

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**КАФЕДРА**

Анестезиологии и реаниматологии ИПО

**РЕФЕРАТ**

Тема: ДВС - синдром.

Выполнил ординатор: Гаськов

Константин Александрович

Проверил: КМН, доцент кафедры

Анестезиологии и Реаниматологии ИПО

Ермаков Евгений Иванович

Красноярск 2019г

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) — клиничко-патологический синдром, осложняющий течение различных заболеваний. ДВС характеризуется системной активацией патологических путей, приводящей к нарушению регуляции коагуляции; проявляется образованием фибриновых сгустков с последующей органной дисфункцией и сопутствующим потреблением тромбоцитов и факторов свертывания, клинически проявляющимся кровотечениями.

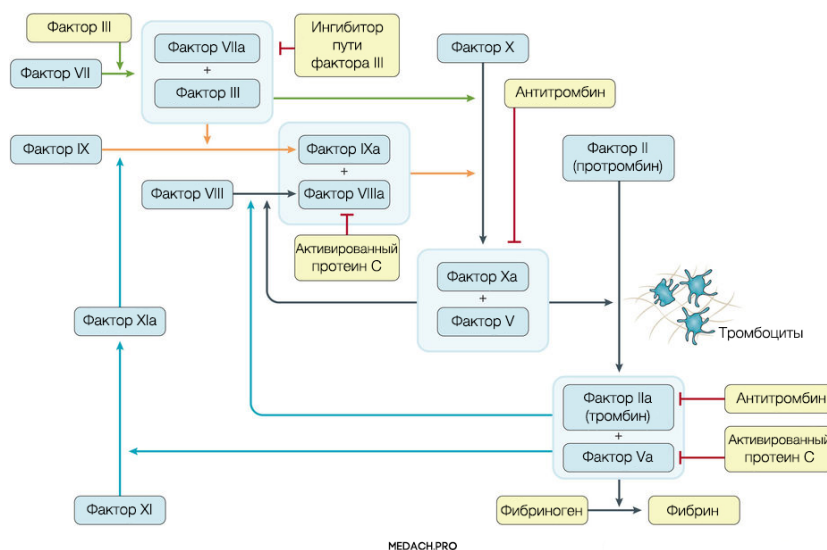
Смертность от ДВС за последние годы значительно снизилась. По данным министерства здравоохранения Японии, смертность от ДВС упала с 65 % в 1998 году до 46 % в 2010 и 2012 годах, такая же тенденция наблюдается и в США (с 76 до 51 % между 2006 и 2010 годами). Данное снижение смертности обусловлено более глубоким пониманием патогенеза заболевания, улучшением ранней диагностики и применением новых протоколов лечения ДВС.

### Этиология

ДВС часто развивается на фоне сепсиса либо инфекции (30–51 %), травмы (черепно-мозговая травма, ожоги, жировая эмболия) или больших оперативных вмешательств (45 %). Другими причинами ДВС могут быть деструкция органов (тяжелый панкреатит), злокачественный процесс, тяжелые акушерские патологии (эмболия амниотической жидкостью, отслойка плаценты, тяжелая преэклампсия, послеродовое кровотечение), фульминантная печеночная недостаточность, цирроз печени, тяжелые токсические или иммунологические реакции (отравление ядами змей, переливание несовместимой крови, отторжение трансплантата), сосудистые заболевания (гемангиомы, аневризмы аорты, синдром Казабаха-Мерритта).

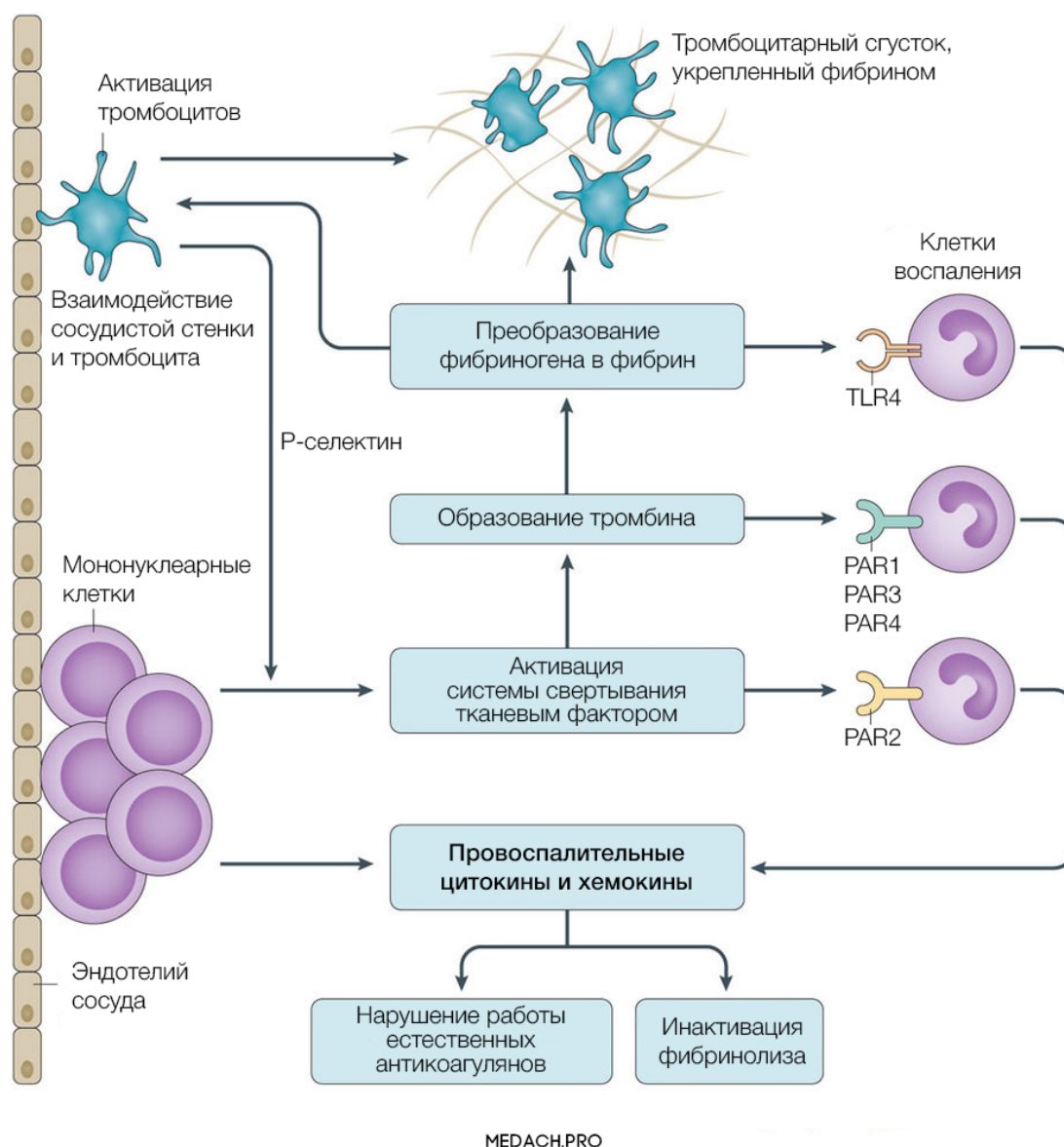
### Патофизиология ДВС

К развитию ДВС приводит нарушение регуляции противосвертывающей и свертывающей систем крови. Формирование фибринового сгустка является продуктом целого каскада реакций, в которых задействованы как факторы свертывания, так и клеточные элементы. Выделяют внутренний и внешний пути активации коагуляции. Инициация процесса свертывания при ДВС зачастую начинается с попадания в кровоток тканевого фактора — фактора VII (внешний путь) (рис. 1).



**Рисунок 1** | Инициация процесса свертывания при ДВС зачастую начинается с попадания в кровоток тканевого фактора — фактора VII (внешний путь)

Тканевой фактор (ТФ) представляет собой мембрано-ассоциированный гликопротеин, находящийся в субэндотелиальном слое сосудов, в физиологических условиях не контактирующий с кровью. Выброс тканевого фактора могут спровоцировать различные процессы, такие как прямое повреждение сосудов, воспалительные и иммунологические реакции. При сепсисе ТФ непосредственно продуцируется моноцитами, а также выделяется в результате взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосудов, что приводит к значительному усилению коагуляции. Выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов провоцируется взаимодействием ТФ, тромбина и других факторов коагуляции с воспалительными клетками через специфические протеаза-активируемые рецепторы (PARs) 1–4 типа, а также дополнительно тромбином через Toll-like рецепторы 4 типа (TLR4). Развитие ДВС на фоне онкологических процессов имеет свои особенности, так как некоторые опухоли могут производить прокоагулянтные факторы (тканевой фактор и цистеиновая протеаза фактора X) (рис. 2).



**Рисунок 2** | Активация прокоагулянтных факторов в патогенезе ДВС-синдрома

Важное место в процессе свертывания занимает тромбин: он не только участвует в преобразовании фибриногена в фибрин, но также активирует другие факторы и ко-факторы свертывания (факторы VII, IX и XI). Тромбин инициирует скрепление частиц фибриногена в мономеры, а затем и в полимеры. Последующая стабилизация тромба происходит с помощью тромбин-активируемых факторов XIII (фактора XIIIa).

Реакции коагуляции контролируются противосвертывающей системой крови, включающей в себя: антитромбин (блокирует фактор Ха и тромбин), протеин С (протеолитически разрушает Va и VIIIa факторы), ингибитор пути тканевого фактора (ингибирует комплекс тканевой фактор-VIIIa фактор).

При сепсис-индуцированном ДВС нарушаются все три компонента противосвертывающей системы. Во-первых, снижается уровень антитромбина в результате нарушения его синтеза в печени, увеличения его клиренса из-за образования протеаза-антитромбинового комплекса, экстравазкулярных потерь из-за повышения проницаемости клеточной стенки и разрушения эстеразой нейтрофилов. В дополнение к этому, в стенке сосудов нарушается синтез протеогликанов, способствующих связи антитромбина с гепарин-сульфатом. Во-вторых, при сепсисе снижается активность протеина С и его кофактора — протеина S, который обладает как антикоагулянтным, так и в некоторой степени противовоспалительным эффектами. В-третьих, нарушается работа системы ингибитора пути активации тканевого фактора (ИПТФ). В норме ИПТФ присутствует на поверхности эндотелия сосудов или циркулирует в крови в связанном с липопротеинами виде. Его роль в развитии ДВС пока плохо изучена.

Повреждение тромбоцитов играет центральную роль в нарушении коагуляции при ДВС. Тромбоциты могут активироваться как напрямую, через провоспалительные медиаторы (фактор активации тромбоцитов), так и опосредованно через тканевой фактор и тромбин. Впоследствии на мембране активированных тромбоцитов происходит фиксация фибрина. Тромбин стимулирует экспрессию на мембране тромбоцитов T-селектина, который регулирует адгезию тромбоцитов к лейкоцитам и эндотелию сосудистой стенки, а также ускоряет секрецию ТФ мононуклеарами. В дополнение ко всему повреждение эндотелия и взаимодействие тромбоцит-сосудистая стенка вызывает выброс в кровь ультра-больших мономеров фактора фон Виллебранда (vWF). Фактор фон Виллебранда является важным медиатором адгезии тромбоцитов и коагуляции крови, его деградация осуществляется с помощью металлопротеиназы ADAMTS-13. Доказано, что недостаток металлопротеиназы и, вследствие этого, снижение деградации vWF способствует развитию ДВС-синдрома и более тяжелому его течению.

### **Фенотип ДВС синдрома**

Повышенное образование тромбина при ДВС-синдроме приводит к манифестации различных фенотипов, которые не обязательно характеризуются повышенным тромбообразованием. Например, ранняя гиперфибринолитическая (геморрагическая) фаза, вызывающая всплеск продукции тромбина в ранней фазе тяжелой травмы. Через 24–48 часов она сменяется прокоагулянтной (тромботической) фазой, характерной чертой которой является гиперпродукция плазмин-ингибирующего комплекса, приводящая к супрессии активности протеина С. Фенотип ДВС частично зависит от этиологического фактора, но в большей степени обусловлен преобладающим нарушением в регуляции гемостаза организма [2, 3]. Часто наблюдается активация системы свертывания (повышение тромбин-

антитромбинового комплекса), однако степень фибринолитической активности (ингибитора активатора плазминогена) варьирует в зависимости от причины (рис. 3).

Classification	Coagulation (TAT)	Fibrinolysis (PIC)	Symptoms	DD	PAI	Typical diseases
DIC with suppressed fibrinolysis ↑			Organ symptoms	Slightly elevated	Marked Increase	Sepsis
DIC with balanced fibrinolysis ↕			Bleeding symptoms	Elevated	Slight Increase	Cancer
DIC with enhanced fibrinolysis ↓						

Trauma

**Рисунок 3** | Фенотипы ДВС-синдрома. TAT — комплекс тромбин-антитромбин; PIC — комплекс плазмин-альфа-2-антиплазмин; DD — Д-димер; PAI — ингибитор активатора плазминогена

В столбце «Symptoms» обозначен переход от кровотечений к органному поражению (развитие микро- и макротромбозов). На данном рисунке не обозначены продукты деградации фибрина (ПДФ), тем не менее при гиперфибринолитическом фенотипе ДВС имеется тенденция к преобладанию ПДФ над количеством Д-димеров. При терапии препаратами транс-ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе ингибируется экспрессия опухолевыми клетками аннексина II, в результате чего меняется и фенотип ДВС (теряет характеристики гиперфибринолитического, приобретая характеристики прокоагулянтного фенотипа).

## Диагностика

Критерии для выявления ДВС-синдрома по шкале ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis Scoring System):

# Критерии по шкале ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis Scoring System)

Имеются ли у пациента заболевания, которые могли послужить причиной ДВС?  
Если да, то целесообразно провести лабораторную диагностику: определить протромбиновое время, количество тромбоцитов, уровень фибриногена и маркеры образования фибрина.

<i>Результаты лабораторных тестов</i>	<i>Баллы</i>
<b>Количество тромбоцитов, <math>\times 10^9/\text{л}</math>:</b>	
< 50	2
< 100	1
> 100	0
<b>Повышение маркеров образования фибрина (D-димеры или продукты деградации фибрина):</b>	
нет повышения	0
умеренно повышены	1
значительно повышены	3
<b>Удлинение протромбинового времени (ПВ), сек:</b>	
< 3	0
3–6	1
> 6	2
<b>Уровень фибриногена:</b>	
> 1 г/л	0
< 1 г/л	1
<hr/>	
явный ДВС-синдром	5-8
неявный ДВС-синдром	0-5

Оценку по данной шкале рекомендуется повторять ежедневно

Данная шкала, по информации авторов, имеет чувствительность 91 % и специфичность 97 % в отношении явного ДВС-синдрома инфекционного и неинфекционного генеза. При выявлении явного ДВС-синдрома по данной шкале смертность составляет 43 %.

MEDACH.PRO

**Рисунок 4 | ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis Scoring System)**

Критерии Japanese Association for Acute Medicine (JAAM):

## Критерии JAAM (Japanese Association for Acute Medicine)

Необходимо исключить следующие состояния и заболевания:

- тромбоцитопению
- гемодилюцию и аномальное перераспределение крови и ее компонентов
- массивную кровопотерю и массивную инфузию растворов заболевания системы кроветворения
- идиопатическую или тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру
- гемолитико-уремический синдром,
- гепарин-индуцированную тромбоцитопению
- HELLP-синдром
- болезни печени
- гипотермию
- ошибки лаборатории при проведении анализов

Результаты лабораторных тестов

Баллы

### Критерии системного воспалительного ответа (ССВО):

- температура тела  $> 38^{\circ}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
- ЧСС  $> 90$  уд/мин;
- тахипноэ (ЧД  $> 20$  в мин, или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст.);
- количество лейкоцитов в периферической крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  (лейкоцитоз) или  $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  (лейкопения), или  $> 10\%$  незрелых форм.

3 и более	1
менее 3	0

### Количество тромбоцитов (PLT), $\times 10^9/\text{л}$ :

$< 80$ или снижение более чем на 50 % за 24 часа	2
$\geq 80$ , но $< 120$ ; или снижение более чем на 30 % за 24 часа	1
120 и более	0

### Протромбиновое время

(отношение ПВ пациента/норма ПВ):

$\geq 1,2$	1
$< 1,2$	0

### Фибриноген, г/л:

$< 3,5$	1
$\geq 3,5$	0

### Фибрин/продукты деградации фибриногена (ПДФ), мг/л:

$\geq 25$	2
$\geq 10$ и $< 25$	1
$< 10$	0

Итог:  $> 5$  баллов — наличие у пациента ДВС-синдрома.

MEDACH.PRO

## Рисунок 5 | Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)

Данные шкалы отличаются различной чувствительностью в отношении прогнозирования смертности: считается, что шкала JAAM имеет бóльшую чувствительность к неявному ДВС-синдрому, в результате чего смертность при ДВС-синдроме, выявленном по данной шкале, почти в два раза ниже (около 22%).

Критерии ДВС Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (JMHLW):

## Критерии ДВС по шкале JMHLW Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare

	Баллы
<b>1. ЭТИОЛОГИЯ</b>	
Есть ли этиологические факторы ДВС?	
Да	1
Нет	0
<b>2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
<b>Кровотечения:</b>	
есть	1
нет	0
<b>Органная дисфункция:</b>	
есть	1
нет	0
<b>3. ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ</b>	
<b>Протромбиновое время (ПВ), сек:</b>	
≥ 20	2
≥ 15 и < 20	1
< 15	0
<b>Уровень фибриногена, мг/дл:</b>	
≤ 100	2
> 100 и ≤ 150	1
> 150	0
<b>Продукты деградации фибрина, мкг/мл:</b>	
≥ 40	3
≥ 20 и < 40	2
≥ 10 и < 20	1
< 10	0
<b>Количество тромбоцитов, ×10<sup>9</sup>/л:</b>	
≤ 50	3
> 50 и ≤ 80	2
> 80 и ≤ 120	1
> 120	0
<b>ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ:</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• снижение уровня антитромбина III;</li><li>• снижение плазменного уровня плазминогена;</li><li>• снижение уровня альфа-2-трипсиногена;</li><li>• снижение уровня фибриногена более чем на 50 % за 3 дня;</li><li>• положительный протамин-желатиновый, этанол-желатиновый или криофибриногеновый тест;</li><li>• улучшение клинической картины или лабораторных показателей после терапии гепарином;</li><li>• наличие подтвержденных фибриновых тромбов.</li></ul>	
<b>ИТОГ:</b>	
≥ 7 баллов — ДВС-синдром;	
6 баллов или ≥ 5 баллов при наличии положительных 2-х из 7 подтверждающих критериев — ДВС-синдром вероятен.	
<i>Для пациентов с апластической анемией, лейкемией, принимающих антинеопластические препараты и т. п.:</i>	
≥ 4 баллов — ДВС-синдром;	
3 балла или ≥ 2 баллов при наличии положительных 2-х из 7 подтверждающих критериев — ДВС-синдром вероятен.	
<i>Данные критерии не адаптированы для пациентов с заболеваниями печени или нефротическим синдромом.</i>	

MEDACH.PRO

### Рисунок 6 | Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (JMHLW)

Данные критерии не адаптированы для пациентов с заболеваниями печени или нефротическим синдромом.

На основании представленных выше шкал выставляется диагноз ДВС. Наиболее подходящая шкала выбирается в зависимости от возможности проведения определенных лабораторных тестов и клинической ситуации. При возможности пациенту рекомендуется проводить контроль лабораторных показателей коагуляции каждые 8 часов.





Важно отметить, что раннее начало применения препаратов, влияющих на систему свертывания крови (до развития ДВС-синдрома), может в значительной степени нарушить регуляцию гемостаза и, вследствие этого, ухудшить состояние пациента.

#### Заместительная терапия

Рекомендации по заместительной терапии ДВС сделаны на основании объединения данных гайдлайнов различных сообществ (British Committee for Standards in Haematology (BCSH), Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis (JSTH), Italian Society for Thrombosis and Hemostasis (SISHT)), занимающихся интенсивной терапией ДВС. При сочетании активного кровотечения или риска его развития и определенных уровней лабораторных показателей рекомендуется применение тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата или концентрата фибриногена, концентрата протромбинового комплекса (КПК). Все нижеперечисленные рекомендации касаются категории пациентов с активным кровотечением.

Рекомендуется трансфузия тромбоцитов при наличии признаков активного кровотечения и уровне тромбоцитов  $< 50 \times 10^9$  /л либо при отсутствии кровотечения, но наличии высокого риска его развития и уровне тромбоцитов  $< 20 \times 10^9$  /л. Трансфузия тромбоцитарной массы начинается с одной стандартной взрослой дозы (более  $240 \times 10^9$ /л). Переливание СЗП может применяться при удлинении ПВ/АЧТВ (больше 1,5 от нормы) или снижении уровня фибриногена менее 1,5 г/дл. Начальная доза СЗП составляет 15 мл/кг, при необходимости более жесткой коррекции уровня факторов свертывания допустимо использование дозы 30 мл/кг, однако следует помнить, что такие высокие дозы СЗП могут вызвать перегрузку объемом. КПК или концентрат фибриногена применяются при наличии подтвержденной тяжелой гипофибриногемии ( $< 1,5$  г/дл), несмотря на использование СЗП либо при наличии противопоказаний к ее применению. При применении 3 грамм концентрата фибриногена уровень фибриногена плазмы крови повышается примерно на 1 г/л. Такой же эффект достигается при переливании 4 единиц СЗП или 2 доз криопреципитата (10 донорских единиц). При планировании у пациентов инвазивных процедур необходимо контролировать уровень лабораторных показателей свертывания крови, и при необходимости превентивно провести трансфузию тромбоцитов или СЗП. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов с ДВС требует дальнейшего исследования.

#### Антикоагулянтная терапия

Применение антикоагулянтов противопоказано при развитии ДВС-синдрома в результате травмы, или при травматическом шоке в сочетании с активным кровотечением. Для использования при ДВС-синдроме с преобладанием тромбозов рекомендуется нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ). НФГ применяется в начальной дозе 10 ЕД/кг/час под контролем АЧТВ с поддержанием его увеличения в 1,5–2,5 раза от нормы. Необходимо помнить о профилактике тромбоемболии НФГ или НМГ у тяжелых пациентов без признаков кровотечений. Уровень антитромбина III может частично использоваться для оценки дальнейшей эффективности применения гепарина, но зачастую имеются сложности (высокая стоимость, отсутствие реагентов) при измерении активности антитромбина III. На данный момент крупные исследования о применении НМГ у пациентов с ДВС-синдромом отсутствуют, и возможность профилактики НМГ строится на данных их использования у пациентов хирургического профиля.

Синтетические ингибиторы протеаз (габексата мезилат, нафамостата мезилат) разрешены к использованию в Японии, однако крупные РКИ, показывающие их эффективность при ДВС-синдроме, отсутствуют.

#### Концентраты антикоагулянтных факторов

Исследования в данном направлении ведутся на протяжении уже многих лет; так, с 1980 года проводятся испытания концентрата антитромбина, однако его эффективность при ДВС-синдроме до сих пор не доказана. На основании предположения, что при ДВС происходит угнетение выработки протеина С, зародилась идея применения активированного протеина С. После проведения больших исследований данный препарат показал эффективность в группах с тяжелой сопутствующей патологией (сепсис). Крупных исследований, сравнивающих эффективность рекомбинантного активированного человеческого протеина С и полученного из плазмы концентрата протеина С, не проводилось. Концентрат протеина С применяется в виде продолжительной инфузии со скоростью 24 мкг/кг/час в течении четырех дней. При необходимости проведения инвазивных процедур введение протеина С прерывается до их выполнения (период полувыведения около 20 минут), а затем возобновляется через несколько часов. При применении протеина С необходимо учитывать повышение рисков кровотечения (2–3,5 %) и внутричерепного кровоизлияния (0,1–0,3 %), а также то, что в исследованиях препарата не участвовали пациенты с тромбоцитопенией ( $< 30 \times 10^9/\text{л}$ ). Для контроля терапии используется АЧТВ. Исследования по применению тифакогина (рекомбинантного ингибитора пути тканевого фактора) не увенчались успехом.

На данный момент имеется ряд исследований по безопасности и эффективности рекомбинантного растворимого человеческого тромбомодулина (rhTM), однако их результаты гетерогенны. Проведенный метаанализ данных исследований показал, что препараты rhTM оказывают положительный эффект на выживаемость в группе тяжелого сепсиса и пациентов с количеством баллов по шкале APACHE II более 24 или по шкале SOFA более 11. На данный момент исследования препаратов rhTM перешли в третью фазу.

#### Антифибринолитики

При ДВС-синдроме фибринолиз заблокирован повышением уровня ингибитора активатора пламиногена (РАI-1). Следовательно, при кровотечениях, вызванных ДВС-синдромом, применение антифибринолитиков не рекомендуется, за исключением случаев развития гиперфибринолитического фенотипа ДВС, возникшего на фоне острой промиелоцитарной лейкемии, отслойки плаценты или карциномы простаты.

Отличительными лабораторными особенностями гиперфибринолитического фенотипа является наличие повышенного уровня тромбин-антитромбинового комплекса ( $\geq 20$  мкг/л) и плазмин-ингибирующего комплекса ( $\geq 10$  мкг/л), а также снижение активности альфа-2-ингибитора плазмина более чем на 50 %.

При таком фенотипе показано использование транексамовой кислоты в дозе по 1 грамму (10–15 мг/кг) через каждые 8 часов. У пациентов с лейкемией часто проводится лечение препаратами транс-ретиноевой кислоты, но, по данным исследований, ее сочетание с транексамовой кислотой повышает риск развития тромбозов. Данную комбинацию необходимо применять в крайнем случае, при наличии признаков жизнеугрожающего кровотечения.

## Источники

- 1 Levi M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation //British journal of haematology. – 2009. – Т. 145. – №. 1. – С. 24-33.
- 2 Gando S., Levi M., Toh C. H. Disseminated intravascular coagulation //Nature Reviews Disease Primers. – 2016. – Т. 2. – С. 16037.
- 3 Gando S., Wada H., Thachil J. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS) //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Т. 11. – №. 5. – С. 826-835.
- 4 ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis. Adapted with permission from from Taylor Jr. FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. Thromb Haemost 2001; 86: 1327–30.
- 5 Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular
- 6 Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med 2006, 34: 625-631.
- 7 Kobayashi N. et al. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan //Disseminated intravascular coagulation. – Karger Publishers, 1983. – Т. 49. – С. 265-275.
- 8 Wada H. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines //Journal of thrombosis and haemostasis. – 2013. – Т. 11. – №. 4. – С. 761-767.
- 9 Afshari, A., Wetterslev, J., Brok, J. & Moller, A. M. Antithrombin III for critically ill patients. Cochrane Database Syst. Rev. 3, CD005370 (2008).
- 10 Abraham, E. et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 290, 238–247 (2003).
- 11 Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models //Journal of intensive care. – 2014. – Т. 2. – №. 1. – С. 20.