

Антибактериальная терапия при сепсисе с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием: аналитический обзор

Р. М. ГАБДУЛХАКОВ¹, ✉ А. Р. ТАКАЛОВА¹, Э. А. ТУПИКИНА², М. М. НУРМАТОВ¹, И. Б. ХОТАМОВ¹, М. А. АКАТЬЕВА¹, Л. О. ПУЛАТОВ¹, Ф. И. ТИЛЛОВ¹, Р. Н. МУХАММАДАЛИЕВА¹, У. А. ШАМСИЕВ¹, В. М. ЖАВОРОНКОВА³, А. М. ЩЕРБАКОВА⁴, Д. А. НИКОНОВА³, В. П. МАРИНИЧЕВА³, К. А. АРАКЧАА³, Ф. АМАЙЯ ПЕНЬУЭЛА⁵

¹ ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

² Воронежский государственный медицинский университет, Воронеж, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский институт, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Сепсис остаётся одной из ведущих причин летальности в отделениях интенсивной терапии, а его течение часто осложняется сепсис-индуцированной коагулопатией и диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием, значимо ухудшающими прогноз. Цель обзора — систематизировать современные представления о роли антибактериальной терапии в комплексном ведении пациентов с сепсисом, осложнённым коагулопатией. Антибактериальная терапия рассматривается как обязательный компонент лечения, направленный на устранение инфекционного триггера тромбовоспаления. Наиболее обоснованным остаётся требование раннего инфекционного контроля при высокой вероятности бактериального сепсиса или септического шоке, включая адекватную эмпирическую терапию и устранение источника инфекции. Вместе с тем степень влияния антибиотиков именно на динамику коагулопатии остаётся менее изученной, поскольку большинство исследований не стратифицирует пациентов по коагуляционному статусу и источнику инфекции. Обсуждается диагностическая роль биомаркеров: прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка, внеклеточной свободной ДНК, показателей комплемента, активности антитромбина и фибриногена. Показано, что они могут помочь в оценке инфекционной нагрузки, риска диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и прогноза, однако ни один из них не должен использоваться как автономный критерий назначения или отмены антибиотиков и антикоагулянтов. Органоспецифичность сепсис-ассоциированного диссеминированного внутрисосудистого свёртывания дополнительно демонстрирует, что источник инфекции влияет на прогноз, возможность контроля очага, исходную активность антитромбина и потенциальную применимость антикоагулянтных вмешательств. Сформулирована клиническая рамка, основанная на ранней адекватной антибактериальной терапии, параллельной оценке коагуляционного статуса, активном контроле источника инфекции, индивидуализации доз антибиотиков при органной дисфункции и экстракорпоральной поддержке, а также на рассмотрении антикоагулянтной терапии только после оценки коагуляционного фенотипа, источника инфекции и риска кровотечения. Подчёркивается необходимость проспективных исследований, стратифицированных по коагуляционному статусу и источнику инфекции, для уточнения оптимальных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: сепсис; сепсис-индуцированная коагулопатия; диссеминированное внутрисосудистое свёртывание; антибактериальная терапия; инфекционный надзор; биомаркеры, антикоагулянты

Для цитирования: Габдулхаков Р. М., Такалова А. Р., Тупкина Э. А., Нурматов М. М., Хотамов И. Б., Акатьева М. А., Пулатов Л. О., Тиллов Ф. И., Мухаммадалиева Р. Н., Шамсиев У. А., Жаворонкова В. М., Щербакова А. М., Никонорова Д. А., Мариничева В. П., Аракчаа К. А., Амайя Пеньуэла Ф. Антибактериальная терапия при сепсисе с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием: аналитический обзор. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (5–6): 97–110. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-5-6-97-110>. EDN: KNUQYP

Antibacterial Therapy in Sepsis Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation: Analytical Review

RAIL M. GABDULKHAKOV¹, ✉ ALIYA R. TAKALOVA¹, ELVIRA A. TUPIKINA², MUINGZHON M. NURMATOV¹, IKHTIYOR B. KHOTAMOV¹, MARGARITA A. AKATYEVA¹,

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: takalova.bgmu@mail.ru



EDN: KNUQYP

✉ Correspondence to:
E-mail: takalova.bgmu@mail.ru



LOIKSHO O. PULATOV¹, FARIDUN I. TILLOEV¹, RUKHSHONA N. MUKHAMMADALIEVA¹,
URAL A. SHAMSIEV¹, VALERIYA M. ZHAVORONKOVA³, ALBINA M. SHCHERBAKOVA⁴,
DARIA A. NIKONOROVA³, VIKTORIIA P. MARINICHEVA³, KRISTINA A. ARAKCHAA³,
FELIPE AMAYA PEÑUELA⁵

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

³ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State University, Medical Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Sepsis remains one of the leading causes of mortality in intensive care units, and its course is frequently complicated by sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation, which substantially worsen the prognosis. *The aim of this review was to systematize current concepts regarding the role of antibacterial therapy in the comprehensive management of patients with sepsis complicated by coagulopathy.* Antibacterial therapy is regarded as an essential component of treatment directed at eliminating the infectious trigger of thromboinflammation. The most strongly supported requirement that remains is early infection control when there is a high probability of bacterial sepsis or septic shock, including adequate empiric therapy and source control. At the same time, the extent to which antibiotics specifically influence the dynamics of coagulopathy remains less well studied, as most studies do not stratify patients by coagulation status or source of infection. The review discusses the diagnostic role of biomarkers — namely, procalcitonin, presepsin, C-reactive protein, extracellular free DNA, complement markers, antithrombin activity, and fibrinogen. Evidence indicates that these may assist in assessing infectious burden, the risk of disseminated intravascular coagulation, and prognosis; however, none should be used as an autonomous criterion for initiating or discontinuing antibiotics and anticoagulants. The organ-specific nature of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation further demonstrates that the source of infection influences prognosis, the feasibility of source control, baseline antithrombin activity, and the potential applicability of anticoagulant interventions. A clinical framework is proposed, founded on early adequate antibacterial therapy, concurrent assessment of coagulation status, active source control, individualized antibiotic dosing in the presence of organ dysfunction and extracorporeal support, and the consideration of anticoagulant therapy only after evaluation of the coagulation phenotype, source of infection, and bleeding risk. The need for prospective studies stratified by coagulation status and source of infection is emphasized in order to refine optimal therapeutic strategies.

Keywords: sepsis, sepsis-induced coagulopathy; disseminated intravascular coagulation; antibacterial therapy; infection control; biomarkers; anticoagulants

For citation: Gabdulkhakov RM, Takalova AR, Tupikina EA, Nurmatov MM, Khotamov IB, Akatyeva MA, Pulatov LO, Tilloyev FI, Mukhammadaliev RN, Shamsiev UA, Zhavoronkova VM, Shcherbakova AM, Nikonorova DA, Marinicheva VP, Arakchaa KA, Peñuela FA. Antibacterial therapy in sepsis complicated by disseminated intravascular coagulation: analytical review. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (5–6): 97–110. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-5-6-97-110>. EDN: KNUQYP.

Введение

Сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегулируемым ответом хозяина на инфекцию [1]. В практическом ведении взрослых пациентов раннее распознавание сепсиса, своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии, гемодинамическая поддержка и контроль источника инфекции остаются основными элементами лечения, особенно при септическом шоке или высокой вероятности бактериального сепсиса [2]. На этом фоне сепсис-индуцированная коагулопатия и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) крови представляют особую проблему: они не ограничиваются лабораторным отклонением, а отражают тромбовоспалительный фенотип, при котором инфекционный стимул, повреждение эндотелия, иммунная дисрегуляция и активация гемостаза поддерживают друг друга. Сепсис-ассоциированная коагулопатия имеет не только прогностическое, но и патогенетическое значение. Микрососудистый тромбоз, подавление фибринолиза, эндотелиальное повреждение и истощение естественных антикоагулянтных систем

могут непосредственно участвовать в развитии органной дисфункции [3–5]. Сепсис-индуцированная коагулопатия и явный ДВС формируют динамический континуум: ранняя коагуляционная активация может переходить в коагулопатию потребления, при которой одновременно возрастают риск микротромбоза и риск кровотечения [3, 4]. Поэтому ДВС при сепсисе следует рассматривать не как изолированную гематологическую проблему, а как один из неблагоприятных фенотипов критического состояния.

В многоцентровом исследовании *S Gando и соавт.* [6] ДВС был связан с выраженностью органной дисфункции при тяжёлом сепсисе, что поддерживает необходимость раннего выявления коагулопатии как клинически значимого компонента септического процесса. При этом подходы к специфической терапии ДВС различаются между регионами. Японские рекомендации J-SSCG 2020 допускают применение антитромбина и рекомбинантного тромбомодулина при сепсис-ассоциированном ДВС, тогда как международные рекомендации более осторожны в отношении таких вмешательств и в большей степени акценти-

руют лечение инфекции, поддержку органов и профилактику осложнений [2, 7]. Это различие необходимо учитывать при интерпретации восточноазиатских исследований антикоагулянтной терапии.

Патобиология сепсиса не сводится к неконтролируемому воспалению, а включает распознавание патоген-ассоциированных и повреждение-ассоциированных молекулярных паттернов, активацию врождённого иммунитета, эндотелиальную дисфункцию, нарушение микроциркуляции, коагуляционные сдвиги, иммуносупрессию и метаболическую перестройку клеток [8–10]. Эта биологическая неоднородность частично объясняет ограниченную воспроизводимость вмешательств, направленных на один медиатор воспаления или отдельное звено коагуляционного каскада. Без своевременного инфекционного контроля, органной поддержки и отбора пациентов по фенотипу такие вмешательства имеют низкую вероятность устойчивого влияния на исход. Несмотря на наличие обзоров по патофизиологии ДВС, антикоагулянтной терапии и антимикробному лечению тяжёлых инфекций, клиническая рамка, объединяющая инфекционный контроль и терапию коагулопатии у пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией, остаётся недостаточно разработанной [11–13].

Цель обзора — показать, в каких клинических ситуациях ранняя антибактериальная терапия при сепсисе с СИК/ДВС имеет решающее значение и как её следует сочетать с контролем источника инфекции, оценкой гемостаза, поддерживающей терапией и возможным применением антикоагулянтов.

Материал и методы

Настоящий обзор оформлен в формате нарративного синтеза, при его разработке учитывались критерии SANRA, включающие обоснование актуальности, формулирование цели, описание поиска литературы, аргументированный отбор источников, корректное цитирование и сбалансированное представление данных [14].

Поиск литературы проводился с использованием электронных ресурсов PubMed/MEDLINE, Sciencedirect, Springer Link, eLibrary, Cyber Leninka, дополнительно использовались Google Scholar, списки литературы ключевых публикаций, а также клинические рекомендации. Последний поиск был выполнен 30 марта 2026 г. Для поиска источников использовались комбинации терминов «sepsis», «septic shock», «sepsis-induced coagulopathy», «disseminated intravascular coagulation», «antimicrobial therapy», «antibiotic therapy», «antibiotic timing», «source control», «anticoagulant therapy», «antithrombin», «thrombomodulin», «pharmacokinetics», «therapeutic drug monitoring», «biomarkers», «presepsin», «procalcitonin», «cell-free DNA», «multidrug-resistant Gram-negative bacteria», «cefiderocol», «infected organ» и «extracorporeal support». Поиск охватывал публикации, опубликованные в период 2012–2026 гг., более ранние работы включались только в случае, если они содержали базовые определения, шкалы или патофизиологические положения, необходимые для интерпретации современных данных [15].

Источники распределялись по степени применимости к теме обзора, при этом к прямым данным относились исследования, в которых изучались пациенты с сепсисом, сепсис-индуцированной коагулопатией или ДВС и оценивалась эффективность инфекционного надзора, состояние коагуляционной системы, органная дисфункция или антикоагулянтная терапия. К косвенным данным относились работы по септическому шоку, антибиотикорезистентности, биомаркерам, фармакокинетике антибиотиков и экстракорпоральной поддержке без обязательной стратификации по ДВС. Публикации, где сепсис, коагулопатия или антибиотикотерапия упоминались только периферийно, исключались из основного анализа. Логика отбора публикаций представлена в табл. 1.

Таблица 1. Уровни применимости источников к теме обзора

Table 1. Levels of source applicability to the review topic

Значение и роль данных	Тип источников	Роль в обзоре
Прямые данные	Когортные исследования и исследования пациентов с сепсисом, СИК/ДВС, антикоагулянтной терапией или оценкой ДВС	Формирование основных клинических выводов о согласовании инфекционного контроля и коррекции коагулопатии
Косвенные данные	Исследования по антибиотикам, резистентным грамотрицательным инфекциям, фармакокинетике и экстракорпоральной поддержке без обязательной стратификации по ДВС	Уточнение условий выбора антибактериальной терапии и ее безопасности
Патофизиологические и биомаркерные данные	Работы по воспалению, коагуляции, комплементу, внеклеточной ДНК, прокальцитонину, пресеписину и естественным антикоагулянтам	Обоснование биологических механизмов и стратификации риска
Контекстные данные	Исторические определения, обзоры и роль шкал SOFA/APACHE II, эпидемиологические исследования и методологические публикации	Определение терминов, методологического контекста и ограничений интерпретации

Примечание. Источник: составлено авторами.

Note. Source: compiled by the authors.

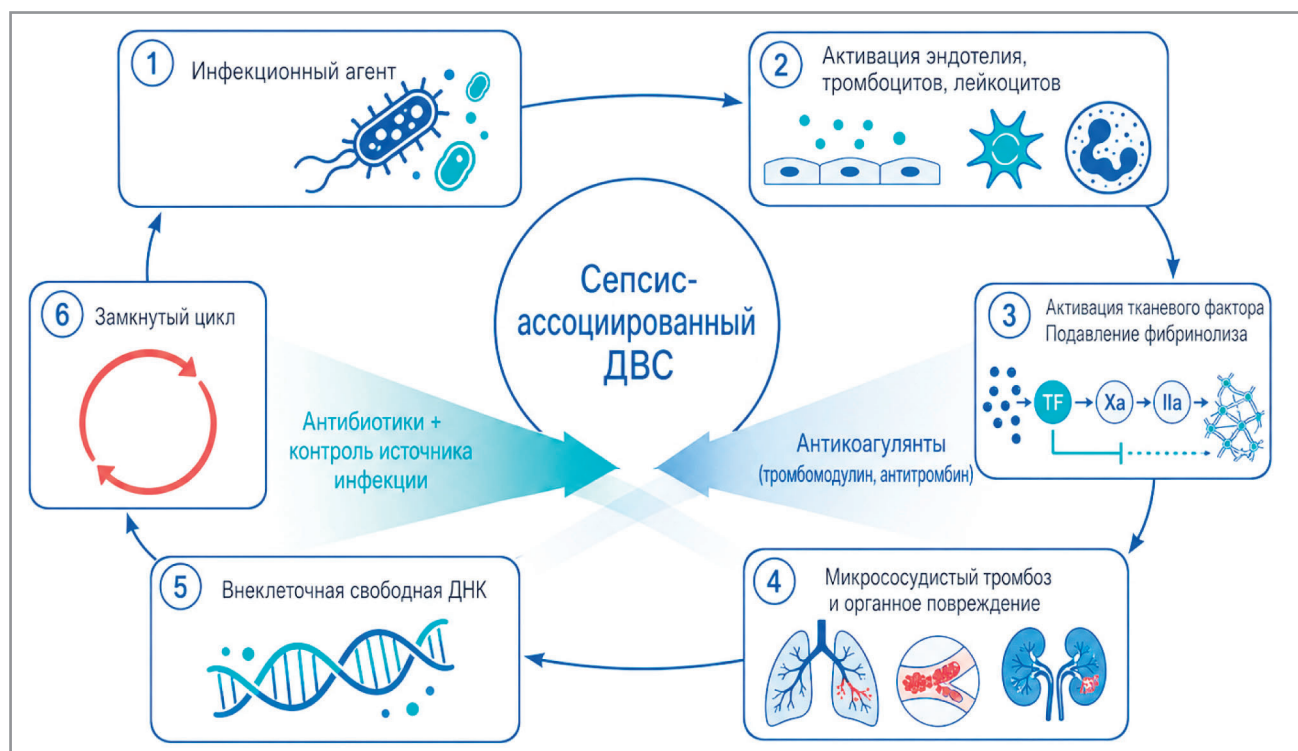
Патофизиологическая основа согласованной терапии

Патофизиология сепсис-ассоциированного ДВС объясняет, почему инфекционный контроль и терапия коагулопатии не должны рассматриваться изолированно. Инфекционный агент и медиаторы воспаления активируют эндотелий, тромбоциты, лейкоциты и тканевой фактор, одновременно подавляя фибринолиз и естественные антикоагулянтные механизмы (рисунок) [3–5, 8]. На раннем этапе это может проявляться сепсис-индуцированной коагулопатией, при которой лабораторные изменения ещё не всегда соответствуют явному ДВС, но уже отражают повышенный риск органного повреждения. Одним из механизмов, объясняющих сохранение коагуляционной активации даже после начала антибактериальной терапии, может быть внеклеточная свободная ДНК. По данным *TJ Gould и соавт.* [15], она изменяет структуру сгустка и нарушает фибринолиз при сепсисе, что позволяет рассматривать её не только как маркер клеточного повреждения, но и как потенциальный участник микрососудистого тромбовоспаления. Для клинициста это означает, что исчезновение или подавление микробного агента не всегда немедленно выключает коагуляционную активацию, так как у части пациентов

воспаление, эндотелиальное повреждение и нарушение фибринолиза продолжают активировать друг друга уже после начала адекватной антибиотикотерапии.

Эпидемиологический масштаб проблемы также поддерживает необходимость риск-стратифицированного подхода. Глобальные и национальные оценки показывают, что сепсис остаётся одной из ведущих причин роста уровня общей смертности и крупных расходов здравоохранения, а исходы зависят от своевременности диагностики, тяжести органной дисфункции и качества лечения [16, 17]. Одновременно диагностические критерии сепсиса и септического шока, включая SOFA и qSOFA, имеют ограничения и не должны использоваться вместо клинической оценки [18, 19]. Для пациента с коагулопатией это особенно важно: отсутствие выраженного шока в момент осмотра не исключает прогрессирующего тромбовоспалительного фенотипа.

В клинической логике антибиотик и антикоагулянтное вмешательство не являются взаимозаменяемыми. Антибактериальная терапия снижает инфекционную нагрузку и воздействует на первичный триггер, тогда как антикоагулянтная терапия, если она оправдана, направлена на уже запущенный коагуляционный компонент органного повреждения. Следовательно, вопрос заключается не в выборе между двумя подходами, а в



Цикл сепсис-ассоциированного ДВС.

Примечание. Источник: разработано авторами.

Cycle of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation.

Note. Source: Developed by the authors.

определении последовательности, показаний и пределов их безопасного сочетания.

Ранняя антибактериальная терапия и контроль источника инфекции

Время начала антибиотикотерапии при сепсисе остаётся центральным, но его нельзя одинаково интерпретировать для всех пациентов. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign подчёркивают необходимость немедленного назначения антимикробной терапии при септическом шоке или высокой вероятности сепсиса; при возможном сепсисе без шока рекомендуется быстрая диагностическая оценка, чтобы не допустить ни опасной задержки лечения, ни необоснованного назначения антибиотиков [2]. Для пациентов с признаками коагулопатии этот баланс, вероятно, особенно важен, поскольку продолжающаяся инфекционная нагрузка поддерживает тромбовоспаление. Согласно данным исследования *P Zhang и соавт.* [20] у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии с сепсисом без шока назначение антибиотиков в течение трёх часов не сопровождается снижением 28-дневной смертности в общей популяции, но возможная польза ранней терапии наблюдается у пациентов старшего возраста и лиц с высоким исходным риском летального исхода. Эти данные позволяют рассматривать раннюю коагуляционную дисфункцию как потенциальный дополнительный маркер высокого риска, но не как самостоятельный валидированный критерий временного окна антибиотикотерапии.

Более прямую связь между задержкой антибиотикотерапии и ДВС демонстрируют данные *DJ Kelm и соавт.* [21] у пациентов с септическим шоком задержка назначения антибиотиков была ассоциирована с повышенным риском развития явного ДВС, а госпитальная летальность у пациентов с явным ДВС была выше, чем у пациентов без ДВС [21]. Эти результаты не доказывают причинность в строгом смысле, поскольку задержка терапии может отражать диагностическую неопределённость или организационные факторы. Тем не менее они поддерживают практическую позицию: у пациента с сепсисом и признаками коагулопатии промедление с адекватным инфекционным контролем может продлевать действие тромбовоспалительного каскада.

Контроль источника инфекции остаётся неотделимым от антибиотикотерапии. По данным исследования *K Mochizuki и соавт.* [22] неадекватный начальный инфекционный контроль у пациентов с сепсис-индуцированным ДВС был связан со снижением 28-дневной выживаемости, хотя не обязательно сопровождался ранним улуч-

шением SOFA в первые 48 ч. Это наблюдение делает вывод более осторожным: антибактериальная терапия является необходимой, но не всегда достаточной мерой для быстрого восстановления органной функции. Если сохраняется инфицированный очаг, неконтролируемая бактериемия или неадекватное эмпирическое покрытие, адъювантные вмешательства не могут компенсировать продолжающийся инфекционный стимул.

Различия между инфекционными очагами делают этот вопрос особенно практическим. Удалить катетер, дренировать желчные пути или выполнить хирургическую санацию кишечного источника обычно проще, чем быстро устранить инфекционный процесс в лёгочной ткани. В ретроспективном исследовании *M Kobayashi и соавт.* [23], включившем 411 пациентов с сепсисом, ассоциированным ДВС, исходы и ответ на терапию, направленную на коррекцию ДВС, различались в зависимости от источника инфекции. Наиболее неблагоприятная 30-дневная смертность была отмечена при респираторных инфекциях, тогда как при инфекциях мочевых путей прогноз был заметно лучше. Эти различия отражали не только выбор препарата, но и тяжесть состояния, частоту шока, уровень альбумина, активность антитромбина, потребность в вентиляции и возможность санации источника [23].

Биомаркеры, управление антибиотикотерапией и риск гипердиагностики

Клиническая ценность биомаркеров при сепсисе определяется тем, насколько они дополняют оценку вероятности инфекции, тяжести органной дисфункции и риска коагулопатии, не заменяя клиническое суждение и микробиологические данные. При сепсисе с коагулопатией биомаркеры должны отвечать на два вопроса: сохраняется ли инфекционный стимул, требующий продолжения или расширения антибактериальной терапии, и формируется ли инфекционно-коагуляционный фенотип высокого риска. Прокальцитонин остаётся наиболее изученным маркером, поддерживающим решения об управлении антибиотикотерапией. В обзоре *R Sager и соавт.* [24] подчёркивается, что прокальцитонин-ориентированные алгоритмы могут снижать избыточную антибиотическую экспозицию, особенно при решении о прекращении терапии, но не должны использоваться как единственный критерий для отказа от антибиотиков у пациента с высокой вероятностью сепсиса или септическим шоком. *M Klompas и соавт.* [25] описали эту проблему как поиск равновесия: антибиотики при сепсисе должны назначаться достаточно рано, чтобы не пропустить окно эффективного

лечения, но не настолько широко и длительно, чтобы усиливать токсичность, вторичные инфекции и антибиотикорезистентность.

Пресепсин представляет интерес как маркер активации врождённого иммунитета при инфекции. Согласно данным исследования *S Masson и соавт.* [26] пресепсин и прокальцитонин оценивались как маркеры прогноза смертности при сепсисе. В проспективном многоцентровом исследовании *G Takahashi и соавт.* [27] пресепсин рассматривался не только как прогностический маркер инфекционных заболеваний, но и как диагностический инструмент при инфекционном ДВС. Систематический обзор *CC Wu и соавт.* [28] подтвердил диагностическую ценность пресепсина, но показал, что ни пресепсин, ни прокальцитонин, ни С-реактивный белок не обладают достаточной универсальностью для автономного принятия решений.

Данные о прокальцитонине и С-реактивном белке также требуют осторожности. Метаанализ *S Arora и соавт.* [29] показал прогностическую связь прокальцитонина с исходами сепсиса, но диагностическая и прогностическая точность варьировала между популяциями. Систематический обзор *M Tan и соавт.* [30] подтвердил, что прокальцитонин и С-реактивный белок имеют диагностическую ценность, однако не устраняют проблему разграничения инфекции, стерильного воспаления и поздней иммунной дисрегуляции. В контексте ДВС это означает, что биомаркерная динамика должна сопоставляться с культурой крови, источником инфекции, органной дисфункцией и коагуляционными показателями.

Адекватность эмпирической терапии и резистентные грамотрицательные инфекции

При сепсисе с ДВС неадекватная эмпирическая терапия, вероятно, имеет особенно неблагоприятные последствия, поскольку сохраняющийся инфекционный стимул поддерживает эндотелиальное повреждение, коагуляционную активацию и микрососудистую дисфункцию. Прямые сравнительные исследования, оценивающие этот риск отдельно у пациентов с коагулопатией и без неё, ограничены; поэтому вывод должен оставаться осторожным.

Данные по комбинированной эмпирической терапии неоднозначны. В исследовании *M Ripa и соавт.* [31] показано, что у пациентов с септическим шоком, связанным только с одним видом микроорганизма, активная двойная эмпирическая терапия не превосходила активную монотерапию в общей популяции, но потенциальная польза была выявлена у пациентов с нейтропенией и инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. В многоцентровом исследовании *A Vena и соавт.* [32] адекватная эм-

пирическая комбинированная терапия при септическом шоке, обусловленном бактериемией *P. aeruginosa*, также рассматривалась как фактор, потенциально влияющий на исход. Поэтому двойная эмпирическая терапия не должна являться стандартом при подтверждении ДВС. Её применение актуально у пациентов, у которых имеется подтверждённый септический шок, нейтропения, подозрение на *P. aeruginosa*, предшествующая колонизация MDR/XDR-возбудителями или неблагоприятная локальная резистентность.

Выбор новых антимикробных препаратов должен определяться предполагаемым механизмом резистентности и источником инфекции. Руководство IDSA 2024 отдельно рассматривает ESBL-продуцирующие *Enterobacterales*, AmpC-продуцирующие *Enterobacterales*, карбапенем-резистентные *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* с труднопреодолимой резистентностью, карбапенеморезистентный *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia* [33]. Для пациента с ДВС этот выбор дополнительно зависит от вероятности достижения целевых концентраций, функции почек и печени, риска токсичности, необходимости экстракорпоральной поддержки и возможности деэскалации.

Обзоры по мультирезистентной *P. aeruginosa* подчёркивают, что новые препараты расширяют терапевтический арсенал, но прямые сравнительные данные между ними остаются ограниченными [34]. По данным исследования *C Kirkegaard-Biosca и соавт.* [35] цефидерокол при инфекциях, вызванных VIM-продуцирующими грамотрицательными бактериями, демонстрирует приемлемую клиническую эффективность, однако небольшая выборка, неоднородность инфекций, рецидивы и развитие устойчивости у части пациентов в исследовании ограничивают силу выводов. *E Kerimoglu и соавт.* [36] в проведённом исследовании продемонстрировали, что исходы у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с карбапенеморезистентными *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* определяется не только режимом антибиотикотерапии, но и возрастом, коморбидными состояниями, тромбоцитопенией и воспалительными маркерами. Поэтому новые антибиотики следует рассматривать не как самостоятельное решение проблемы течения сепсиса с ДВС, а как инструмент своевременного адекватного покрытия в составе комплексного инфекционного контроля.

Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность антибиотиков

Фармакокинетика антибиотиков у пациентов с сепсисом меняется вследствие увеличения

объёма распределения, капиллярной утечки, гипоальбуминемии, нарушения почечного и печёночного клиренса, изменения тканевой перфузии и применения экстракорпоральных методов поддержки. Обзор *M Sanz Codina и M Zeitlinger* [37] показывает, что эти изменения могут приводить как к недостаточной экспозиции антибиотика в очаге инфекции, так и к токсическим концентрациям при нарушении клиренса. У пациентов с ДВС к этим факторам добавляются микротромбоз, эндотелиальная дисфункция и нарушение микроциркуляции. Прямые данные о том, как степень ДВС влияет на тканевые концентрации конкретных антибиотиков, ограничены; корректнее говорить о повышенной неопределённости фармакокинетики, а не о доказанном снижении доставки всех препаратов. В практическом отношении это прежде всего касается бета-лактамов, для которых критично время нахождения свободной концентрации выше минимальной подавляющей концентрации. В исследовании DALI было показано, что у значительной части пациентов отделений интенсивной терапии концентрации бета-лактамов не достигают фармакодинамических целей, что связано с неблагоприятными клиническими исходами [38]. Позиционный документ по терапевтическому лекарственному мониторингу антимикробных препаратов у критически больных пациентов поддерживает индивидуализацию дозирования, особенно при тяжёлом сепсисе, заместительной почечной терапии, ожогах, ЭКМО и других состояниях с непредсказуемой фармакокинетикой [39].

Безопасность антибиотикотерапии при ДВС требует отдельного внимания, поскольку лекарственная токсичность может перекрываться с проявлениями самой коагулопатии. Согласно данным *ME Johansen и соавт.* [40], полученным авторами в исследовании, тромбоцитопения у пациентов в критическом состоянии была связана с повышенным риском летального исхода, а применение некоторых антимикробных препаратов — с риском снижения числа тромбоцитов. Эти данные не позволяют автоматически считать антибиотики причиной тромбоцитопении у пациента с сепсисом и ДВС, но требуют лекарственной настороженности. При снижении тромбоцитов необходимо одновременно оценивать коагулопатию потребления, септическую тромбоцитопению, гемодилюцию, заместительную почечную терапию, печёночную дисфункцию, кровопотерю и возможную лекарственную реакцию.

Бета-лактамы антибиотиков могут вызывать нейротоксичность, особенно при почечной недостаточности, пожилом возрасте и поражении центральной нервной системы [41]. У пациентов с ДВС острое повреждение почек встречается часто, поэтому риск накопления β -лактамов возрастает. Экстракорпоральная очистка крови и ЭКМО

дополнительно усложняют дозирование, поскольку могут менять объём распределения и клиренс антибиотиков и одновременно требуют учёта антикоагуляции [42, 43]. В этой зоне решение о дозе антибиотика и решении об антикоагуляции должно приниматься совместно, а не в двух независимых клинических потоках.

Органоспецифичность ДВС и выбор антикоагулянтной терапии

Наблюдательные данные о связи источника инфекции с исходами и ответом на терапию, направленную на коррекцию ДВС, позволяют уточнить гипотезу о том, что пациенты с сепсис-ассоциированной коагулопатией не являются однородной терапевтической группой. В исследовании *M Kobayashi и соавт.* [23] все пациенты имели ДВС по JAAM DIC score ≥ 4 , а диагноз сепсиса был переоценён в соответствии с Sepsis-3. В когорту вошли пациенты, получавшие рекомбинантный тромбомодулин, антитромбин или их комбинацию. Различия по источнику инфекции сопровождались различиями по 30-дневной смертности, тяжести состояния, уровню альбумина, активности анти-тромбина и возможностям санации очага.

Ключевой практический результат этой работы состоит в том, что эффект терапии, направленной на коррекцию ДВС, может зависеть от источника инфекции. В однофакторном анализе рекомбинантный тромбомодулин был связан с лучшей выживаемостью при билиарных и катетер-ассоциированных инфекциях кровотока, тогда как в многофакторной модели замещение анти-тромбина ассоциировалось со снижением риска летального исхода при респираторных инфекциях [23]. Этот результат нельзя переносить в виде прямой рекомендации: исследование было ретроспективным, одноцентровым, набирало пациентов в течение длительного периода, а выбор препарата определялся лечащим врачом. Однако оно убедительно показывает, что объединение всех источников инфекции в одну группу может скрывать различия в ответе на лечение.

Респираторные инфекции заслуживают отдельного обсуждения. В национальном японском исследовании *T Tagami и соавт.* [44] анти-тромбин у пациентов с тяжёлой пневмонией и сепсис-ассоциированным ДВС был ассоциирован со снижением 28-дневной смертности [44]. В другой работе *T Tagami и соавт.* [45] оценивался рекомбинантный растворимый тромбомодулин при тяжёлой пневмонии с сепсис-ассоциированным ДВС, но вопрос о его влиянии на смертность оставался менее определённым. Эти результаты согласуются с осторожной интерпретацией *M Kobayashi и соавт.*: лёгочный источник инфекции может отличаться худшей

управляемостью очага, выраженным эндотелиальным повреждением и иным балансом естественных антикоагулянтных систем. Активность антитромбина и фибриноген также имеют значение для отбора пациентов. По данным исследования *T Matsubara и соавт.* [46], уровни фибриногена и активность антитромбина связаны с конкретными исходами при сепсисе, причём характер этих связей был нелинейным. *T Iba и соавт.* [47] в проведённом исследовании демонстрируют, что более высокая доза антитромбина связана с лучшими показателями выздоровления и восстановления после ДВС без явного увеличения риска кровотечения по сравнению с меньшей дозой, хотя эти данные требуют учёта дизайна и региональной практики. Эти работы не поддерживают широкое назначение антитромбина всем пациентам с сепсисом. Более осторожная интерпретация заключается в том, что активность антитромбина, источник инфекции и тяжесть органной дисфункции могут определять, у кого антикоагулянтное вмешательство имеет биологический и клинический смысл.

Согласование антибактериальной и антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия при сепсис-ассоциированной коагулопатии должна рассматриваться не как альтернатива антибиотикам, а как потенциальное дополнение у отобранных пациентов. Значительная часть данных по антитромбину и тромбомодулину получена в японских и восточноазиатских когортах, где диагностические критерии, клинические протоколы и доступность препаратов могут отличаться от практики других систем здравоохранения [7, 23, 44–55]. Поэтому результаты этих исследований нельзя автоматически переносить на все популяции пациентов с сепсисом.

В исследовании *T Wada и соавт.* [48] антикоагулянтная терапия была ассоциирована с лучшей выживаемостью у пациентов с тяжёлым сепсисом, высоким баллом ДВС и повышенным протромбиновым временем, выраженным через международное нормализованное отношение. По данным *N Kanda и соавт.* [49], антитромбин у пациентов с сепсис-индуцированным ДВС не снижает частоту синдрома персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, но связан со снижением 28-дневной и внутрибольничным уровнем смертности. По данным, полученным в ходе выполнения систематического обзора *T Totoki и соавт.* [50], комбинации антитромбина и тромбомодулина имеют неоднородную эффективность по исходам из включённых исследований и имеет необходимость осторожной интерпретации. В целом литература не поддерживает идею антикоагуля-

ции «для всех» при сепсисе. Более правдоподобной выглядит другая модель, рассматривающая потенциальную пользу у пациентов с выраженным коагуляционным фенотипом, высоким исходным риском и приемлемой безопасностью по кровотечениям [51].

Наблюдательные данные поддерживают идею отбора пациентов по исходному риску. Согласно данным национального регистра *K Yamakawa и соавт.* [52], потенциальная польза антикоагулянтной терапии более выражена у пациентов с высоким риском летального исхода и тяжёлой органной дисфункцией. В исследовании *YJ Kim и соавт.* [53] высокодозное добавление антитромбина у пациентов с септическим шоком и ДВС было связано со снижением смертности в многофакторном анализе, но после сопоставления по индексу склонности статистическая значимость не сохранялась. Такая расходимость результатов демонстрирует предел наблюдательных данных.

Данные по рекомбинантному тромбомодулину также неоднозначны. В многоцентровом анализе *K Yamakawa и соавт.* [54] рекомбинантный растворимый тромбомодулин у пациентов с сепсис-индуцированным ДВС был связан с благоприятным эффектом после коррекции на тяжесть состояния, но остаточное смешение нельзя исключить. В рандомизированном исследовании *JL Vincent и соавт.* [55] ART-123 у пациентов с сепсисом и подозрением на ДВС рассматривался как безопасное вмешательство, однако данные не сформировали достаточной основы для универсального включения тромбомодулина во все международные протоколы.

На основании имеющихся данных антикоагулянтную терапию следует обсуждать как потенциальный адъювантный компонент, а не как стандартное вмешательство для всех пациентов с сепсисом и изменёнными показателями гемостаза. Наиболее рациональным представляется её рассмотрение у пациентов с выраженной коагуляционной активацией, признаками микрососудистого тромбоза или прогрессирующей органной дисфункции при отсутствии неконтролируемого кровотечения. Активное кровотечение, тяжёлая тромбоцитопения, выраженная гипофибриногенемия, необходимость неотложной операции или быстро нарастающий геморрагический фенотип должны смещать приоритет в сторону гемостатической безопасности. Практический алгоритм согласования терапии представлена в табл. 2.

Прогностическая стратификация и неоднородность пациентов

Для темы антибиотикотерапии эпидемиологические данные важны не сами по себе, а как

Таблица 2. Практический алгоритм согласования антибактериальной и антикоагулянтной терапии при сепсисе с ДВС**Table 2. Practical algorithm for coordinating antibacterial and anticoagulant therapy in sepsis with DIC**

Клинический этап	Ключевой вопрос	Основное действие	Ограничение
Подозрение на сепсис	Высока ли вероятность бактериальной инфекции или шока?	Забор культур без значимой задержки; ранняя эмпирическая терапия; оценка источника	Не ждать биомаркеров при шоке или высокой вероятности сепсиса
Первые часы лечения	Адекватно ли покрыт вероятный возбудитель?	Учет источника, локальной резистентности, риска MDR/XDR-патогенов; контроль источника	Не расширять терапию без клинической или микробиологической причины
Оценка коагулопатии	Преобладает тромботический или геморрагический фенотип?	Динамика тромбоцитов, фибриногена, D-димера, PT-INR, антитромбина и SOFA	Не назначать антикоагулянт только по факту лабораторного отклонения
Дальнейшее ведение	Можно ли сузить терапию и безопасно рассмотреть антикоагуляцию?	Деэскалация антибиотиков по данным микробиологии; индивидуализация доз; обсуждение антикоагулянта при высоком тромботическом риске	Не использовать антикоагуляцию для компенсации неадекватного инфекционного контроля

Примечание. Источник: составлено авторами.**Note.** Source: compiled by the authors.

основание для риск-стратифицированного подхода. В большой популяции пациентов с сепсисом необходимо выделять тех, у кого задержка или неадекватность инфекционного контроля может иметь особенно тяжёлые последствия. Пациенты с сепсис-индуцированной коагулопатией и ДВС относятся к такой группе, но остаются неоднородными по источнику инфекции, тяжести органной дисфункции, риску кровотечения и вероятности микробиологической неудачи. Данные исследования *CH Park и соавт.* [56] демонстрируют, что у пациентов с сепсисом вследствие интраабдоминальной инфекции коагуляционная дисфункция независимо ассоциирована с 28-дневной смертностью. Данные похожего исследования за авторством *C Wang и соавт.* [57], проведённого с использованием шкал JAAM, ISTM, CDSS, CRUSADE и APACHE II, исходы заболевания были связаны с прогнозом пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией. Эти данные подтверждают необходимость не разовой фиксации диагноза ДВС, а динамического наблюдения за изменением коагуляционного и органного статуса.

Биомаркеры полезны как дополнительный слой клинической навигации, но они не отвечают за врача на главный вопрос: сохраняется ли активный инфекционный источник и преобладает ли у пациента тромботический или геморрагический фенотип ДВС. В исследовании *H Ishikura и соавт.* [58] сочетание пресепсина и протеина С демонстрировало диагностическую и прогностическую значимость при сепсис-индуцированном ДВС. *J Rep и соавт.* [59], в своём исследовании,

продемонстрировали, что у пациентов с тяжёлым абдоминальным сепсисом истощение С3-компонента комплемента коррелировало с D-димером, прокальцитонином и послеоперационными осложнениями. В систематическом обзоре *W You и соавт.* [60] повреждение гликокаликса, снижение фибриногена и повышение лактата были связаны с СИК, но эти связи следует интерпретировать как ассоциации, а не как доказанные причинные механизмы. Модели машинного обучения также требуют осторожности. В исследовании *J Sun и соавт.* [61] модель на основе MIMIC-IV позволяла прогнозировать развитие СИК у пациентов с сепсисом. Однако прогностическая точность не равна доказанной способности улучшать исходы при изменении терапии. Для пациента с ДВС важны калибровка модели, внешняя валидность, интерпретируемость предикторов и доказательство того, что использование модели не увеличивает риск задержки антибиотиков, избыточной антикоагуляции или кровотечений.

Дополнительные биологические маркеры расширяют понимание фенотипа, но пока не формируют самостоятельного алгоритма. Растворимый тромбомодулин изучался как маркер эндотелиального повреждения и прогноза при остром респираторном дистресс-синдроме [62]. Комплемент участвует в амплификации воспаления и клеточной гибели при эндотоксин-индуцированной тяжести сепсиса [63], а связь комплемента и коагуляции у критически больных пациентов подчёркивает, что воспалительный, коагуляционный и эндотелиальный компоненты не должны рассматриваться как независимые процессы [64]. Много-

центровые данные по пресепсину подтверждают его диагностическую полезность при сепсисе, но не заменяют клиническую оценку источника инфекции [65]. Алгоритмы прокальцитонин-ориентированной отмены антибиотиков могут снижать экспозицию антибиотиков при респираторных инфекциях и сепсисе, однако должны применяться только в сочетании с клинической картиной и микробиологическими данными [66].

Методологические уроки для будущих исследований

Дальнейшие исследования должны отходить от недифференцированного сравнения антикоагулянтной терапии со стандартным лечением в общей популяции сепсиса. Более информативным будет дизайн, где пациенты заранее стратифицируются по коагуляционному статусу, источнику инфекции, активности антитромбина, уровню фибриногена, качеству антибактериального покрытия, времени контроля источника, биомаркерному профилю и риску кровотечения. Исторические и методологические источники помогают избежать чрезмерного упрощения. Рекомендации Surviving Sepsis 2016 и последующие обновления закрепили приоритет ранней антимикробной терапии и контроля источника инфекции [67]. Современные оценки бремени сепсиса в США и мире показывают значительные различия в частоте, кодировании и исходах сепсиса [68, 69]. Консенсус Sepsis-3 уточнил диагностическую рамку органной дисфункции и септического шока, но одновременно вызвал дискуссию о чувствительности и специфичности qSOFA в ранней клинической практике [70, 71].

Патофизиологические исследования объясняют, почему универсальные вмешательства при сепсисе часто не дают воспроизводимого эффекта. Митохондриальная дисфункция участвует в полиорганном повреждении и нарушении клеточной энергетики [72]. Распознавание патогенов через рецепторы врождённого иммунитета запускает воспалительные каскады, которые затем взаимодействуют с эндотелием и гемостазом [73]. Поздняя иммуносупрессия и истощение иммунных клеток могут поддерживать вторичные инфекции и ухудшать прогноз [74, 75]. Коагуляция и воспаление образуют двунаправленный контур, а ДВС может развиваться по разным траекториям в зависимости от исходного состояния пациента и источника инфекции [76, 77].

Использование шкал тяжести должно быть стандартизировано. JAAM DIC score, SOFA и APACHE II исторически формировались для разных задач и не являются взаимозаменяемыми [78]. Поэтому будущие исследования должны заранее указывать, какая система диагностики коагулопатии используется, в какие сроки она применяется, как фик-

сируется динамика ДВС и какие конечные точки считаются клинически значимыми. Конечные точки не должны ограничиваться 28-дневной смертностью. Необходимо одновременно оценивать тромбоциты, PT-INR, фибриноген, D-димер или продукты деградации фибрина, активность антитромбина, SOFA, достижение микробиологического контроля, частоту кровотечений, тромботических осложнений, потребность в заместительной почечной терапии и разрешение коагулопатии.

Ограничения обзора. Настоящий обзор имеет ограничения, связанные с нарративным дизайном. Он не претендует на исчерпывающее выявление всех опубликованных исследований и не включает количественный метаанализ, поэтому риск селективного отбора и интерпретации источников не может быть полностью исключён. Значительная часть данных по антибактериальной терапии получена в общей популяции пациентов с сепсисом или септическим шоком без обязательной стратификации по СИК/ДВС, а исследования антикоагулянтной терапии неоднородны по критериям включения, диагностике ДВС, тяжести пациентов, типу вмешательства, дозировкам, источнику инфекции и конечным точкам. Данные *M Kobayashi и соавт.* [23] важны для гипотезы об органоспецифичности сепсис-ассоциированного ДВС, но основаны на ретроспективном одноцентровом исследовании, где выбор препарата оставался на усмотрение лечащего врача, а активность антитромбина измерялась не у всех пациентов. Данные по новым антибиотикам и резистентным грамотрицательным инфекциям редко анализируются с учётом коагуляционного статуса. Биомаркеры повышают точность клинической стратификации, но пока не формируют самостоятельного алгоритма выбора антибиотикотерапии или антикоагулянтной терапии при ДВС. Поэтому выводы обзора следует рассматривать как клинически обоснованную рамку, а не как доказанный алгоритм лечения.

Заключение

Антибактериальная терапия при сепсисе, осложнённом сепсис-индуцированной коагулопатией или ДВС, обязательна, поскольку устраняет инфекционный триггер тромбовоспаления. Наиболее обоснованным остаётся требование раннего инфекционного контроля при высокой вероятности бактериального сепсиса или септическом шоке. Степень влияния антибиотиков именно на динамику коагулопатии менее ясна, так как большинство исследований не стратифицирует пациентов по коагуляционному статусу и источнику инфекции. Прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок, внеклеточная ДНК, показатели комплемента, активность антитромбина и фиб-

риноген могут помочь в оценке инфекционной нагрузки и риска ДВС, однако не должны служить автономным критерием назначения или отмены антибиотиков и антикоагулянтов. Органоспецифичность ДВС дополнительно указывает на влияние источника инфекции на прогноз, возможность контроля очага и применимость антикоагулянтов. До получения проспективных данных наиболее обоснованной клинической рамкой остаются ранняя адекватная антибактериальная терапия, параллельная оценка СИК/ДВС, активный контроль источника инфекции, индивидуализация доз антибиотиков при органной дисфункции и экстракорпоральной поддержке, а также рассмотрение антикоагулянтной терапии только после оценки коагуляционного фенотипа, источника инфекции и риска кровотечения.

Дополнительная информация

Благодарности. Авторы не заявляют специальных благодарностей.

Финансирование. Исследование не получало внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Не требуется, поскольку работа является обзором опубликованной литературы и не включает первичные данные пациентов.

Доступность данных. Все данные получены из опубликованных источников, приведённых в списке литературы.

Использование инструментов искусственного интеллекта. При подготовке рукописи использовались цифровые инструменты языковой и структурной редакции для оформления списка литературы.

Вклад авторов. Габдулхаков Р.М. — концепция обзора, научное руководство, критическая редакция рукописи; Такалова А.Р. — разработка структуры, анализ литературы, написание и редактирование текста; Тупикина Э.А. — методологическая вычитка и редактирование; Нурма-

тов М.М., Хотамов И.Б., Акатьева М.А., Пулатов Л.О., Тиллоев Ф.И., Мухаммадалиева Р.Н., Шамсиев У.А., Никонорова Д.А., Мариничева В.П., Аракчаа К.А., Пенъуэла Ф. Амайя — поиск и анализ литературы, подготовка отдельных разделов, согласование финальной версии. Жаворонкова В.М., Щербакова А.М. — проверка достоверности данных, формулирование окончательных выводов, финальная вычитка рукописи с внесением критических правок. Все авторы прочитали и одобрили окончательную рукопись.

Additional information

Acknowledgments. The authors declare no specific acknowledgments.

Funding. The study received no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Ethical approval. Not required, as this work is a review of published literature and does not include primary patient data.

Data availability. All data were obtained from published sources cited in the reference list.

Use of artificial intelligence tools. Digital language and structural editing tools were used in the preparation of the manuscript for formatting the reference list.

Author contributions. Gabdulkhakov R. M. — review conception, scientific supervision, critical revision of the manuscript; Takalova A. R. — structure development, literature analysis, writing and editing of the text; Tupikina E. A. — methodological review and editing; Nurmatov M. M., Khotamov I. B., Akatyeva M. A., Pulatov L. O., Tilloyev F. I., Mukhammadaliev R. N., Shamsiev U. A., Nikonorova D. A., Marinicheva V. P., Arakchaa K. A., Peñuela F. Amaya — literature search and analysis, preparation of individual sections, approval of the final version. Zhavoronkova V. M., Shcherbakova A. M. — data validation, formulation of final conclusions, final proofreading and critical revision of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Литература/References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
3. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2023; 11: 24. doi: 10.1186/s40560-023-00672-5.
4. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada H, Hayashida K, Kushimoto S. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *J Intensive Care*. 2019; 7: 32. doi: 10.1186/s40560-019-0387-z.
5. Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis: a clinically focused overview. *Cells*. 2023; 12 (17): 2120. doi: 10.3390/cells12172120.
6. Gando S, Shiraiishi A, Yamakawa K, Ogura H, Saitoh D, Fujishima S, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis. *Thromb Res*. 2019; 178: 182–188. doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.025.
7. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021; 9: 53. doi: 10.1186/s40560-021-00555-7.
8. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010; 38 (2 Suppl): S26–S34. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
9. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17 (7): 407–420. doi: 10.1038/nri.2017.36.
10. Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (21): 5376. doi: 10.3390/ijms20215376.
11. Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Decoding sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a comprehensive

- review of existing and emerging therapies. *J Clin Med*. 2023; 12 (19): 6128. doi: 10.3390/jcm12196128.
12. Czepiński P, Wiórek A. management strategies in septic coagulopathy: a review of the current literature. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (2): 227. doi: 10.3390/healthcare11020227.
 13. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24 (9_suppl): 8S–28S. doi: 10.1177/1076029618806424.
 14. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019; 4: 5. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8.
 15. Gould TJ, Vu TT, Stafford AR, Dwivedi DJ, Kim PY, Fox-Robichaud AE, et al. Cell-free DNA modulates clot structure and impairs fibrinolysis in sepsis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35 (12): 2544–2553. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306035.
 16. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1552–1562. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x.
 17. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States - an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med*. 2018; 46 (12): 1889–1897. doi: 10.1097/CCM.0000000000000342.
 18. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
 19. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (7): 906–911. doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC.
 20. Zhang P, Zuo T, Zhu X, Wang L, Li J, Liu Y, et al. Early antibiotic therapy in sepsis without shock: a multimethod study of heterogeneous treatment effects in ICU patients. *Infect Dis Ther*. 2026; 15: 1019–1033. doi: 10.1007/s40121-026-01316-5.
 21. Kelm DJ, Valerio-Rojas JC, Cabello-Garza J, Gajic O, Cartin-Ceba R. Predictors of disseminated intravascular coagulation in patients with septic shock. *ISRN Critical Care*. 2013; 2013 (2): 219048. doi: <https://doi.org/10.5402/2013/219048>.
 22. Mochizuki K, Mori K, Nakamura Y, Ishii K, Nishida O, Kawano T, et al. Early changes in the sequential organ failure assessment score among patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24 (9_suppl): 332S–339S. doi: 10.1177/1076029618814346.
 23. Kobayashi M, Sakurai K, Ehama Y. Prognostic impact of therapeutic agents for septic-associated disseminated intravascular coagulation according to different sources of infection. *Open Access Emerg Med*. 2024; 16: 285–295. doi: 10.2147/OAEM.S484602.
 24. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017; 15: 15. doi: 10.1186/s12916-017-0795-7.
 25. Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA*. 2018; 320 (14): 1433–1434. doi: 10.1001/jama.2018.12179.
 26. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thoma R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014; 18: R6. doi: 10.1186/cc13183.
 27. Takahashi G, Shibata S, Ishikura H, Miura M, Fukui Y, Inoue Y, et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: a prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (3): 199–206. doi: 10.1097/EJA.0000000000000178.
 28. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 91. doi: 10.1186/s13613-017-0316-z.
 29. Arora S, Singh P, Singh PM, Tripathi A. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis. *shock*. 2015; 43 (3): 212–221. doi: 10.1097/SHK.0000000000000305.
 30. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019; 120 (4): 5852–5859. doi: 10.1002/jcb.27870.
 31. Ripa M, Rodríguez-Núñez O, Cardozo C, Naharro-Abellán A, Almela M, Marco F, et al. Influence of empirical double-active combination anti-microbial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (12): 3443–3452. doi: 10.1093/jac/dkx315.
 32. Vena A, Schenone M, Corcione S, Giannella M, Pascale R, Giacobbe DR, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality in septic shock due to *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a multicentre retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2024; 79 (11): 2846–2853. doi: 10.1093/jac/dkae296.
 33. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious diseases society of america 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024; ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403.
 34. Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Holger D, Rebold N, Rybak MJ. Therapeutic strategies for emerging multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis Ther*. 2022; 11 (2): 661–682. doi: 10.1007/s40121-022-00591-2.
 35. Kirkegaard-Biosca C, del Barrio-Tofiño E, Villamarín M, Larrosa N, Campany D, González-López JJ, et al. Cefiderocol for the treatment of infections by VIM-type-producing gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2024; 13 (9): 874. doi: 10.3390/antibiotics13090874.
 36. Kerimoglu E, Catak T, Kilinc A. Evaluation of infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit: a retrospective study. *Antibiotics (Basel)*. 2025; 14 (7): 700. doi: 10.3390/antibiotics14070700.
 37. Sanz Codina M, Zeitlinger M. Biomarkers predicting tissue pharmacokinetics of antimicrobials in sepsis: a review. *Clin Pharmacokinet*. 2022; 61 (5): 593–617. doi: 10.1007/s40262-021-01102-1.
 38. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014; 58 (8): 1072–1083. doi: 10.1093/cid/ciu027.
 39. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (6): 1127–1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1.
 40. Johansen ME, Jensen JU, Bestle MH, Hein L, Lauritsen AO, Tousi H, et al. The potential of antimicrobials to induce thrombocytopenia in critically ill patients: data from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e81477. doi: 10.1371/journal.pone.0081477.
 41. Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? *Microorganisms*. 2021; 9 (7): 1505. doi: 10.3390/microorganisms9071505.
 42. David S, Rimmelé T, Joannidis M, Kellum JA, Mehta RL, Forni LG, et al. Knowledge gaps in extracorporeal blood purification: what would be required for its successful application in septic shock? *Intensive Care Med Exp*. 2025; 13: 118. doi: 10.1186/s40635-025-00819-8.
 43. Zhang H, Xu Y, Huang X, Yang S, Li R, Wu Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with sepsis and septic shock: Why, how, when, and for whom. *J Intensive Med*. 2024; 4 (1): 62–72. doi: 10.1016/j.jointm.2023.07.001.
 44. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Anti-thrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (9): 1470–1479. doi: 10.1111/jth.12643.
 45. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13 (1): 31–40. doi: 10.1111/jth.12786.
 46. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thromb Res*. 2019; 181: 17–23. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.002.
 47. Iba T, Saitoh D, Wada H, Asakura H. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey. *Crit Care*. 2014; 18: 497. doi: 10.1186/s13054-014-0497-x.
 48. Wada T, Yamakawa K, Kabata D, Umemura Y, Ogura H, Shiraishi A, et al. Sepsis-related coagulopathy treatment based on the disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria: a post-hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2023; 11: 8. doi: 10.1186/s40560-023-00656-5.
 49. Kanda N, Ohbe H, Nakamura K. Effects of antithrombin on persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome among patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med*. 2023; 12 (11): 3822. doi: 10.3390/jcm12113822.

50. Totoki T, Makino Y, Yamakawa K, Umemura Y, Yamada T, Iba T, et al. Effects of combination therapy of antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2024; 22: 10. doi: 10.1186/s12959-023-00579-z.
51. Murao S, Yamakawa K. A systematic summary of systematic reviews on anticoagulant therapy in sepsis. *J Clin Med*. 2019; 8 (11): 1869. doi: 10.3390/jcm8111869.
52. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, Kudo D, Sanui M, Takahashi H, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care*. 2016; 20: 229. doi: 10.1186/s13054-016-1415-1.
53. Kim YJ, Ko BS, Park SY, Oh DK, Hong SB, Jang S, et al. Effect of high-dose antithrombin supplementation in patients with septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Sci Rep*. 2019; 9: 16626. doi: 10.1038/s41598-019-52968-y.
54. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (4): 644–652. doi: 10.1007/s00134-013-2822-2.
55. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pacht J, Aikawa N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2013; 41 (9): 2069–2079. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828e9b03.
56. Park CH, Lee JW, Lee HJ, Lim CM, Koh Y, Huh JW, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with sepsis caused by intra-abdominal infection in the intensive care unit: a post-hoc analysis of a prospective cohort study in Korea. *BMC Infect Dis*. 2022; 22: 953. doi: 10.1186/s12879-022-07837-x.
57. Wang C, Ma L, Zhang W. Comparison of the prognostic value of four different critical illness scores in patients with sepsis-induced coagulopathy. *Open Life Sci*. 2023; 18 (1): 20220659. doi: 10.1515/biol-2022-0659.
58. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014; 18: R19. doi: 10.1186/cc13700.
59. Ren J, Zhao Y, Yuan Y, Han G, Li W, Huang Q, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis: a conspirator of infection and coagulopathy in crime? *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47095. doi: 10.1371/journal.pone.0047095.
60. You W, Fan X, Xu P, Lei C, Zeng Y. Biomarkers and clinical factors associated with sepsis-induced coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Sci Prog*. 2026; 109 (2): 00368504261435291. doi: 10.1177/00368504261435291.
61. Sun J, Zhang L, Gong Z, Ma H, Wu D, Wu R, et al. A machine learning model for robust prediction of sepsis-induced coagulopathy in critically ill patients with sepsis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025; 15: 1579558. doi: 10.3389/fcimb.2025.1579558.
62. Liu Z, Li Y, Zhao Q, Kang Y. Association and predictive value of soluble thrombomodulin with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2023; 11 (4): 181. doi: 10.21037/atm-23-432.
63. Napier BA, Brubaker SW, Sweeney TE, Monette P, Rothmeier GH, Gertsch NA, et al. Complement pathway amplifies caspase-11-dependent cell death and endotoxin-induced sepsis severity. *J Exp Med*. 2016; 213 (11): 2365–2382. doi: 10.1084/jem.20160027.
64. Helling H, Stephan B, Pindur G. Coagulation and complement system in critically ill patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015; 61 (2): 185–193. doi: 10.3233/CH-151998.
65. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012; 18 (6): 891–897. doi: 10.1007/s10156-012-0435-2.
66. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (1): 95–107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
67. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
68. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014. *JAMA*. 2017; 318 (13): 1241–1249. doi: 10.1001/jama.2017.13836.
69. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
70. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
71. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. doi: 10.4161/viru.26907.
72. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6): 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
73. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13 (12): 862–874. doi: 10.1038/nri3552.
74. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (2): 121–137. doi: 10.1038/nrneph.2017.165.
75. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149: 38–44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
76. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008; 36 (1): 145–150. doi: 10.1097/01.CCM.0000295317.97245.2D.
77. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on sepsis-related problems of the European Society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22 (7): 707–710. doi: 10.1007/BF01709751.
78. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13 (10): 818–829.

Поступила / Received 17.05.2026
Принята в печать / Accepted 27.05.2026

Информация об авторах

Габдулхаков Раиль Мунирович — д.м.н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. eLIBRARY SPIN-код: 3379-0166

Такалова Алия Рамилевна — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-0963-1823

Тупикина Эльвира Алексеевна — ассистент, Воронежский государственный медицинский университет, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-4236-0202

Нурматов Муинджон Мухамаджонович — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-3903-9658

About the authors

Rail M. Gabdulkhakov — D. Sc. in Medicine, Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. eLIBRARY SPIN: 3379-0166

Aliya R. Takalova — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-0963-1823

Elvira A. Tupikina — Assistant, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-4236-0202

Muingzhon M. Nurmatov — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-3903-9658

Хотамов Ихтиёр Бахтиёрович — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-6208-4660

Акатьева Маргарита Александровна — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-1831-3892

Пулатов Лоикшо Орифджонович — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-9680-2290

Тиллоев Фаридун Илхомович — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-2868-7948

Мухаммадалиева Рухиона Нозимджоновна — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-6503-5302

Шамсиев Урал Альбертович — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-1339-2571

Жаворонкова Валерия Максимовна — ординатор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-4985-1465

Щербакова Альбина Максимовна — ординатор, ФГБВОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-0354-576X

Никонорова Дарья Андреевна — ординатор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-3403-8394

Мариничева Виктория Павловна — ординатор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-1824-1180

Аракчаа Кристина Александровна — ординатор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-9008-3163

Амайя Пеньюэла Фелипе — ординатор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский институт, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-1744-2233

Ikhtiyor B. Khotamov — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-6208-4660

Margarita A. Akatyeva — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-1831-3892

Loiksho O. Pulatov — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-9680-2290

Faridun I. Tilloev — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-2868-7948

Rukhshona N. Mukhammadalieva — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-6503-5302

Ural A. Shamsiev — Resident Physician, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-1339-2571

Valeriya M. Zhavoronkova — Resident Physician, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-4985-1465

Albina M. Shcherbakova — Resident Physician, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-0354-576X

Daria A. Nikonorova — Resident Physician, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-3403-8394

Viktoriia P. Marinicheva — Resident Physician, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-1824-1180

Kristina A. Arakchaa — Resident Physician, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-9008-3163

Felipe Amaya Peñuela — Resident Physician, Saint Petersburg State University, Medical Institute, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-1744-2233