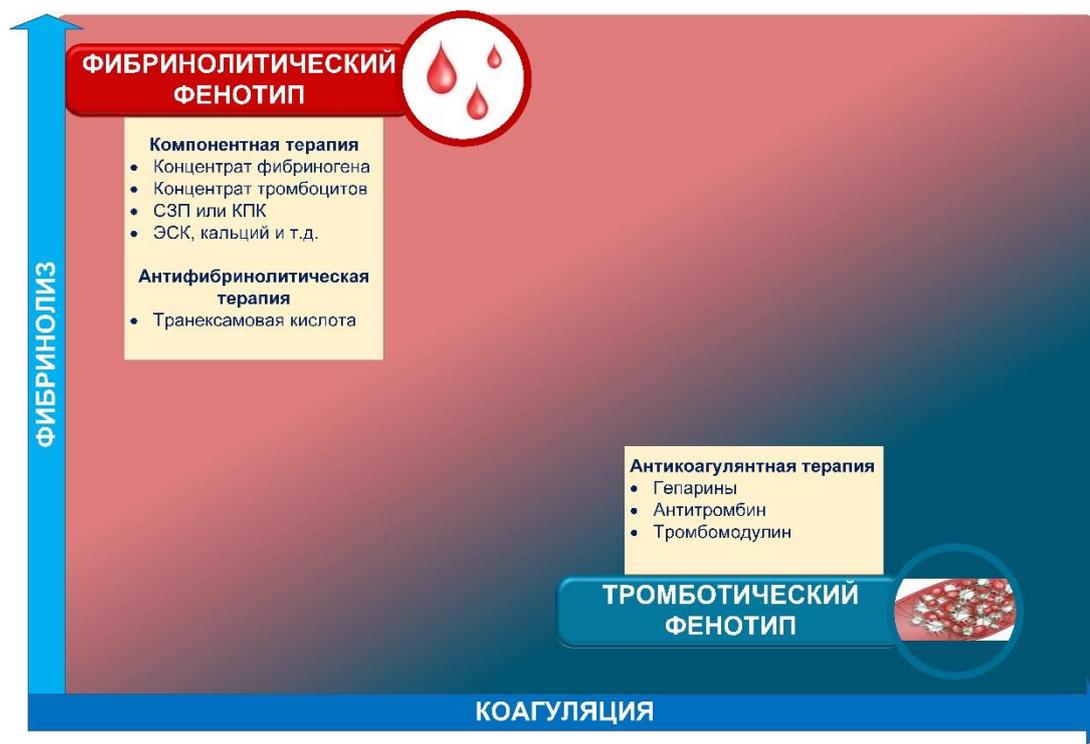


Рисунок 4. Лечение коагулопатий в зависимости от их клинического фенотипа., СЗП – свежезамороженная плазма, КПК – концентрат протромбинового комплекса, ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты

Таблица 1. Самые последние клинические испытания при сепсисе, травме/послеродовом периоде и коагулопатии, связанной со злокачественными новообразованиями

Клиническое исследование	Источник	Дизайн исследования	Группы сравнения	Популяция	Первичные исходы	Число пациентов	Результаты
Сепсис	Weng J et al. 2021 [56]	Рандомизированное контролируемое исследование	Группа ТПО (n = 40) Группа гепарина (HP) (n = 36) Группа SHAM (n = 36)	Пациент с сепсис-индуцированным ДВС	Эффективность ТПО	112	ТПО увеличивает 28-дневную кумулятивную выживаемость крыс.
	El-Nawawy AA et al. 2021 [57]	Проспективное интервенционное открытое РКИ	Группа 1 (переливание плазмы, низкие дозы НФГ и ТХА) по сравнению с группой 2 (контроль)	Пациенты с подтвержденным тяжелым сепсисом/септическим шоком при неявном ДВС-синдроме	Летальность	80	Смертность значительно выше в группе 2
	Stahl K et al. 2020 [58]	Проспективное одноцентровое исследование	ТПО против свежемороженой плазмы	Пациенты с ранним септическим шоком (начало <12 ч), которым требуются высокие дозы норадреналина (NE > 0,4 мкг/кг/мин)	Влияние ТПО на дисбаланс микрососудистой коагуляции при септическом шоке	31	ТПО частично ослабляет дисбаланс микрососудистой коагуляции, удаляя про- и замещающие антикоагулянтные факторы.
	Vincent JL et al. 2019 [59]	Двойное слепое РКИ, фаза 3	rhTM против плацебо	Взрослые с сепсис-ассоциированной коагулопатией	28-дневная смертность от всех причин	800	rhTM существенно не снижает 28-дневную смертность от всех причин
	Levi M et al. 2020 [60]	Апостериорный анализ подгрупп двойного слепого РКИ, фаза 3 исследования	rhTM против плацебо	Взрослые с сепсис-ассоциированной коагулопатией — подгруппы, классифицированные по исходным уровням биомаркеров свертывания крови (протромбиновый фрагмент 1.2, тромбин-антитромбиновый комплекс, D-димер)	28-дневная смертность от всех причин	800	Пациенты, получавшие rhTM, имеющие более высокие исходные уровни биомаркеров образования тромбина, имели более низкую смертность.
	Francois B et al. 2021 [61]	Апостериорный анализ SCARLET	rhTM против плацебо	Взрослые с сепсис-ассоциированной коагулопатией	28-дневная смертность от всех причин	149	Пациенты с выраженной сепсис-ассоциированной коагулопатией, не получающие сопутствующую терапию гепарином, могут получить пользу от rhTM.
	Hayakawa M et al. 2010 [62]	Ретроспективный анализ данных	Сивелестат (34 пациента) по сравнению с контролем (133 пациента)	Септические пациенты с ОРДС и ДВС-синдромом	Выживание	167	Сивелестат улучшает выживаемость

Травма, кровотечение в родах и в послеродовом периоде	Hazelton et al. 2022 [63]	Проспективное обсервационное исследование	Цельная кровь против компонентной терапии	Пациенты с травмами, получившие цельную кровь по сравнению с компонентной терапией во время реанимации	Летальность	1623	Цельная кровь была связана со снижением смертности у пациентов с травмами на 48%.
	Crombie et al. 2022 [64]	Многоцентровое, превосходное РКИ	Догоспитальное введение ЭСК и LyoPlas (лифофилизированной плазмы) против 0-9% NaCl	Пациенты с травмами (старше 16 лет) с геморрагическим шоком и гипотензией (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или отсутствие пальпируемого пульса на лучевой артерии)	Сочетание смертности или нарушения клиренса лактата, или того и другого	432	Реанимация ЭСК-LyoPlas не превосходила 0,9% NaCl у взрослых пациентов с геморрагическим шоком, связанным с травмой.
	Moore et al. 2018 [65]	Одноцентровое РКИ	Плазма против изотонического раствора	Пациенты с травмами (старше 18 лет) с геморрагическим шоком во время экстренной эвакуации наземным транспортом в травмацентр 1 уровня	28-дневная смертность от всех причин	144	Догоспитальная плазма не была связана с улучшением выживаемости.
	Sperry et al. 2018 [66]	Многоцентровое РКИ кластерного превосходства	Размороженная плазма по сравнению со стандартной реанимацией	Травмированные пациенты (старше 18 лет) с риском развития геморрагического шока во время медицинской авиатранспортировки	30-дневная смертность от всех причин	501	Смертность через 30 дней была значительно ниже в группе плазмы (23,2% против 33,0%; p = 0,03).
	Moore et al. 2020 [15]	Пациенты, включенные в 2 учреждения, участвовавшие в догоспитальных РКИ плазмы	Догоспитальная плазма (77 пациентов) по сравнению с контролем (83 пациента)	Взрослые с травматическим геморрагическим шоком	Гипокальциемия	160	Догоспитальная плазма связана с гипокальциемией, что, в свою очередь, предсказывает более низкую выживаемость и необходимость массивных трансфузий.
	Holcomb et al. 2015 [67]	Фаза 3, многоцентровое РКИ	Плазма, тромбоциты и эритроциты в соотношении 1:1:1 (338 пациентов) и 1:1:2 (342 пациента).	Больные с тяжелыми травмами, поступившие в 1 из 12 травмпунктов I уровня	24-часовая и 30-дневная летальность от всех причин	680	Соотношение 1:1:1 по сравнению с соотношением 1:1:2 не приводило к значительным различиям в 24-часовой и 30-дневной смертности.
	WOMAN Trial Collaborators, 2017 [68]	Двойное слепое РКИ	ТХА против плацебо	Женщины с послеродовым кровотечением	Риск смерти от послеродового кровотечения	20,06	Смертность от кровотечения значительно снижается у женщин, принимающих ТХА.
	CRASH-2 trial collaborators, 2010 [69]	РКИ	ТХА против плацебо	Взрослые пациенты с травмами	Смерть в больнице в течение 4 недель	20,211	Смертность от всех причин значительно снижается при использовании ТХА

Гематология	Estcourt LJ et al. 2019 [70]	Многонациональное двойное слепое, параллельное РКИ с превосходством	ТХА против плацебо	Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающие интенсивную химиотерапию/трансплантацию стволовых клеток, у которых ожидается тяжелая тромбоцитопения в течение как минимум 5 дней.	Доля пациентов, умерших или имевших кровотечение 2 степени или выше по классификации Всемирной организации здравоохранения в течение первых 30 дней	616	Исследование завершено — ожидаются результаты
	Saito H et al. 2007 [71]	Многоцентровое двойное слепое РКИ в параллельных группах	rhTM по сравнению с низкими дозами гепарина	Пациенты с ДВС-синдромом, связанным с гематологическими злокачественными новообразованиями или инфекцией.	Эффективность и безопасность	234	rhTM значительно улучшает течение ДВС-синдром и облегчает симптомы кровотечения у пациентов с ДВС-синдромом
	Taniguchi K et al. 2021 [72]	Общенациональное наблюдательное исследование в Японии	rhTM (1979 пациентов) по сравнению с контролем (7916 пациентов)	Пациенты с солидными опухолями IV стадии, у которых развился ДВС-синдром	28-дневная госпитальная смертность	9,895	Нет существенной разницы в 28-дневной смертности
	Taniguchi K et al. 2020 [73]	Общенациональное наблюдательное исследование в Японии	Антитромбин против контроля	Пациенты с ДВС-синдромом, ассоциированным с солидной опухолью IV стадии	28-дневная госпитальная смертность	919	Нет существенной разницы в 28-дневной смертности

Таблица 2 Самые последние экспериментальные исследования сепсиса и коагулопатий, вызванных травмой

	Экспериментальное исследование	Пациенты/модель	Группы сравнения	Цель	Число пациентов/животных	Результаты
Травма	Starr NE et al. 2020 [11]	Травма (образцы крови человека)	NA	Оценка агрегации тромбоцитов после травмы	458 пациентов с травмами и 30 здоровых доноров	Травма и шок отдают разную картину агрегации тромбоцитов при агрегометрии тромбоцитов.
	Moore HB et al. 2015 [6]	Крысиная модель геморрагического шока	Нормальный физиологический раствор и плазма без тромбоцитов	Оценка: можно ли ослабить гиперфибринолиз инфузией плазмы при усилении физиологическим раствором	12	Реанимация плазмой превосходит физиологический раствор, ослабляет гиперфибринолиз и улучшает системную перфузию.
	Moore HB et al. 2014 [19]	Травма (образцы крови человека)	NA	Оценка фибринолиза пациентов с травмой	180	Распределение фибринолиза было следующим: выключение - 64%; физиологический - 18%; и гиперфибринолиз -18%
Сепсис	Bianchini E et al. 2022 [74]	Сепсис (образцы крови человека)	ДВС против отсутствия ДВС	Оценка уровня антигена ZPI в плазме	100	НЭ участвует в инактивации ZPI при сепсисе.
	Clere-Jehl R et al. 2021 [75]	Сепсис (образцы крови человека и моделирование на мышцах)	ДВС против отсутствия ДВС	Задачи: Исследовать циркулирующий человеческий IFN-α и оценить роль эндотелиального STAT1.	65	IFN типа I являются патогенными игроками при септическом шоке, вызванном ДВС-синдромом, а эндотелиальный STAT1 является потенциальной терапевтической мишенью.
	Stiel L et al. 2019 [76]	Сепсис (образцы крови человека)	ДВС против отсутствия ДВС	Задачи: Исследовать формирование NET при ДВС-синдроме, вызванном шоком.	6 пациентов и 3 здоровых донора	Прямая визуализация циркулирующих NET у пациентов с ДВС-синдромом, вызванным септическим шоком
	Barbosa da Cruz D et al. 2019 [77]	Сепсис (образцы крови человека)	ДВС против отсутствия ДВС	Оценка: может ли напрямую вмешиваться в фибринолитический механизм через протеолитический путь плазминогена содержание нейтрофильной эластазы в NET	7 пациентов с ДВС-синдромом и 10 здоровых доноров	Пациенты с септическим шоком с ДВС-синдромом имеют низкую концентрацию плазминогена из-за того, что комплексы HNE-ДНК из NET уменьшают плазминоген до неактивных фрагментов и, таким образом, снижают способность генерировать плазмин на фибрине.
	Helms J et al. 2017 [78]	Крысиная модель геморрагического шока	ДВС против отсутствия ДВС	Оценка: может ли rhTM контролировать выраженный иммунотромбоз	40	Тромбомодулин ограничивает прокоагулянтные реакции и NETоз и, по крайней мере, частично восстанавливает контроль гемостаза при иммунотромбозах.
	Delabranche X et al. 2017 [79]	Сепсис (образцы крови человека)	ДВС против отсутствия ДВС	Оценка потенциальной связи между NET-озисом и ДВС-синдромом, вызванным септическим шоком	20	NETоз значительно коррелирует с ДВС-синдромом, вызванным септическим шоком.
	Stiel L et al. 2016 [80]	Сепсис (образцы крови человека)	ДВС против отсутствия ДВС	Исследование вклад активации нейтрофилов в качестве клеток врожденного иммунитета при ДВС-синдроме, вызванном септическим шоком	100	Нейтрофильная флуоресценция является точным биомаркером активации нейтрофилов и ДВС-синдрома.

HNE нейтрофильная эластаза человека; интерферон IFN-α типа I; NE нейтрофильная эластаза; нейтрофильные внеклеточные ловушки NETs; рекомбинантный человеческий тромбомодулин rhTM; преобразователь сигнала STAT1 и активатор транскрипции I; Ингибитор ZPI-белка Z-зависимой протеазы

Остановка кровотечения

Лечение геморрагических коагулопатий при травме или послеродовом периоде требует инфузионной волемической реанимации и купирования шока, то есть компонентов реанимации, контролирующей повреждение .

Ведение геморрагической коагулопатии включает восполняющую терапию с переливаниями крови и/или концентратами фактора в зависимости от скорости кровотечения и коагулограммы (рис. 5). Использование алгоритмов управления кровотечением имеет решающее значение как часть мультимодального лечебного плана при геморрагическом шоке до тех пор, пока определенные хирургические или радиологические вмешательства не смогут остановить или контролировать кровотечение (рис. 6). Для этой популяции пациентов были предложены специальные алгоритмы трансфузии для многих факторов, включая переливание эритроцитов (эритроцитов) и тромбоцитов [81]. Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) недавно опубликовало рекомендации по стратегии трансфузии [82]. Эксперты предлагают стратегии переливания с высоким соотношением (по крайней мере, одна единица плазмы/2 единицы эритроцитарной массы) у тяжелобольных с массивным кровотечением из-за травмы (доказательства с низким уровнем достоверности), в то время как для пациентов без травмы рекомендации отсутствуют. Кроме того, отсутствуют экспертные рекомендации по раннему эмпирическому замещению фибриногеном у травмированных или тяжелобольных пациентов. Также при переливании эритроцитов и тромбоцитов пациентам с немассивным кровотечением рекомендуются рестриктивные трансфузионные стратегии.

Острый ДВС-синдром, связанный с лейкемией, обычно быстро разрешается после начала противоопухолевой терапии, но геморрагические осложнения часто требуют трансфузионной поддержки из-за тромбоцитопении. Предложены пороги переливания тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и $50 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, у пациентов без кровотечения и с кровотечением, а также поддержание уровня фибриногена $> 1,5\text{--}2$ г/л. Таким пациентам не рекомендуются антифибринолитические препараты из-за повышенного риска вторичных тромбозов, а также нефракционированный гепарин или рекомбинантный активированный фактор VII [22]. Рекомбинантный

растворимый тромбомодулин может улучшать ДВС-синдром и облегчать симптомы кровотечения у пациентов с коагулопатией и гемобластозами [71].

Восстановление протромботического-фибринолитического гемостатического баланса

Гиперфибринолиз является важным фактором кровотечения и коагулопатии, наблюдаемых в начале ТИК и кровотечений в родах и в послеродовом периоде. В результате мультимодальное лечение ТИК включает дополнительную антифибринолитическую терапию транексамовой кислотой (ТХА), хотя эндогенные ингибиторы фибринолиза, такие как мРНК PAI-1 [16, 17], могут уменьшить кровотечение после повреждения ткани [83]. В соответствии с данными крупнейшего рандомизированного контролируемого исследования CRASH-2, в котором приняли участие 20 211 пациентов с травмами, получавших в течение 8 часов после травмы либо ТХА, либо плацебо, смертность от всех причин была снижена в группе ТХА (14,5% по сравнению с 16% плацебо; относительный риск [ОР] 0,91, 95% ДИ 0,85–0,97; $p = 0,0035$) [69], эксперты ESICM рекомендуют его применение в течение 3 ч у пациентов в критическом состоянии с кровотечением из-за травмы (сильная рекомендация, высокая достоверность) [82].



Рисунок 5. Лечение клинически значимого кровотечения. На этом рисунке мы рассмотрели клинически значимое кровотечение как пациентов, нуждающихся в трансфузионных продуктах или другой гемодинамической поддержке при кровотечении. ПОАК прямой пероральный антикоагулянт, свежесзамороженная плазма СЗП, международное нормализованное отношение МНО, концентраты протромбинового комплекса КПК, протромбиновое время ПВ

При коагулопатии в родах и в раннем послеродовом периоде эксперты ESICM также «предлагают раннее использование ТХА у пациентов в критическом состоянии с послеродовым кровотечением (условная рекомендация, высокая достоверность)». В исследовании WOMAN, проведенном с участием 20 060 женщин с клиническим диагнозом послеродового кровотечения, ТХА снизил смертность из-за кровотечения (ОР 0,81; 95% ДИ 0,65–1; $p = 0,045$), особенно если его вводили в течение 3 часов после родов (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,91, $p = 0,008$) [68].

Многонациональное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное исследование (NCT03136445) в настоящее время проверяет, может ли введение ТХА пациентам, получающим лечение от онкогематологических заболеваний, снизить риск кровотечения или смерти и необходимость переливания тромбоцитов [70].



Рисунок 6. Трансфузионное лечение массивных кровотечений у взрослых.

Помимо применения протоколов ранней реанимации массивных кровотечений руководство своевременным назначением (рис. 7) гемостатической терапии в зависимости от тяжести и характера дефицита гемостаза может обеспечить целенаправленный и индивидуальный подход к коррекции коагулопатии. Считалось, что вязко-эластические гемостатические тесты в месте оказания медицинской помощи более эффективны, чем обычные тесты на коагуляцию. Однако в недавнем прагматическом, многоцентровом, рандомизированном контролируемом исследовании ITASTIC у пациентов с травмой и кровотечением сообщалось, что вмешательства, проводимые под контролем вязко-эластического гемостатического анализа, не улучшали исходы по сравнению со стандартным протоколом, дополненным активным мониторингом обычных тестов на коагуляцию [84].

Лечение тромботических коагулопатий Предупреждение тромботических осложнений

В контексте тромботической коагулопатии с избыточным образованием тромбина при сепсисе и солидных опухолях антикоагулянтная терапия может предотвратить или обратить вспять чрезмерную активацию свертывания крови и нарушение регуляции иммунотромбоза (рис. 8). Нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) приводят к повышенной (антитромбинзависимой) инактивации фактора Ха и некоторых протеаз свертывания (IXa, XIa, XIIa), а НФГ также нейтрализует тромбин. Гепарин также проявляет иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, что важно для регуляции иммунотромбоза [85]. Независимо от контекста коагулопатии, клинические исследования показывают более высокую эффективность НМГ по сравнению с НФГ у пациентов в критическом состоянии без увеличения геморрагических осложнений [86]. Таким образом, европейские и американские рекомендации рекомендуют фармакологическую профилактику НМГ вместо НФГ у пациентов в критическом состоянии (уровень 1B) [87, 88]. Несколько метаанализов, в том числе Wang et al. сообщили о снижении смертности у пациентов с сепсисом, получавших гепарин [89], но все еще необходимы данные крупных рандомизированных контролируемых исследований в этой популяции. В японском двойном слепом исследовании, включавшем 125

пациентов с ДВС-синдромом, сравнивалась эффективность НМГ (FR-860) с гепарином и было высказано предположение, что FR-860 может привести к более высокому уровню улучшения, чем группа гепарина (20,5% и 8,2% соответственно) [90].

При сепсисе экспериментальные данные показывают положительное влияние ингибиторов свертывания крови (антитромбина, протеина С и TFPI) на выживаемость животных, которым вводили эндотоксин (таблица 2) [91, 92]. Однако антитромбин не улучшал выживаемость пациентов в исследованиях III фазы и повышал риск тяжелых геморрагических осложнений [93, 94]. Рекомбинантный человеческий активированный белок С был отозван из-за отсутствия положительного влияния на выживаемость пациентов с сепсисом и повышенного риска кровотечения (таблица 1) [95].

Тромбомодулин (ТМ) представляет собой трансмембранный многодоменный гликопротеин, в основном экспрессируемый эндотелиальными клетками. Образуя комплекс с тромбином, ТМ обеспечивает активацию протеина С и последующую инактивацию кофакторов Va и VIIIa, тем самым ограничивая усиление коагуляционного каскада [96-98]. При септическом шоке эндотелиальная экспрессия ТМ подавляется, что приводит к дефекту активации протеина С. Кроме того, лектиноподобный домен рекомбинантного человеческого ТМ (rhTM) также обладает противовоспалительными свойствами за счет ингибирования комплементарного каскада и адгезии лейкоцитов к эндотелию, нейтрализуя липополисахарид (LPS) и разрушая высокоподвижный провоспалительный белок группы 1 (HMGB1) [98-100].

Международное рандомизированное контролируемое исследование SCARLET, в котором сравнивается эффект rhTM с плацебо, является первым исследованием, в которое включены только пациенты с сепсисом и коагулопатией, определяемые тромбоцитопенией или снижением количества тромбоцитов более чем на 30% в течение 24 ч и МНО. > 1,4 [59]. Хотя значительного снижения смертности на 28-й день в группе полного анализа не наблюдалось, rhTM был более эффективен в подгруппах пациентов с персистирующей коагулопатией во время введения первой дозы лечения (т. между рандомизацией в исследовании и назначением лечения) и теми, кто не получал сопутствующего лечения гепарином в контексте тромбопрофилактики. Эти результаты были подтверждены апостериорным

анализом, проведенным на когорте французских пациентов [61]. rhTM остается потенциально перспективным методом лечения ДВС-синдрома, вызванного септическим шоком, хотя он не рекомендуется отдельно в японских руководствах.

Отсутствие стратификации пациентов для назначения антикоагулянтной терапии является причиной некоторых неудач крупных клинических испытаний. Например, в некоторых апостериорных анализах рандомизированных клинических исследований наименее тяжелые пациенты (прогнозируемая смертность <25%, оценка по шкале APACHE II <25 или SAPS II <40) не получают пользы от лечения гепарином, антитромбином, APC или rhTM [101], так как у них нет коагулопатии. Действительно, лечение физиологическими ингибиторами свертывания при септическом шоке может принести пользу только пациентам с тяжелым состоянием обусловленным ДВС-синдромом, поскольку локальный иммунотромбоз может участвовать в физиологических реакциях иммунной защиты.

При септической коагулопатии назначают антикоагулянты, чтобы изменить «деликатный» баланс между патогеном и адаптивной реакцией макроорганизма. Хотя активация адаптивной коагуляции является важной частью защитного механизма (иммунотромбоз), ее нерегулируемая и чрезмерная активация вредна [41, 79]. Следовательно, необходимо различать пациентов с сепсисом или септическим шоком в зависимости от того, считается ли состояние активации свертывания вредным (чрезмерным) или полезным (контролируемым), которое можно рассматривать как «адаптивный гемостаз»; первому может помочь лечение антикоагулянтами, а второму — нет.

Точно так же, в то время как коагулопатия, связанная с раком, чаще связана с легкими или подострыми/хроническими проявлениями, солидные опухоли на терминальной стадии являются одной из ведущих причин ДВС-синдрома и также являются предметом всесторонних исследований. Таким образом, в двух крупных японских стационарных исследованиях с базой данных оценивался эффект терапии антитромбином или rhTM у пациентов с ДВС-синдромом, ассоциированным с солидной опухолью IV стадии, но оба исследования не показали снижения смертности по сравнению с контрольной группой [72, 73].

Наконец, поскольку контактный (внутренний) путь активации играет ключевую роль в росте тромба, интересной альтернативой антитромботическому эффекту без увеличения риска кровотечения из-за антикоагулянтной терапии было бы ингибирование этого пути [102]. FXI, как правило, не является необходимым для физиологического гемостаза. Таким образом, ингибирование FXI было определено как потенциальная антитромботическая мишень [103-105].

Были разработаны новые стратегии для нацеливания на FXI, включая антисенсные олигонуклеотиды (ASO) (Антисмысловые или антисенсные РНК — одноцепочечные РНК, которые комплементарны мРНК, транскрибируемой в клетке, или гену-мишени. Механизмы действия антисмысловых РНК весьма разнообразны, они могут как подавлять, так и активировать экспрессию гена-мишени), которые уменьшают синтез FXI в печени, блокируя активацию или активность FXI с помощью антител или аптамеров или обратимое связывание с активным центром FXI небольшими молекулами [106]. Эти новые терапевтические средства еще не были оценены при сепсис-индуцированной коагулопатии.

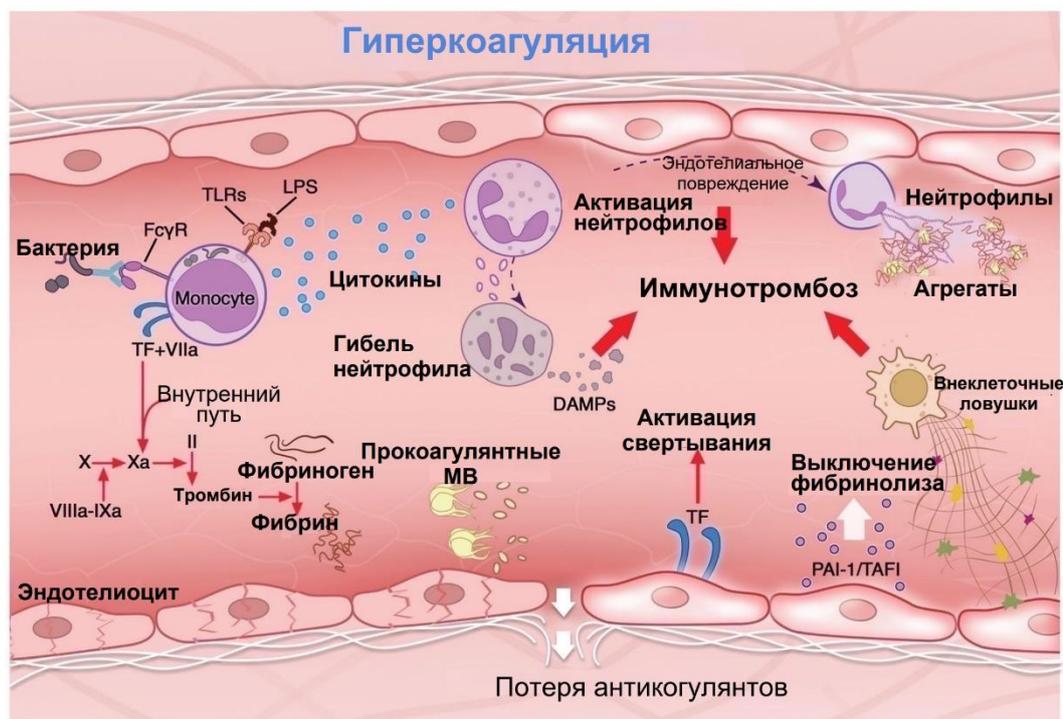


Рисунок 7. Патофизиологические механизмы сепсис-индуцированной коагулопатии. FcγR Fc-gamma рецепторы, микровезикулы MVs, PAI-1 ингибитор активатора плазминогена-1, PMN полиморфноядерный лейкоцит, TAFI тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, TF тканевой фактор, TLRs toll-подобные рецепторы

Восстановление протромботико-фибринолитического баланса

Помимо лечения антикоагулянтами, направленного на предотвращение чрезмерной активации свертывания, добавление белков плазмы у пациентов с крайне низким уровнем факторов свертывания крови и антитромбина, вторичного по отношению к септической коагулопатии, может снизить риск кровотечения и повысить эффективность гепарина. В клиническом исследовании с участием 80 детей с сепсисом или септическим шоком, осложненным предшествующим ДВС-синдромом, раннее применение комбинации свежемороженой плазмы, низких доз гепарина и транексамовой кислоты было связано с улучшением выживаемости и предотвращением прогрессирования ДВС-синдрома без увеличения риска кровотечения [57]. Кроме того, два недавно опубликованных исследования, проведенных у взрослых пациентов, показали, что ранний плазмаферез может уменьшить дисбаланс между про- и антикоагулянтными факторами, приводящий к септической коагулопатии [56, 58].

Наконец, в недавнем исследовании с целью подтверждения концепции у пациентов с септическим шоком было показано, что эластаза, связанная с ДНК NET, разрушает плазминоген, уменьшает образование пламина и, таким образом, уменьшает фибринолиз [77]. Этот гипофибринолиз играет важную роль в возникновении ДВС-синдрома, ответственного за СПОН. Плазминоген превращается в пламин под действием tPA, высвобождаемого поврежденным эндотелием сосудов. Однако концентрация циркулирующего плазминогена ограничивает способность тромбов к эндогенному лизису. У этих пациентов также наблюдалось резкое снижение концентрации плазминогена, частично связанное с его потреблением (превращением в пламин) при фибринолизе. Однако при септическом ДВС-синдроме персистенция микротромбов, связанная с гипофибринолизом, требует альтернативного объяснения. Основной функциональный дефицит плазминогена, обнаруженный у этих пациентов, может быть в основном связан с протеолизом ДНК-связанной эластазой NET. В отличие от свободной эластазы, ДНК-связанная эластаза устойчива к ингибитору $\alpha 1$ -протеиназы, ее основному ингибитору, и поэтому способна расщеплять плазминоген на фрагменты, утратившие способность генерировать пламин. Таким образом, фибринолитическая недостаточность

является еще одним интересной терапевтической мишенью при септическом ДВС-синдроме.

В этом контексте сивелестат представляет собой селективный ингибитор эластазы нейтрофилов, доступный в Японии. Сообщалось о его применении у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и ДВС-синдромом, что показало улучшение исхода по сравнению с контрольной группой [62].

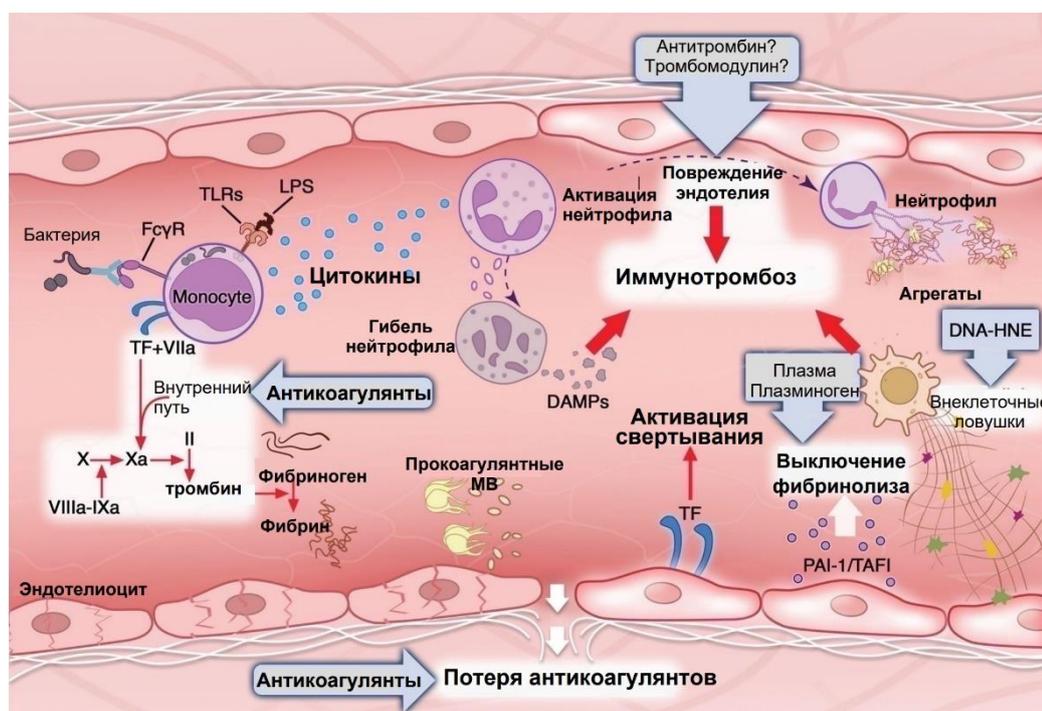


Рисунок 8. Терапевтические мишени при сепсис-индуцированной коагулопатии: текущие данные и перспективы на будущее. ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота, Fc γ R Fc-гамма рецепторы, HNE нейтрофильная эластаза человека, микровезикулы MVs, PAI-1 ингибитор активатора плазминогена-1, PMN полиморфноядерный лейкоцит, TAFI тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, TF тканевой фактор, TLRs toll-подобные рецепторы

Заключение

Коагулопатия является частым осложнением в интенсивной терапии, которое заслуживает особого внимания со стороны врачей, поскольку значительно ухудшает прогноз. В то время как основное заболевание обычно определяет специфическую клиническую и биологическую картину коагулопатии, клинические проявления развиваются в зависимости от времени течения болезни и терапевтических вмешательств.

Список литературы:

1. Hjorleifsson E, Sigurdsson MI, Gudmundsdottir BR, Sigurdsson GH, Onundarson PT (2015) Prediction of survival in patients suspected of disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:870–880. [https:// doi. org/ 10. 1111/ aas. 12537](https://doi.org/10.1111/aas.12537)
2. Kleinveld DJB, Hamada SR, Sandroni C (2022) Trauma-induced coagulopathy. *Intensive Care Med*. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 022- 06834-7](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06834-7)
3. Callcut RA, Kornblith LZ, Conroy AS, Robles AJ, Meizoso JP, Namias N, Meyer DE, Haymaker A, Truitt MS, Agrawal V, Haan JM, Lightwine KL, Porter JM, San Roman JL, Biffi WL, Hayashi MS, Sise MJ, Badiie J, Recinos G, Inaba K, Schroepfel TJ, Callaghan E, Dunn JA, Godin S, McIntyre RC Jr, Peltz ED, O’Neill PJ, Diven CF, Scifres AM, Switzer EE, West MA, Storrs S, Cullinane DC, Cordova JF, Moore EE, Moore HB, Privette AR, Eriksson EA, Cohen MJ, Western Trauma Association Multicenter Study G (2019) The why and how our trauma patients die: a prospective Multicenter Western Trauma Association study. *J Trauma Acute Care Surg* 86:864–870. [https:// doi. org/ 10. 1097/ TA. 00000 00000 002205](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002205)
4. McLintock C (2020) Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2020:542–546. [https:// doi. org/ 10. 1182/ hemat ology. 20200 00139](https://doi.org/10.1182/hematology.202000139)
5. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoors C, Khan S, De’Ath HD, Allard S, Hart DP, Pasi KJ, Hunt BJ, Stanworth S, MacCallum PK, Brohi K (2013) The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 11:307–314. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jth. 12078](https://doi.org/10.1111/jth.12078)
6. Moore HB, Moore EE, Morton AP, Gonzalez E, Fragoso M, Chapman MP, Dzieciatkowska M, Hansen KC, Banerjee A, Sauaia A, Silliman CC (2015) Shock-induced systemic hyperfibrinolysis is attenuated by plasma-first resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 79:897–903. [https:// doi. org/ 10. 1097/ TA. 00000 00000 000792](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000792)
7. Gando S, Levi M, Toh CH (2016) Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* 2:16037. [https:// doi. org/ 10. 1038/ nrdp. 2016. 37](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.37)
8. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464:104–107. [https:// doi. org/ 10. 1038/ natur e08780](https://doi.org/10.1038/nature08780)
9. Vulliamy P, Kornblith LZ, Kutcher ME, Cohen MJ, Brohi K, Neal MD (2021) Alterations in platelet behavior after major trauma: adaptive or maladaptive? *Platelets* 32:295–304. [https:// doi. org/ 10. 1080/ 09537 104. 2020. 17186 33](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1718633)
10. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM, Nelson MF, Cohen MJ (2012) Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 73:13–19. [https:// doi. org/ 10. 1097/ TA. 0b013 e3182 56deab](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256deab)
11. Starr NE, Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Callcut RA, Cohen MJ, Kornblith LZ (2020) Identification of injury and shock driven effects on ex vivo platelet aggregometry: a cautionary tale of phenotyping. *J Trauma Acute Care Surg* 89:20–28. [https:// doi. org/ 10. 1097/ TA. 00000 00000 002707](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002707)
12. Zhang J, Zhang F, Dong JF (2018) Coagulopathy induced by traumatic brain injury: systemic manifestation of a localized injury. *Blood* 131:2001–2006. [https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2017- 11- 784108](https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-784108)
13. Erez O (2017) Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res* 151(Suppl 1):S56–S60. [https:// doi. org/ 10. 1016/ S0049- 3848\(17\) 30069-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30069-5)
14. Kashuk JL, Moore EE, Millikan JS, Moore JB (1982) Major abdominal vascular trauma—a unified approach. *J Trauma* 22:672–679. [https:// doi. org/ 10. 1097/ 00005 373- 19820 8000- 00004](https://doi.org/10.1097/00005373-198208000-00004)
15. Moore HB, Tessmer MT, Moore EE, Sperry JL, Cohen MJ, Chapman MP, Pusateri AE, Guyette FX, Brown JB, Neal MD, Zuckerbraun B, Sauaia A (2020) Forgot calcium? Admission ionized-calcium in two

- civilian randomized controlled trials of prehospital plasma for traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 88:588–596. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000002614>
16. Ditzel RM Jr, Anderson JL, Eisenhart WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S, Siegler J (2020) A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg* 88:434–439. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000002570>
17. Morton AP, Moore EE, Wohlauer MV, Lo K, Silliman CC, Burlew CC, Banerjee A (2013) Revisiting early postinjury mortality: are they bleeding because they are dying or dying because they are bleeding? *J Surg Res* 179:5–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.05.054>
18. Mitrophanov AY, Szlam F, Sniecinski RM, Levy JH, Reifman J (2020) Controlled multifactorial coagulopathy: effects of dilution, hypothermia, and acidosis on thrombin generation in vitro. *Anesth Analg* 130:1063–1076. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004479>
19. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A (2014) Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 77:811–817. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000000341>
20. Zipperle J, Altenburger K, Ponschab M, Schlimp CJ, Spittler A, Bahrami S, Redl H, Schochl H (2017) Potential role of platelet-leukocyte aggregation in trauma-induced coagulopathy: ex vivo findings. *J Trauma Acute Care Surg* 82:921–926. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000001410>
21. Barrett CD, Moore HB, Banerjee A, Silliman CC, Moore EE, Yaffe MB (2017) Human neutrophil elastase mediates fibrinolysis shutdown through competitive degradation of plasminogen and generation of angiostatin. *J Trauma Acute Care Surg* 83:1053–1061. <https://doi.org/10.1097/TA.00000000000001685>
22. Wang TF, Makar RS, Antic D, Levy JH, Douketis JD, Connors JM, Carrier M, Zwicker JI (2020) Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 18:3174–3183. <https://doi.org/10.1111/jth.15074>
23. Ten Cate H, Leader A (2021) Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hamostaseologie* 41:120–126. <https://doi.org/10.1055/a-1393-8302>
24. Sanz MA, Montesinos P (2020) Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 191(Suppl 1):S63–S67. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30399-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30399-6)
25. Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, Bogdanovic A, Djordjevic V, Miljic P, Djunic I, Gvozdenov M, Colovic N, Virijevic M, Lekovic D, Vidovic A, Tomin D (2015) Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 135:588–593. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.026>
26. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS (2009) The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 22:153–163. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.007>
27. Bennett B, Booth NA, Croll A, Dawson AA (1989) The bleeding disorder in acute promyelocytic leukaemia: fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination. *Br J Haematol* 71:511–517. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1989.tb06311.x>
28. Graf M, Reif S, Hecht K, Pelka-Fleischer R, Pfister K, Schmetzer H (2005) High expression of urokinase plasminogen activator receptor (UPA-R) in acute myeloid leukemia (AML) is associated with worse prognosis. *Am J Hematol* 79:26–35. <https://doi.org/10.1002/ajh.20337>
29. Wang P, Zhang Y, Yang H, Hou W, Jin B, Hou J, Li H, Zhao H, Zhou J (2018) Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 23:756–764. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1470069>
30. Kwaan HC, Weiss I, Tallman MS (2019) The role of abnormal hemostasis and fibrinolysis in morbidity and mortality of acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 45:612–621. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693478>

31. Bonlokke ST, Ommen HB, Hvas AM (2021) Altered fibrinolysis in hematological malignancies. *Semin Thromb Hemost* 47:569–580. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725099>
32. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F (2013) Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol* 11:150–160
33. Fourrier F (2012) Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Crit Care Med* 40:2704–2708. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318258ff30>
34. Lane DA, Philippou H, Huntington JA (2005) Directing thrombin. *Blood* 106:2605–2612. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1710>
35. van der Poll T, Herwald H (2014) The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost.* <https://doi.org/10.1160/TH14-01-0053>
36. Delabranche X, Helms J, Meziani F (2017) Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care* 7:117. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0339-5>
37. Levi M (2010) The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie* 30:10–16
38. Pfeiler S, Massberg S, Engelmann B (2014) Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res* 133(Suppl 1):S35-37. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.016>
39. Gould TJ, Lysov Z, Liaw PC (2015) Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost* 13(Suppl 1):S82-91. <https://doi.org/10.1111/jth.12977>
40. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M (2016) New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol* 7:302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>
41. Stiel L, Meziani F, Helms J (2018) Neutrophil activation during septic shock. *Shock* 49:371–384. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000980>
42. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303:1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
43. Yipp BG, Kubes P (2013) NETosis: how vital is it? *Blood* 122:2784–2794. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-457671>
44. Meziani F, Delabranche X, Asfar P, Toti F (2010) Bench-to bedside review: circulating microparticles—a new player in sepsis? *Crit Care* 14:236. <https://doi.org/10.1186/cc9231>
45. Mortaza S, Martinez MC, Baron-Menguy C, Burban M, de la Bourdonnaye M, Fizanne L, Pierrot M, Cales P, Henrion D, Andriantsitohaina R, Mercat A, Asfar P, Meziani F (2009) Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats. *Crit Care Med* 37:2045–2050. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00629>
46. Lacroix R, Plawinski L, Robert S, Doeuvre L, Sabatier F, Martinez de Lizarrondo S, Mezzapesa A, Anfosso F, Leroyer AS, Poullin P, Jourde N, Njock MS, Boulanger CM, Angles-Cano E, Dignat-George F (2012) Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: a circulating source for fibrinolysis. *Haematologica* 97:1864–1872. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066167>
47. Engelmann B, Massberg S (2013) Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>
48. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, Brinkmann V, Lorenz M, Bidzhekov K, Khandagale AB, Konrad I, Kernerkecht E, Reges K, Holdenrieder S, Braun S, Reinhardt C, Spannagl M, Preissner KT, Engelmann B (2010) Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med* 16:887–896. <https://doi.org/10.1038/nm.2184>

49. Levi M (2019) Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. *Semin Thromb Hemost* 45:342–347. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687890>
50. Leiva O, Newcomb R, Connors JM, Al-Samkari H (2020) Cancer and thrombosis: new insights to an old problem. *J Med Vasc* 45:6S8–6S16. [https://doi.org/10.1016/S2542-4513\(20\)30514-9](https://doi.org/10.1016/S2542-4513(20)30514-9)
51. Levi M, Sivapalaratnam S (2020) An overview of thrombotic complications of old and new anticancer drugs. *Thromb Res* 191(Suppl 1):S17–S21. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30391-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30391-1)
52. Rickles FR, Brenner B (2008) Tissue factor and cancer. *Semin Thromb Hemost* 34:143–145. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1079253>
53. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A (2013) Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 11:223–233. <https://doi.org/10.1111/jth.12075>
54. Kwaan HC, McMahon B (2009) The role of plasminogen-plasmin system in cancer. *Cancer Treat Res* 148:43–66. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79962-9_4
55. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G (2001) Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost* 86:828–833
56. Weng J, Chen M, Fang D, Liu D, Guo R, Yang S (2021) Therapeutic Plasma exchange protects patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation by improving endothelial function. *Clin Appl Thromb Hemost* 27:10760296211053312. <https://doi.org/10.1177/10760296211053313>
57. El-Nawawy AA, Elshinawy MI, Khater DM, Moustafa AA, Hassanein NM, Wali YA, Nazir HF (2021) Outcome of early hemostatic intervention in children with sepsis and nonovert disseminated intravascular coagulation admitted to PICU: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 22:e168–e177. <https://doi.org/10.1097/PCC.00000000000002578>
58. Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Budde U, Bode C, David S (2020) Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. *Crit Care* 24:71. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2799-5>
59. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, Pettila V, Wittebole X, Meziani F, Mercier E, Lobo SM, Barie PS, Crowther M, Esmon CT, Fareed J, Gando S, Gorelick KJ, Levi M, Mira JP, Opal SM, Parrillo J, Russell JA, Saito H, Tsuruta K, Sakai T, Fineberg D, Group ST (2019) Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial. *JAMA* 321:1993–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5358>
60. Levi M, Vincent JL, Tanaka K, Radford AH, Kayanoki T, Fineberg DA, Hoppensteadt D, Fareed J (2020) Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on baseline coagulation biomarker levels and mortality outcome in patients with sepsis-associated coagulopathy. *Crit Care Med* 48:1140–1147. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004426>
61. François B, Fiancette M, Helms J, Mercier E, Lascarrou JB, Kayanoki T, Tanaka K, Fineberg D, Vincent JL, Wittebole X (2021) Efficacy and safety of human soluble thrombomodulin (ART-123) for treatment of patients in France with sepsis-associated coagulopathy: post hoc analysis of SCARLET. *Ann Intensive Care* 11:53. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00842-4>
62. Hayakawa M, Katabami K, Wada T, Sugano M, Hoshino H, Sawamura A, Gando S (2010) Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients. *Shock* 33:14–18. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181aa95c4>
63. Hazelton JP, Ssentongo AE, Oh JS, Ssentongo P, Seamon MJ, Byrne JP, Armento IG, Jenkins DH, Braverman MA, Mentzer C, Leonard GC, Perea LL, Docherty CK, Dunn JA, Smoot B, Martin MJ, Badiee J, Luis AJ, Murray JL, Noorbakhsh MR, Babowice JE, Mains C, Madayag RM, Kaafarani HMA, Mokhtari AK, Moore SA, Madden K, Tanner A 2nd, Redmond D, Millia DJ, Brandolino A, Nguyen U, Chinchilli V, Armen

SB, Porter JM (2022) Use of cold-stored whole blood is associated with improved mortality in hemostatic resuscitation of major bleeding: a multicenter study. *Ann Surg* 276:579–588. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000005603>

64. Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, Desai A, Dixon EF, Hancox JM, Herbert MJ, Leech C, Lewis SJ, Nash MR, Naumann DN, Slinn G, Smith H, Smith IM, Wale RK, Wilson A, Ives N, Perkins GD, Pcg Re (2022) Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 9:e250–e261. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00040-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00040-0)

65. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, McVane K, Bryskiewicz G, Blechar R, Chin T, Burlew CC, Pieracci F, West FB, Fleming CD, Ghasabyan A, Chandler J, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A (2018) Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial. *Lancet* 392:283–291. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31553-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31553-8)

66. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, Adams PW, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, Claridge JA, Phelan HA, Witham WR, Putnam AT, Duane TM, Alarcon LH, Callaway CW, Zuck-erbraun BS, Neal MD, Rosengart MR, Forsythe RM, Billiar TR, Yealy DM, Peitzman AB, Zenati MS, Group PAS (2018) Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *N Engl J Med* 379:315–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1802345>

67. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, Cohen MJ, Cotton BA, Fabian TC, Inaba K, Kerby JD, Muskat P, O’Keeffe T, Rizoli S, Robinson BR, Scalea TM, Schreiber MA, Stein DM, Weinberg JA, Callum JL, Hess JR, Matijevic N, Miller CN, Pittet JF, Hoyt DB, Pearson GD, Leroux B, van Belle G, Group PS (2015) Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 313:471–482. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>

68. Collaborators WT (2017) Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389:2105–2116. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4)

69. Collaborators C-T, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Irib-hogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 376:23–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)

70. Estcourt LJ, McQuilten Z, Powter G, Dyer C, Curnow E, Wood EM, Stanworth SJ, Collaboration TT (2019) The TREATT Trial (TRial to EvaluAte Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): safety and efficacy of tranexamic acid in patients with haematological malignan- cies with severe thrombocytopenia: study protocol for a double-blind randomised controlled trial. *Trials* 20:592. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3663-2>

71. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N (2007) Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, rand- omized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 5:31–41. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02267.x>

72. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H (2021) Recombinant thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation associated with stage IV solid tumors: a nationwide obser- vational study in Japan. *Thromb Haemost* 121:36–45. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715840>

73. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H (2020) Antithrombin use and mortality in patients with stage IV solid tumor-associated disseminated intravascular coagulation: a

nationwide observational study in Japan. *BMC Cancer* 20:867. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s12885- 020- 07375-2](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07375-2)

74. Bianchini EP, Razanakolona M, Helms J, Zouiti F, Couteau-Chardon A, Marin-Esteban V, Chaisemartin L, De-Carvalho A, Bironien R, Chollet- Martin S, Denis CV, Diehl JL, Vasse M, Meziani F, Borgel D (2021) The proteolytic inactivation of protein z-dependent protease inhibitor by neutrophil elastase might promote the procoagulant activity of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Thromb Haemost.* [https:// doi. org/ 10. 1055/a- 1530- 3980](https://doi.org/10.1055/a-1530-3980)

75. Clere-Jehl R, Merdji H, Kassem M, Macquin C, De Cauwer A, Sibony A, Kurihara K, Minniti L, Abou Fayçal C, Bahram S, Meziani F, Helms J, Georgel P (2021) A translational investigation of IFN- α and STAT1 signaling in endothelial cells during septic shock provides therapeutic perspectives. *Am J Respir Cell Mol Biol* 65:167–175. [https:// doi. org/ 10. 1165/ rcmb. 2020- 0401OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0401OC)

76. Stiel L, Mayeur-Rousse C, Helms J, Meziani F, Mauvieux L (2019) First visualization of circulating neutrophil extracellular traps using cell fluorescence during human septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 183:153–158. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. throm res. 2019. 09. 036](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.09.036)

77. Barbosa da Cruz D, Helms J, Aquino LR, Stiel L, Cougourdan L, Broussard C, Chafey P, Riès-Kautt M, Meziani F, Toti F, Gaussem P, Anglés-Cano E (2019) DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma. *FASEB J* 33:14270–14280. [https:// doi. org/ 10. 1096/ fj. 20190 1363R](https://doi.org/10.1096/fj.201901363R) RR

78. Helms J, Clere-Jehl R, Bianchini E, Le Borgne P, Burban M, Zobairi F, Diehl JL, Grunebaum L, Toti F, Meziani F, Borgel D (2017) Thrombomodulin favors leukocyte microvesicle fibrinolytic activity, reduces NETosis and prevents septic shock-induced coagulopathy in rats. *Ann Intensive Care* 7:118. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13613- 017- 0340-z](https://doi.org/10.1186/s13613-017-0340-z)

79. Delabranche X, Stiel L, Severac F, Galois AC, Mauvieux L, Zobairi F, Lavigne T, Toti F, Angles-Cano E, Meziani F, Boisrame-Helms J (2017) Evidence of netosis in septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock* 47:313–317. [https:// doi. org/ 10. 1097/ SHK. 00000 00000 000719](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000719)

80. Stiel L, Delabranche X, Galois AC, Severac F, Toti F, Mauvieux L, Meziani F, Boisrame-Helms J (2016) Neutrophil fluorescence: a new indicator of cell activation during septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 44:e1132–e1136. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CCM. 00000 00000 001851](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001851)

81. Vlaar APJ (2022) Blood transfusion: the search for the sweet spot. *Intensive Care Med.* [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 022- 06799-7](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06799-7)

82. Vlaar APJ, Dionne JC, de Bruin S, Wijnberge M, Raasveld SJ, van Baarle F, Antonelli M, Aubron C, Duranteau J, Juffermans NP, Meier J, Murphy GJ, Abbasciano R, Muller MCA, Lance M, Nielsen ND, Schochl H, Hunt BJ, Cecconi M, Oczkowski S (2021) Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 47:1368–1392. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 021- 06531-x](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06531-x)

83. Levy JH (2010) Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* 376:3–4. [https:// doi. org/ 10. 1016/ S0140- 6736\(10\) 60939-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60939-7)

84. Baksas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, Brooks A, Rourke C, Gillespie S, Murphy J, Maroni R, Vulliamy P, Henriksen HH, Pedersen KH, Kolstadbraaten KM, Wirtz MR, Kleinveld DJB, Schafer N, Chinna S, Davenport RA, Naess PA, Goslings JC, Eaglestone S, Stanworth S, Johansson PI, Gaarder C, Brohi K (2021) Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 47:49–59. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00134- 020- 06266-1](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06266-1)

85. Li X, Ma X (2017) The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant. *Br J Haematol* 179:389–398. [https:// doi. org/ 10. 1111/ bjh. 14885](https://doi.org/10.1111/bjh.14885)

86. Helms J, Middeldorp S, Spyropoulos AC (2022) Thromboprophylaxis in critical care. *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06850-7>
87. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W, Force EVGT (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 35:142–146. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>
88. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nunez JJ, Zhang Y, Wiercioch W (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2:3198–3225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>
89. Wang C, Chi C, Guo L, Wang X, Guo L, Sun J, Sun B, Liu S, Chang X, Li E (2014) Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18:563. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0563-4>
90. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M (1993) Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)—a multicenter cooperative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* 72:475–500. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(93\)90109-2](https://doi.org/10.1016/0049-3848(93)90109-2)
91. Fourrier F, Jourdain M, Tournois A, Caron C, Goudemand J, Chopin C (1995) Coagulation inhibitor substitution during sepsis. *Intensive Care Med* 21(2):S264-268
92. Giebler R, Schmidt U, Koch S, Peters J, Scherer R (1999) Combined antithrombin III and C1-esterase inhibitor treatment decreases intravascular fibrin deposition and attenuates cardiorespiratory impairment in rabbits exposed to *Escherichia coli* endotoxin. *Crit Care Med* 27:597–604
93. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A (2016) Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 42:505–520. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4225-7>
94. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM, KyberSept Trial Study G (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869–1878
95. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL, Recombinant Human Activated Protein C WEISSG (2003) Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 29:894–903. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1731-1>
96. Levi M (2015) Recombinant soluble thrombomodulin: coagulation takes another chance to reduce sepsis mortality. *J Thromb Haemost* 13:505–507. <https://doi.org/10.1111/jth.12868>
97. Levi M, van der Poll T (2013) Endothelial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 39:1839–1842. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3054-1>
98. Weiler H, Isermann BH (2003) Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 1:1515–1524. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00306.x>
99. Ito T, Maruyama I (2011) Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost* 9(Suppl 1):168–173. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04319.x>
100. Li YH, Kuo CH, Shi GY, Wu HL (2012) The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. *J Biomed Sci* 19:34. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-34>

101. Umemura Y, Yamakawa K (2016) Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials: reply. *J Thromb Haemost*. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jth. 13473](https://doi.org/10.1111/jth.13473)
102. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI (2021) Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 78:625–631. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jacc. 2021. 06. 010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.010)
103. Preis M, Hirsch J, Kotler A, Zoabi A, Stein N, Rennert G, Saliba W (2017) Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood* 129:1210–1215. [https:// doi. org/ 10. 1182/ blood- 2016- 09- 742262](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742262)
104. Gailani D, Gruber A (2016) Factor XI as a therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36:1316–1322. [https:// doi. org/ 10. 1161/ ATVBA HA. 116. 306925](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306925)
105. Li T, Liu J, Wu W (2022) Factor XI, a potential target for anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med* 9:975767. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fcvm. 2022. 975767](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.975767)
106. Fredenburgh JC, Weitz JI (2021) Factor XI as a target for new anti-coagulants. *Hamostaseologie* 41:104–110. [https:// doi. org/ 10. 1055/ a- 1384- 3715](https://doi.org/10.1055/a-1384-3715)