

# ДВС – СИНДРОМ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

Выполнила:  
клинический ординатор  
Филимонова Ю.С.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА ДВС

Неспецифический общепатологический процесс,  
связанный

1. с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов,
2. образованием в нем тромбина,
3. активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и др.),
4. образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах,

Все это приводит к развитию тромбгеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и к возникновению вторичных профузных кровотечений.

**ДВС является промежуточным механизмом болезней, от выраженности которого зависят наиболее повреждающие организм эффекты болезней.**

- **ДВС участвует почти всегда:**
  - Сепсис, септический шок;
  - Шок различной этиологии;
  - Синдром гомологичной крови.
- **В акушерстве:**
  - Преждевременная отслойка плаценты;
  - Эмболия околоплодными водами;
  - Тяжелые формы гестозов;
  - Длительная задержка мертвого плода;
  - Беременность при ревматизме и нарушении кровообращения;
  - Заболевания венозной системы.

○ ДВС запускают:

1. Тканевой тромбопластин;
2. Эндо и экзотоксины бактерий;
3. Гемолизированные эритроциты;
4. Протеолитические ферменты;
5. Комплексы антиген-антитело;
6. Гипоксемия и гипоксия;
7. Жировая эмболия;
8. Ацидоз;
9. Длительная стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов.

○ **ДВС всегда вторичен**

- Для ДВС – синдрома характерен ряд глубоких органических нарушений, обозначаемых как «СУБСИНДРОМЫ», так как они вторичны.
- Поэтому их нельзя ставить, как это делают многие клиницисты в основу диагноза, обозначая весь процесс как «полиорганную недостаточность».

## Важнейшими из субсиндромов при ДВС являются:

- Трансформация асептического ДВС-синдрома в септический – закономерность, впервые установленная в трудах З.С. Баркагана. Эта трансформация чаще связана либо с инфицированием мест повреждения тканей, либо с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника и массивным проникновением его микрофлоры в кровь.
- Тромбоцитопения и тромбоцитопатия потребления.

- Субсиндром легочной(дыхательной) недостаточности;
- Субсиндром острой почечной (ОПН) и/или гепаторенальной недостаточности, требующей подключения к терапии гемодиализа и этапного плазмафереза;
- Субсиндромы поражения и недостаточности др.органов – надпочечников, мозга, сердца;
- Субсиндром поражения желудка и кишечника, который включает:
  - образование кровоточащих эрозий и язв (шоковые или гипоксические язвы);
  - диффузную кровоточивость слизистой оболочки;
  - нарушение барьерной функции слизистой оболочки.

# Критерии оценки пороговых значений для идентификации ПОН – SOFA и Marchall (MODS)

Орган/система	Показатель	Marchall (1995)	SOFA (1996)
Лёгкие	PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<300	<400
Печень	Билирубин	<20 мкмоль/л	<20 мкмоль/л
Почки	Креатинин	<100 мкмоль/л	<100 мкмоль/л
ССС	ЧСС, ЦВД, САД (ср.АД)	ЧСС х ЦВД/САД <10	
САД	САД < 70 мм рт. ст.		
Гематологическая	Тромбоциты	< 120	<100
ЦНС	Шкала Глазго	<15	<15



### Шкала полиорганной недостаточности SOFA

Система	Баллы				
	0	1	2	3	4
<b>Дыхательная</b>					
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
				с респираторной поддержкой	
<b>Коагуляция</b>					
Тромбоциты × 10 <sup>3</sup> / мм <sup>3</sup>	>150	≤150	≤100	≤50	<20
<b>Печеночная</b>					
Билирубин (мг/дл)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	12,0–6
(мкмоль/л)	<20	20–32	33–101	102–204	1>204
<b>Сердечно-сосудистая</b>					
Гипотензия	нет гипотензии	МАР < 70 мм рт.ст.	Допамин ≤ 5 или добутамин (любая доза)*	Допамин > 5 или адреналин < 0,1 или норэдреналин < 0,1*	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норэдреналин > 0,1*
<b>ЦНС</b>					
Шкала Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Почечная</b>					
Креатинин (мг/дл)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	>5,0
(мкмоль/л)	<110	110–170	171–299	300–440	>440
или диурез				или <500 мл/сутки	или <200 мл/сутки

Примечание. \* — Адренергические препараты, назначаемые, как минимум, в течение 1 часа (дозы представлены в мг/кг/мин)

PaO<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови,

FiO<sub>2</sub> — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

МАР (*mean arterial pressure*) — среднее артериальное давление

ЦНС — центральная нервная система

### Шкала полиорганной недостаточности MODS

Система	Баллы				
	0	1	2	3	4
<b>Дыхательная <sup>a</sup></b> PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	>300	226–300	151–225	76–150	≤75
<b>Почечная <sup>b</sup></b> (Креатинин сыворотки)	≤100	101–200	201–350	351–500	>500
<b>Печеночная <sup>c</sup></b> (Билирубин сыворотки)	≤20	21–60	61–120	121–240	>240
<b>Сердечно-сосудистая <sup>d</sup></b> (PAR)	≤10	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	>30
<b>Гематологическая <sup>e</sup></b> (Тромбоциты)	>120	81–120	51–80	21–50	≤20
<b>Неврологическая <sup>f</sup></b> (шкала Глазго)	15	13–14	10–12	7–9	≤6

Примечание.

а) Соотношение PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> рассчитывается без учета использования искусственной вентиляции легких и уровня положительного давления в конце выдоха;

б) концентрация креатинина сыворотки измеряется в мкмоль/л, без учета применения гемодиализа;

в) концентрация билирубина сыворотки измеряется в ммоль/л;

д) показатель PAR (*pressure-adjusted heart rate*) — комплексный параметр, рассчитанный на основании показателей среднего артериального давления (САД), центрального венозного давления (ЦВД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС):

PAR = ЧСС × ЦВД/САД;

е) число тромбоцитов измеряется в клетках/мл;

ф) шкала Глазго оценивается с учетом применения седативных препаратов и миорелаксантов (при их использовании предполагается нормальный ментальный статус при отсутствии данных о повреждении мозга) и искусственной вентиляции легких.

## Прогностическая значимость шкалы MODS

MODS, баллы	Летальность, %
1–4	1
5–8	3
9–12	25
13–16	50
17–20	75
> 20	100

## Прогностическая значимость показателя PAR

PAR, баллы	Летальность, %
< 10	< 5
10,1–15	5
15,1–20	15
20,1–30	25
> 30	40

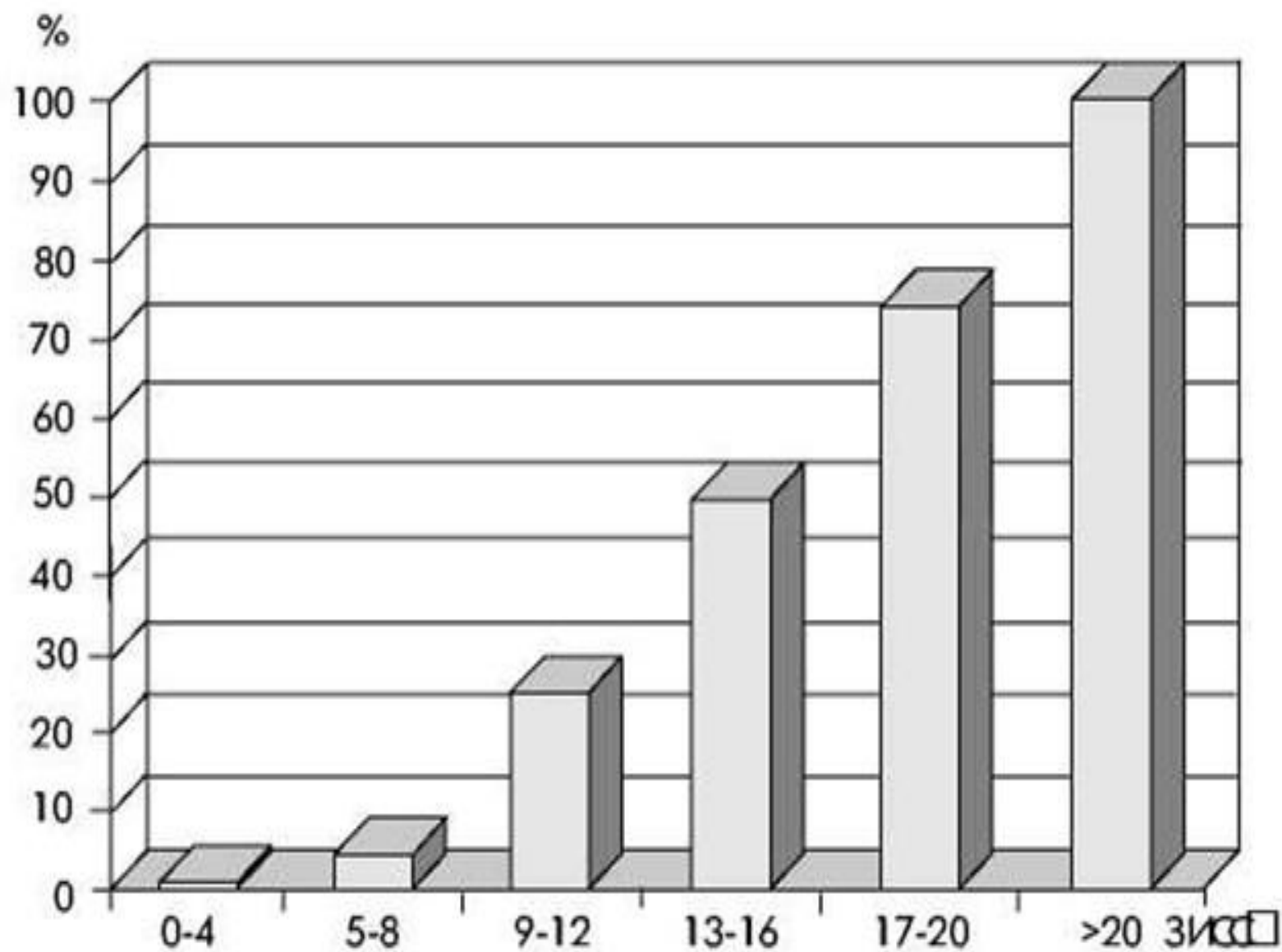


Рис.2. Летальность больных с полиорганной недостаточностью в зависимости от числа баллов по шкале MODS.

- ◎ **International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) - Международный комитет по изучению тромбозов и гемостаза.**
- ◎ В 1969 году на 15-м Ежегодном заседании (ISTH) в Великобритании, ее члены единогласно пришли к утверждению создания Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH).
- ◎ Общество выбрало Fritz Koller Швейцарии в качестве ее президента и Sol Шерри США в качестве председателя вновь образованного ISTH. Почти 200 ученых вступили в Общество в этом году, и из них, 37 по-прежнему являются активными членами.
- ◎ На сегодняшний день в обществе состоит более чем 3600 членов, в более чем 93 странах.

## Показатели системы гемостаза, необходимые для вычисления баллов по рекомендации профильного комитета ISTH для диагностики явного ДВС - синдрома

Показатель	Изменение показателя (количество баллов)		
Число тромбоцитов, в 1 мкл	Более 100 (0 баллов)	100-50 (1 балл)	Менее 50 (2 балла)
Повышение продуктов деградации фибрина/ фибриногена ( РФМК , D-димер)	Нет повышения (0 баллов)	Умеренное повышение (2 балла)	Значительное повышение (3 балла)
Удлинение протром – бинового теста более верхней границы нормы	Менее 3 (0 баллов)	3-6 (1 балл)	Более 6 (2 балла)
Уровень фибриногена	Более 1 г/л (0 баллов)	Менее 1 (1 балл)	-

Наиболее высокую чувствительность и специфичность для количественной оценки интенсивности тромбинемии как ведущего фактора развития полиорганной недостаточности при остром ДВС-синдроме показали:

- уровень РФМК (орто-фенантролиновый тест),
- активность D-димера,
- Тромбоцитарного фактора 4 (антигепариновый фактор),
- антитромбина III,
- протеина С.

Эти тесты позволяют целенаправленно проводить интенсивную терапию и своевременно осуществлять ее коррекцию.


- На основе молекулярно-генетического исследования пациентов с низкой фибринолитической активностью в 33,9 % случаев обнаружено гомозиготное носительство аллеля -675 4G/4G гена PAI-1. При статистическом анализе установлена связь данного вида полиморфизма с наиболее тяжелым течением острого ДВС-синдрома. Высокая частота присутствия гомозиготного носительства аллеля -675 4G/4G гена PAI-1 в этой группе больных, позволяет говорить о возможной генетически детерминированной предрасположенности к тяжелому течению острого ДВС-синдрома.



## Место концентрата антитромбина III в интенсивной терапии ДВС –синдрома.

- В качестве основного источника антитромбина III в нашей стране с начала 70-х годов XX века традиционно используется свежезамороженная плазма (Баркаган З.С., 1979, Лычев В.Г. 1979, Thaler E., 1977).
- Эффективность трансфузии СЗП малопредсказуема и неконтролируема.
- При медленном размораживании плазмы без соблюдения температурного режима разрушается значительное количество АТIII.
- Не существует общеиспользуемых формул для расчета необходимого объёма плазмы.

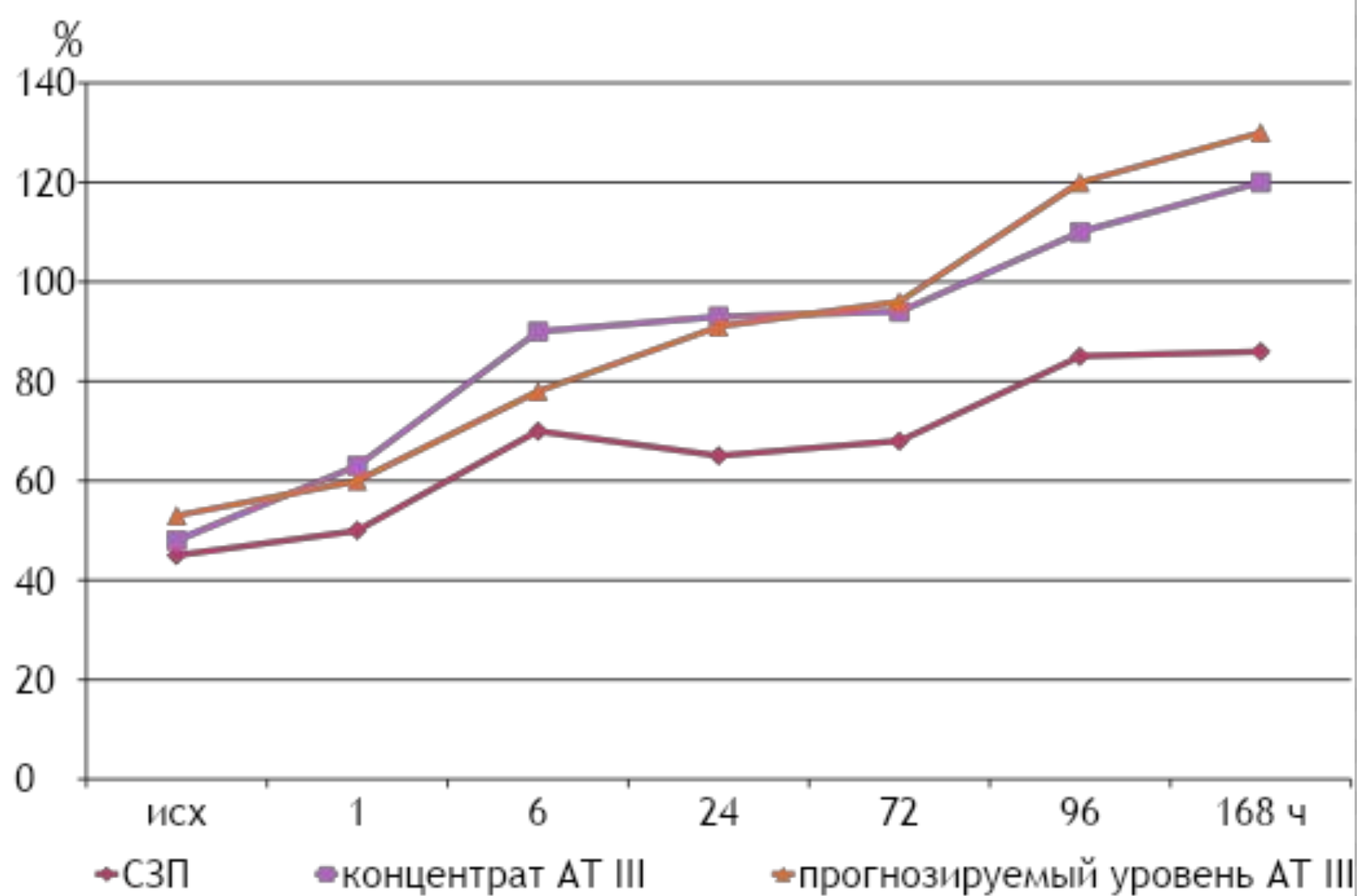
- Низкая функциональная активность АТ III в донорской СЗП приводит к тому, что для повышения уровня основного антикоагулянта необходима трансфузия больших объёмов СЗП.



в условиях ДВС – синдрома это не всегда возможно ввиду присутствия отёка лёгких, мозга, шокового лёгкого, гиперволемии, выраженной ССН, острой почечной недостаточности.

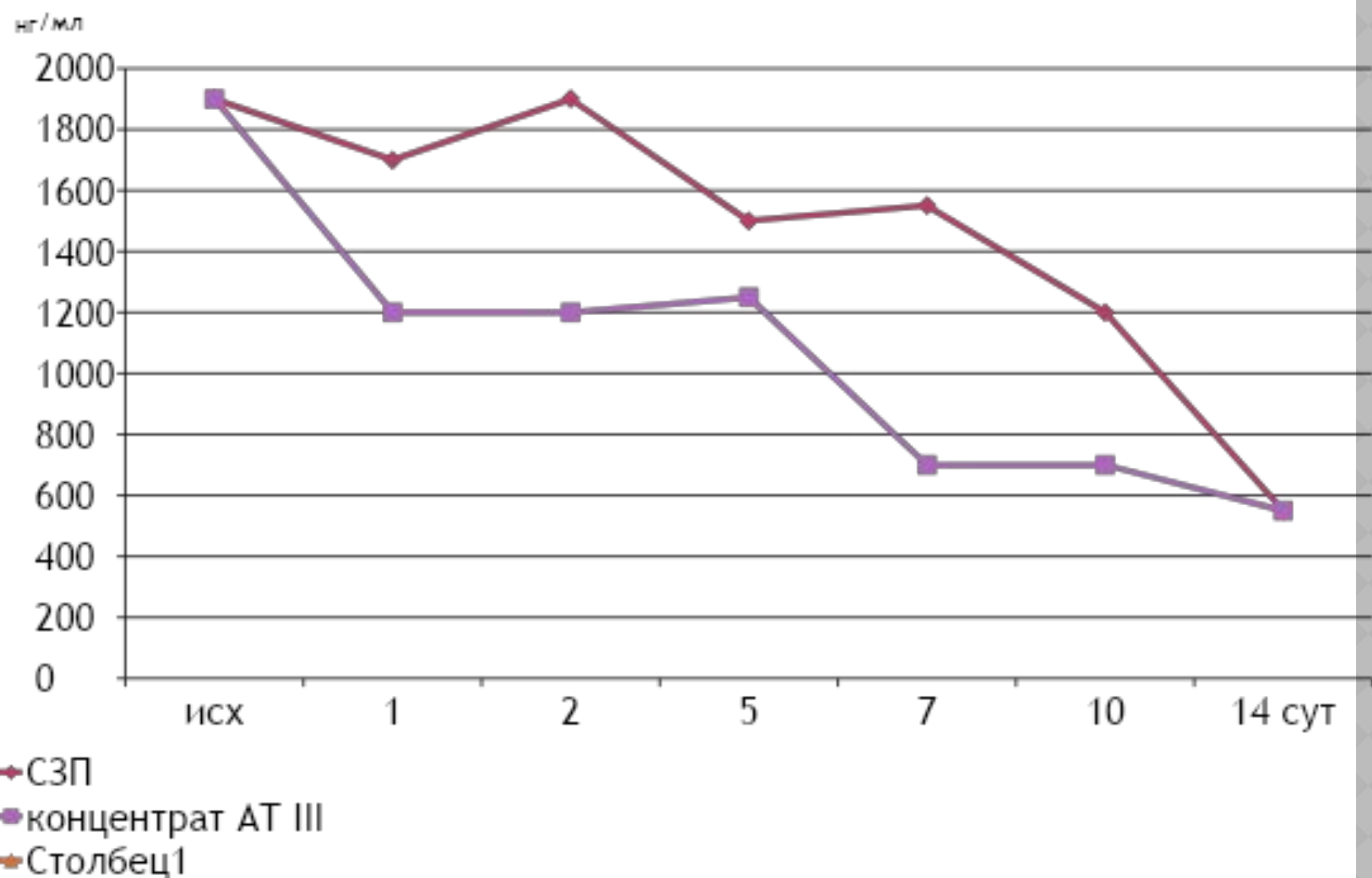
- Повторные трансфузии СЗП приводят к сенсibilизации иммунной системы, повышает риск аллергических реакций и передачи таких инфекций, как гепатит В,С, ВИЧ – инфекции.

- 1 группа – использование донорской СЗП (26 больных). СЗП вводилась в дозе 10-17 мл/кг (но не более 1000 мл/сут). Вводили струйно или через инфузомат со скоростью 17 мл/мин.
  
- 2 группа – использование концентрата антитромбина III. Вводили через инфузомат со скоростью 1000 МЕ/ч в дозе, рассчитанной по формуле, но не более 1500 МЕ в сутки:  
доза концентрата АТIII = (100% - активность АТIII в % пациента) X масса пациента (в кг).

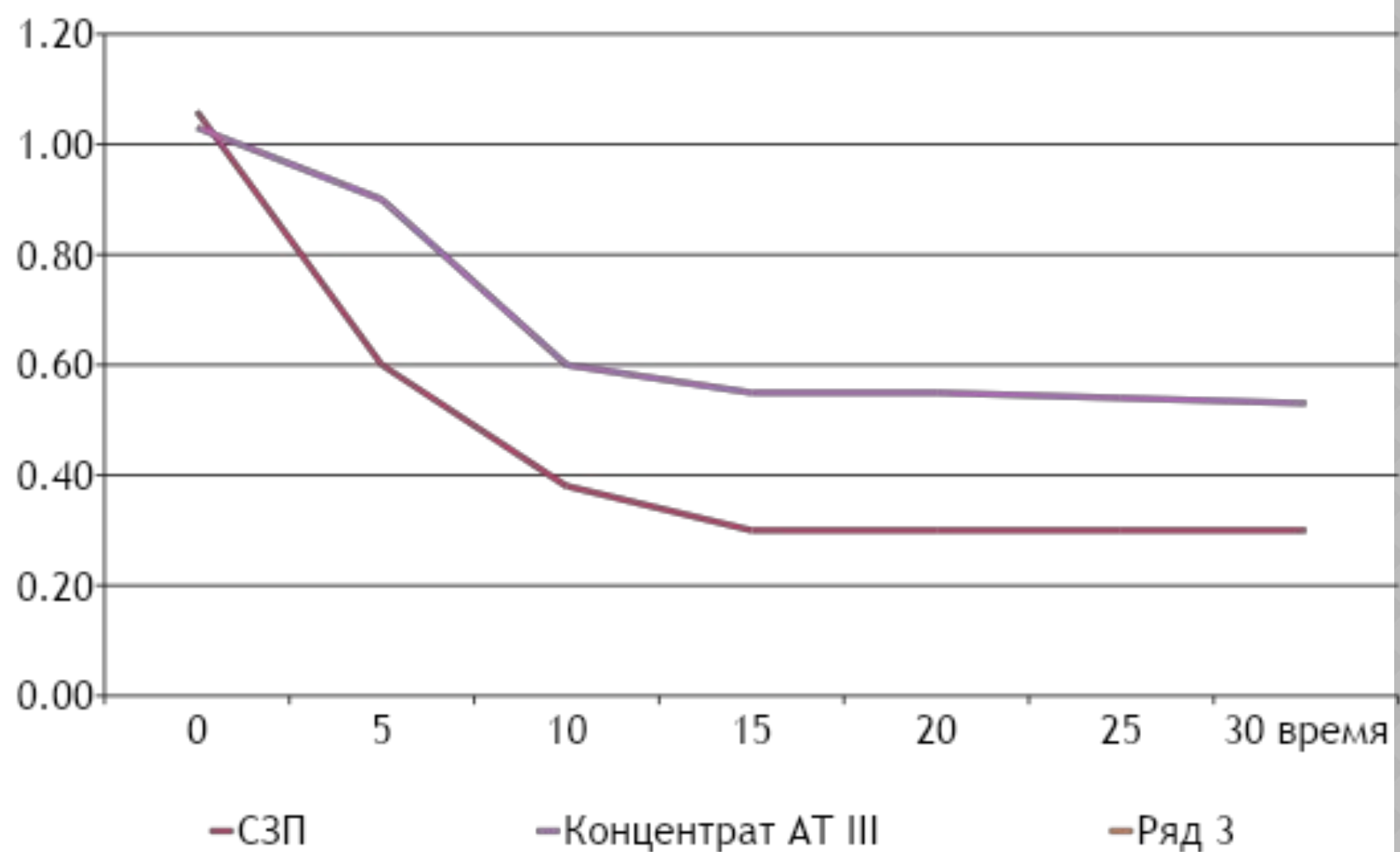


**Динамика активности антитромбина в группе СЗП**

**и концентрата АТ III (в %)**



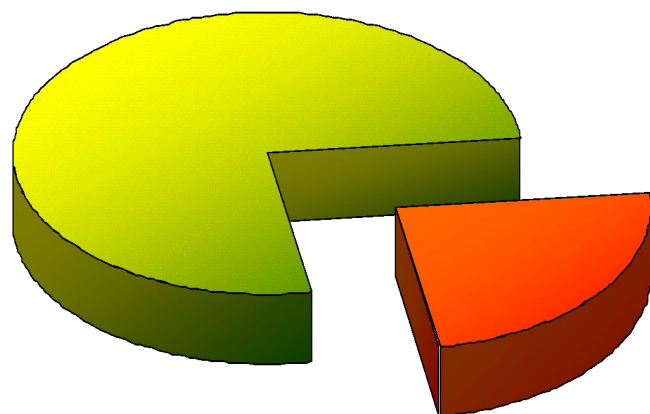
**Активность D – димера при остром ДВС –  
синдроме  
в зависимости от вида антикоагулянтной**



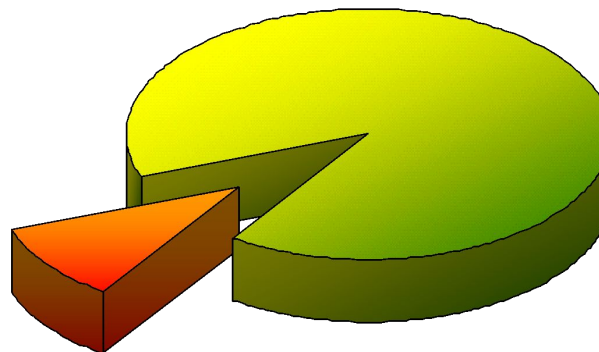
**Выживаемость больных при остром ДВС - синдроме**

# Показатель летальности у больных с ДВС-синдромом при лечении разными дозами СЗП

До 800 мл/сут



800-2000 мл/сут



**Обозначения:**

- Выздоровление
- Летальный исход

## Препараты гепаринов

```
graph TD; A[Препараты гепаринов] --> B[Нефракционированный гепарин]; A --> C[Фракционированный гепарин];
```

Нефракционированный  
гепарин

Преимущественно  
анти-IIa-действие  
(антитромбиновое)

Фракционированный  
гепарин

Преимущественно  
анти-Xa-действие

- Применение низкомолекулярных гепаринов в терапии острого ДВС-синдрома при различных критических состояниях обладает преимуществом перед нефракционированным гепарином, что проявляется в благоприятном модулирующем воздействии на активность тромбинемии.



- Выбор фраксипарина в качестве базисного антикоагулянта при остром ДВС-синдроме обусловлен его сохраненным аффинитетом к фактору IIa.
- На основании сравнительного анализа различных режимов дозирования фраксипарина оптимальным является поддержание анти-Ха-активности плазмы в пределах 0,3-0,4 МЕ/мл.
- Установлено, что эффективной и безопасной дозировкой фраксипарина в терапии острого ДВС-синдрома является доза 80-100 анти-Ха ЕД/кг/сут.

- Терапия ингибиторами фибринолиза (особенно АКК) позволяет уменьшить смертность от кровотечений, но увеличивает летальность от гемодинамических расстройств, т.к. они усиливают блокаду микроциркуляции и явления полиорганной недостаточности (З.С. Баркаган, 1988)



- Рекомбинантный VIIa фактор (rFVIIa) (международное название «ЭПТАКОГ АЛЬФА») производится фирмой «Novo Nordisk» (Дания) под коммерческим названием NovoSeven® (НовоСэвен®). Препарат получен с помощью современной ДНК-технологии производства.

- Первое описание успешного лечения некупирующегося акушерского кровотечения с применением rFVIIa было опубликовано F.Moscardo и соавт. в 2001 г. Авторы сообщили о прекрасном гемостатическом эффекте rFVIIa при угрожающем жизни МАК после кесарева сечения у женщины с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), нарушениями функции печени и почечной недостаточностью.
- В дальнейшем G.Breborowicz и соавт, описывая опыт лечения МАК с помощью rFVIIa, сообщили, что применение препарата позволило избежать проведения гистерэктомии в 2 из 6 случаев.
- В России первый успешный опыт применения rFVIIa у пациентки с тяжелым послеродовым кровотечением и синдромом массивных гемотрансфузий был получен в 2002 г. в клинике, руководимой проф. З.С.Баркаганом.

**рекомбинантного  
активированного фактора VII в терапии  
терминальной  
фазы акушерского ДВС-синдрома.**

- Больная В.Л., 33 года, поступила в родильное отделение 19.10.2004 г. с 39-недельной беременностью, головным предлежанием для проведения плановых родов.
- Настоящая беременность завершилась 05.11.2004 родами крупным плодом (4 119 г, 56 см), которые осложнились острой эмболией околоплодными водами с выраженной дыхательной недостаточностью и профузным кровотечением из матки несвёртывающейся кровью. Общая кровопотеря составила около 2,5 литров.
- Под прикрытием переливаний свежезамороженной плазмы (СЗП) и эритромаcсы была произведена лапаротомия с перевязкой внутренних подвздошных артерий, а затем —

# Показатели системы гемостаза у больной до и после применения препарата НовоСэвен.

Показатели гемостаза (ед.изм)	Нормальные значения	До родов	До введения	После введения препарата НовоСэвен		
				Через 30 минут	Через 3 часа	Через 24 часа
АПТВ (сек.)	30-40	34	92	54	54	37
Каолиновое время (сек.)	62-84	-	286	156	156	90
Протромбиновое время (сек.)	11-15	12	29	18	18	12
Протромбиновое время с бычьим тромбопластином (сек.)	40-60	-	87	19	19	66
РФМК (мг/100 мл)	менее 3,5	12	14	14	14	11
Тромбиновое время (сек.)	14-18	-	19	20	20	15
Фибриноген (г/л)	2-4	4,5	0,4	0,5	0,8	2,7
АТ-III (%)	75-130	-	65	68	70	93
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	170-380	-	98	115	110	123

**доза 90 мкг/кг**

Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.Н., Мамаева И.В.  
 Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII  
 в терапии острого ДВС синдрома.

- По данным ВОЗ, массивные акушерские кровотечения входят в «большую пятерку» причин материнской смертности, составляя в общей структуре 25–30%, что обуславливает постоянный интерес к различным методам их купирования.
- Известно, что только 62–65% родов через естественные пути сопровождаются физиологической кровопотерей, 1/3 пациенток теряют от 500 до 1000 мл крови, а в 3–8% случаев объем кровопотери превышает 1,5% от массы тела роженицы и считается массивным, требующим трансфузии эритроцитной массы и зачастую удаления матки.



Рисунок. Дизайн исследования.

Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. А.П.Момот, И.В.Молчанова, В.Б.Цхай.



**Таблица 4. Эффективность использования rFVIIa у больных с локальным (маточным) кровотечением (1-я подгруппа; n = 47)**

Неблагоприятный исход	Показатель			
	ARR	NNT	OR (95% ДИ)	RRR (95% ДИ)
Объем кровопотери более 2200 мл	0,12	8,3	0,22 (0,04–1,23)	0,74 (0,05–1,23)
Скорость кровопотери более 30 мл/мин	-0,19	-5,3	3,05 (0,90–10,3)	-1,39 (0,88–6,53)
Концентрация Hb 60 г/л и менее	0,22	4,5	0,38 (0,15–1,0)	0,45 (0,31–0,99)
Время от начала кровотечения до введения rFVIIa более 120 мин	0,42	2,4	0,16 (0,08–0,43)	0,66 (0,18–0,62)

**Таблица 5. Эффективность использования rFVIIa у больных с МАК на фоне ДВС-синдрома (2-я подгруппа; n = 28)**

Неблагоприятный исход	Показатель			
	ARR	NNT	OR (95% ДИ)	RRR (95% ДИ)
Объем кровопотери более 2200 мл	-0,23	–	3,24 (0,95–11,0)	-1,36 (0,94–5,93)
Скорость кровопотери более 30 мл/мин	-0,08	–	1,77 (0,44–7,09)	-0,61 (0,51–5,10)
Концентрация Hb 60 г/л и менее	-0,07	–	1,33 (0,47–3,76)	-0,14 (0,71–1,85)
Время от начала кровотечения до введения rFVIIa более 120 мин	0,17	6,0	0,50 (0,18–1,43)	0,27 (0,45–1,19)

**Таблица 7. Эффективность использования rFVIIa у женщин с МАК (1-я подгруппа; n = 47)**

Неблагоприятный исход	ARR	NNT	Показатель OR (95% ДИ)	RRR (95% ДИ)
Летальный исход для матери	0,05	20	0,30 (0,03–3,51)	0,68 (0,03–3,37)
Летальный исход для плода	0,01	100	0,84 (0,17–4,03)	0,15 (0,20–3,54)
Тотальная гистерэктомия	0,44	2,3	0,14 (0,05–0,39)	0,70 (0,16–0,58)

**Таблица 8. Эффективность использования rFVIIa у женщин с МАК и ДВС-синдромом (2-я подгруппа; n = 28)**

Неблагоприятный исход	ARR	NNT	Показатель OR (95% ДИ)	RRR (95% ДИ)
Летальный исход для матери	-0,15	-	3,82 (0,70–20,8)	-2,21 (0,77–14,6)
Летальный исход для плода	-0,26	-	5,0 (1,21–20,71)	-2,57 (1,09–11,66)
Тотальная гистерэктомия	-0,05	-	1,22 (0,41–3,62)	-0,07 (0,74–1,56)

- Для купирования МАК минимально необходимая доза rFVIIa должна составлять 50 мкг/кг. Повторное введение rFVIIa может быть эффективным лишь после исключения ацидоза и гипотермии, а также при соблюдении интервала, не превышающего 2–3 ч от первой инъекции.
- В соответствии с использованными в работе критериями эффективности оптимальный гемостатический эффект rFVIIa был получен у женщин с массивным локальным (маточным) кровотечением, у которых применение данного препарата позволило избежать гистерэктомии в 80,8% случаев. В группе пациенток с МАК и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания применение rFVIIa было сравнительно менее эффективным. Таким образом, FVIIa является высокоэффективным гемостатическим средством в лечении женщин с МАК, у которых не получен ответ на традиционную гемостатическую терапию, применяемую в акушерской практике.

○ Ранее было показано, что применение rFVIIa дает сравнительно худший гемостатический эффект у больных с тяжелой коагулопатией, ацидозом и гипотермией. Было установлено, что эффективный гемостаз при применении rFVIIa можно ожидать при следующих показателях:

- протромбиновое время не более чем в 1,5 раза выше нормы;
- концентрация фибриногена более 1 г/л;
- количество тромбоцитов более  $50,0 \times 10^9$ /л;
- pH крови более 7,1;
- отсутствие гипотермии.

# Список литературы

- Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И., Мамаева И.В. Первый опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии терминальной фазы акушерского ДВС-синдрома. Тромбоз, гемостаз и реология 2006; 1: 72–3.
- З.С. Баркаган, С.А. Ходоренко, А.Н. Мамаев, А.В. Назаров, И.В. Мамаева, Л.П. Цывкина, А.В. Россоха. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa в терапии и профилактике интра- и послеоперационных кровотечений у онкологических больных. Тромбоз, гемостаз и реология 2006; 1.
- Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. А.П.Момот, И.В.Молчанова, В.Б.Цхай. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2012г, том11,№2.
- Bomken C., Mathai S., Biss T., Loughney A., Hanley J. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the management of major obstetric haemorrhage: a case series and a proposed guideline for use. Obstet Gynecol Int 2009.

- ◉ Disseminated Intravascular Coagulation in High Risk Obstetric Patients. Kausar Tasneem Bangash, Ghazala Mahmud, Maimoona Asghar.
- ◉ О контроле достаточности трансфузий свежезамороженной плазмы при остром и подостром ДВС-СИНДРОМЕ. Момот А.П., Зяблицкая Н.К., Мамаев А.Н.
- ◉ Дефиниция в учении о ДВС – синдроме. Я.Н. Шойхет, А.П. Момот.
- ◉ «Трудный пациент» 2006 г, том 4, №2. Органосберегающая технология в терапии терминальных акушерских кровотечений  
С. Баркаган, Л.И. Морозова, А.Н. Мамаев, И.В. Мамаева.
- ◉ «Наследственная тромбофилия и органная недостаточность при остром ДВС-синдроме.» Воробьева Н. А. Общая реаниматология 2006 г., II.
- ◉ «Место концентрата антитромбина III в интенсивной терапии ДВС – синдрома. Н.А. Воробьева, Е.Л. Непорада. Анестезиология и реаниматология №2, 2007 г.