



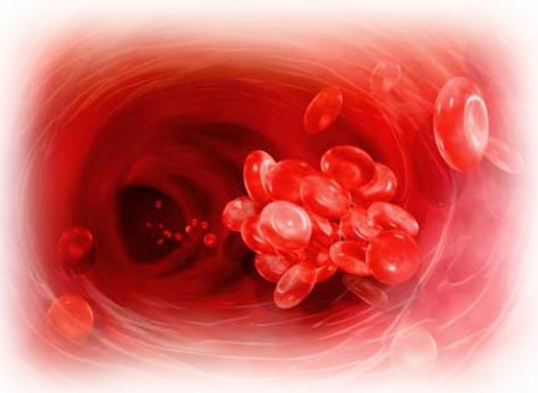
«ДВС-синдром и коагулопатия. Принципы диагностики и лечения»

Куликов Александр Вениаминович

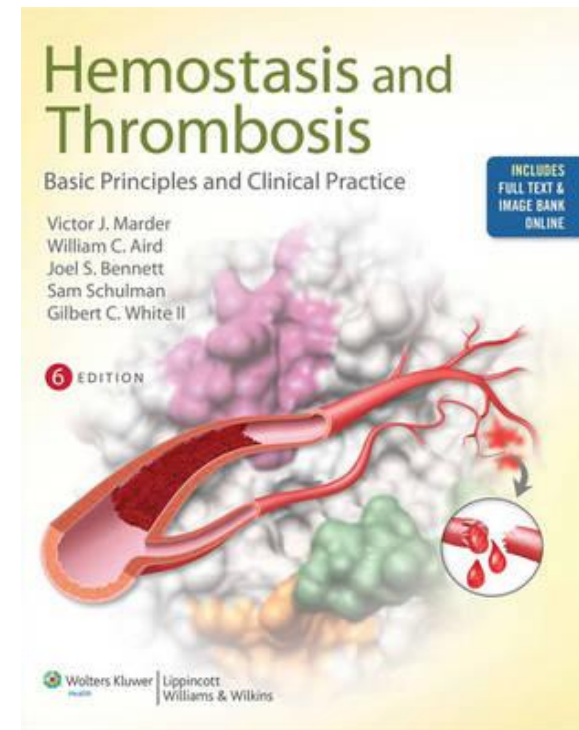
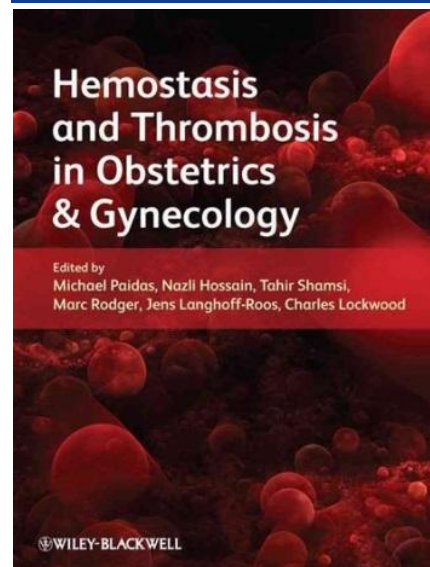
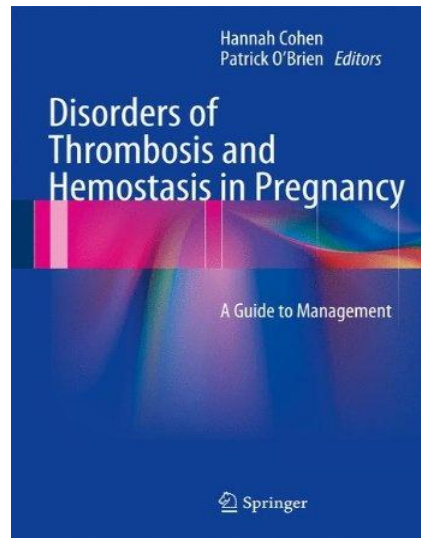
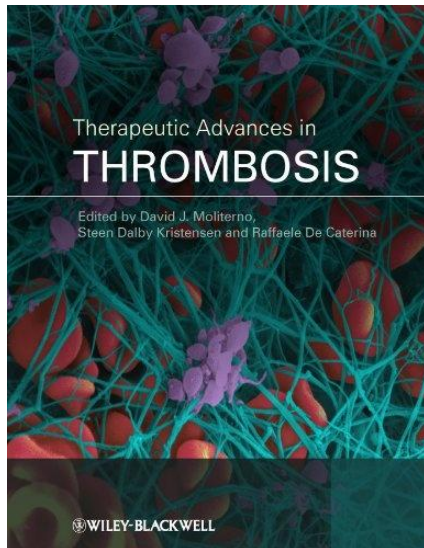
Уральский государственный медицинский университет

Российский университет дружбы народов

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП



Что почитать?



Коагулопатии при критических состояниях

Тромбоцитопения в ПИТ
Как правило развивается в первые 4 суток

Менее $150 \cdot 10^9$	35-44%
Менее $100 \cdot 10^9$	20-25%
Менее $50 \cdot 10^9$	12-15%

Удлинение Протромбинового времени (ПВ) и АПТВ – в 14-28%.

Удлинение ПВ и АПТВ более чем 1,5 от нормы- независимый фактор риска неблагоприятного исхода

Увеличение ПДФ у 42% больных в ПИТ, у пациентов с травмой - до 80%, у пациентов с сепсисом – до 99%

Снижение антитромбина III и протеина С у пациентов с травмой – 40-60%, у пациентов с сепсисом – 90%

Множественные формы нарушений гемостаза при критических состояниях

- Нарушения основных функций (ацидоз, гипотермия, гипокальциемия, анемия)
- Существовавшая ранее или приобретенная дисфункция или снижение количества тромбоцитов (сепсис, ДВС-синдром, гепарин-индуцированная или лекарственная тромбоцитопения, массивная кровопотеря)
- Нарушения плазменного гемостаза (антикоагулянты, дефицит факторов свертывания)
- Комплексные коагулопатии (ДВС-синдром, гиперфибринолиз)
- Нарушения гемостаза при экстракорпоральном кровообращении
- Терапевтические дозы антикоагулянтов
- Дилуция, активация и потребление тромбоцитов и плазменных факторов

Причины тромбоцитопении в беременности

Тромбоцитопения у 10% беременных женщин, из них 70-80% - гестационная тромбоцитопения

Связанная с беременностью	Редкие причины
Гестационная тромбоцитопения Преэклампсия HELLP-синдром ДВС-синдром	Острый жировой гепатоз беременных Иммунная тромбоцитопения (ИТП) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Гемолитико-уремический синдром СКВ Антифосфолипидный синдром Вирусная инфекция(ВИЧ) Недостаточность питания Дефицит фолиевой кислоты Злокачественные заболевания крови Лекарственные препараты Первичные нарушения костного мозга Синдром May-Hegglin Von Willebrand's синдром 2b типа Серповидно-клеточный криз с секвестрацией в селезенке

Системное кровотечение

Локальное кровотечение

Исследование гемостаза

Тромбоцитопения, факторы - норма

Тромбоцитопения и фрагментация эритроцитов (гемолиз)

Тромбоциты норма, дефицит факторов

Тромбоцитопения и дефицит факторов

Нарушение продукции тромбоцитов

Снижение выживания

Увеличение пула в селезенке
Иммунная деструкция тромбоцитов

Шистоциты

Спленомегалия

Выпуск тромбоцитов

Стволовые клетки

Мегакариоциты

Мегакариоциты

Снижение выживания

Нарушение продукции факторов

Фактор VIII

Приобретенная гемофилия

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Основное заболевание

Потребление тромбоцитов и факторов

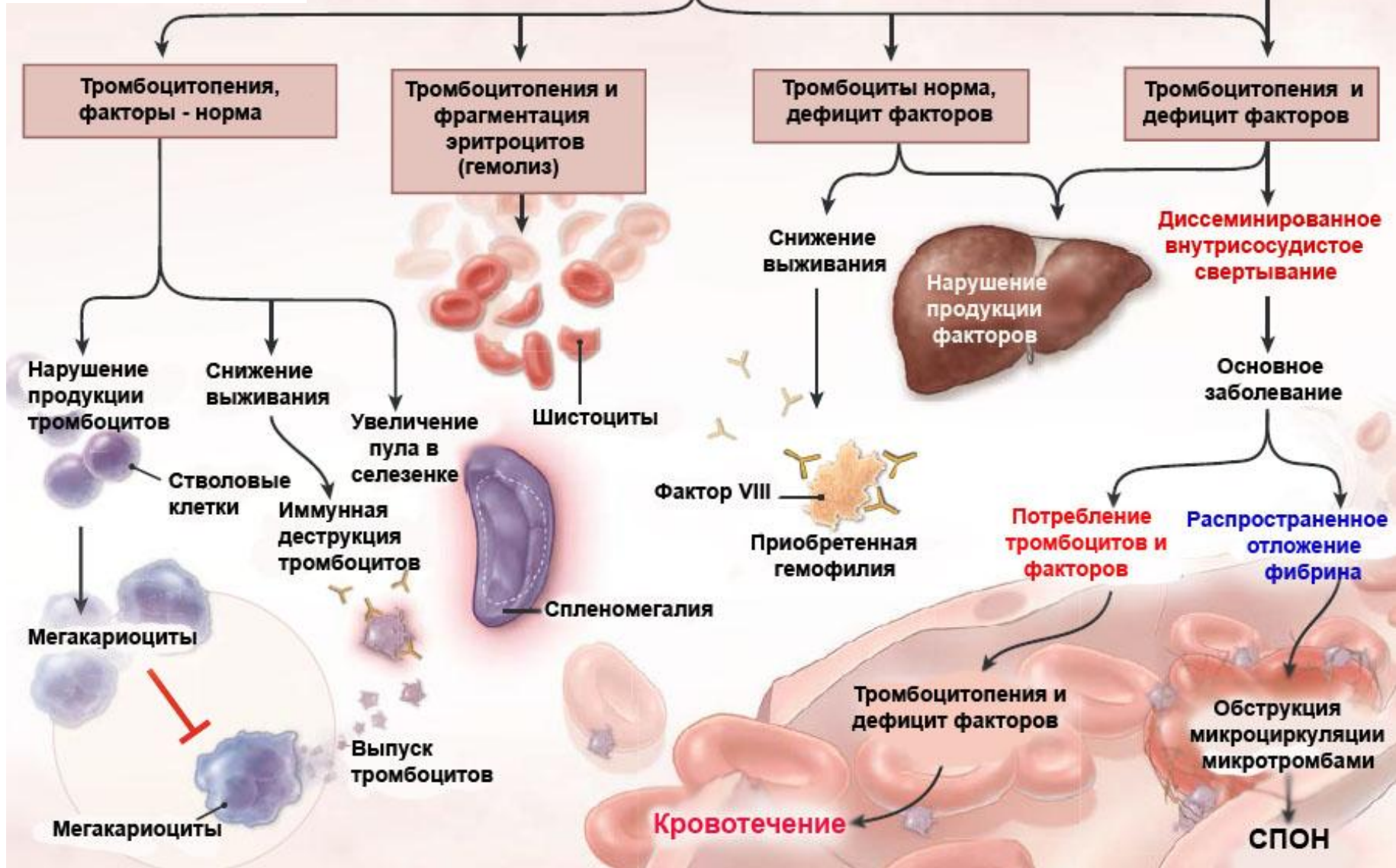
Распространенное отложение фибрина

Тромбоцитопения и дефицит факторов

Обструкция микроциркуляции микротромбами

Кровотечение

СПОН



Кто в России специалист по гемостазу?



Проблема

**В России нет единого подхода к терминологии
острых нарушений в системе гемостаза,
понятию и определению ДВС-синдрома**



Проблема

Усложняя изложение физиологии и патофизиологии гемостаза «специалисты» лишают лечащего врача возможности самостоятельно принимать решения в критической ситуации





Проблема

Советы по лечению дают лаборанты

Продолжают рекомендовать гепарин

Не учитываются современные показания к переливанию компонентов крови – «...на всякий случай»

Потеря времени для остановки кровотечения!

Определение

Коагулопатия (от лат. *coagulum* - «свертывание» и др.-греч. πάθος - «страдание») — патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывания крови **в сторону гипокоагуляции.**

Все чаще звучит не ДВС-синдром, а:

- Острая травматическая **коагулопатия**
- Септическая **коагулопатия**
- Иммунная **коагулопатия**
- Посттрансфузионная **коагулопатия**
- Дилуционная **коагулопатия**



«Триада смерти»

Коагулопатия

Гипотермия

Ацидоз



González Balverde M, Ramírez Lizardo EJ, Cardona Muñoz EG, Totsuka Sutto SE, García Benavides L. [Prognostic value of the lethal triad among patients with multiple trauma]. Rev Med Chil. 2013 Nov;141(11):1420-6.

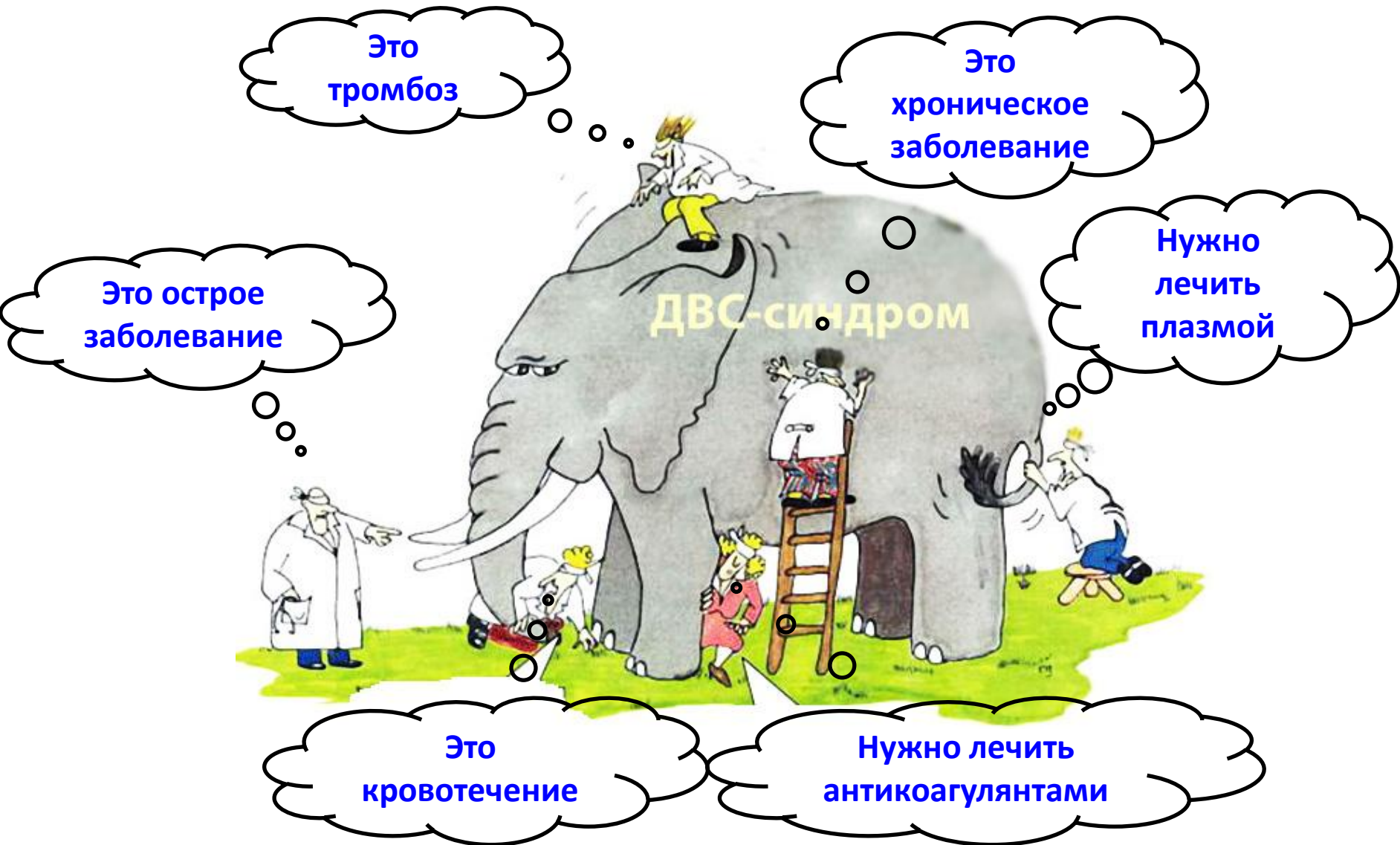
Определение

Тромбофилия - это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свёртывания крови, при которой увеличивается риск развития тромбоза.

Гиперкоагуляционное состояние

а не хронический ДВС-синдром

Что такое ДВС-синдром?



Определение

ДВС-синдром - приобретённая, вторичная коагулопатия, сопутствующая **критическому состоянию**, при которой потребляются компоненты свертывающей и **противосвертывающей** системы крови и которая может сопровождаться как **кровотечением**, так и **микротромбозами**



Этиологический фактор

(шок, гипоксия, инфекция, преэклампсия, опухоль)



Активация свертывающей и противосвертывающей систем

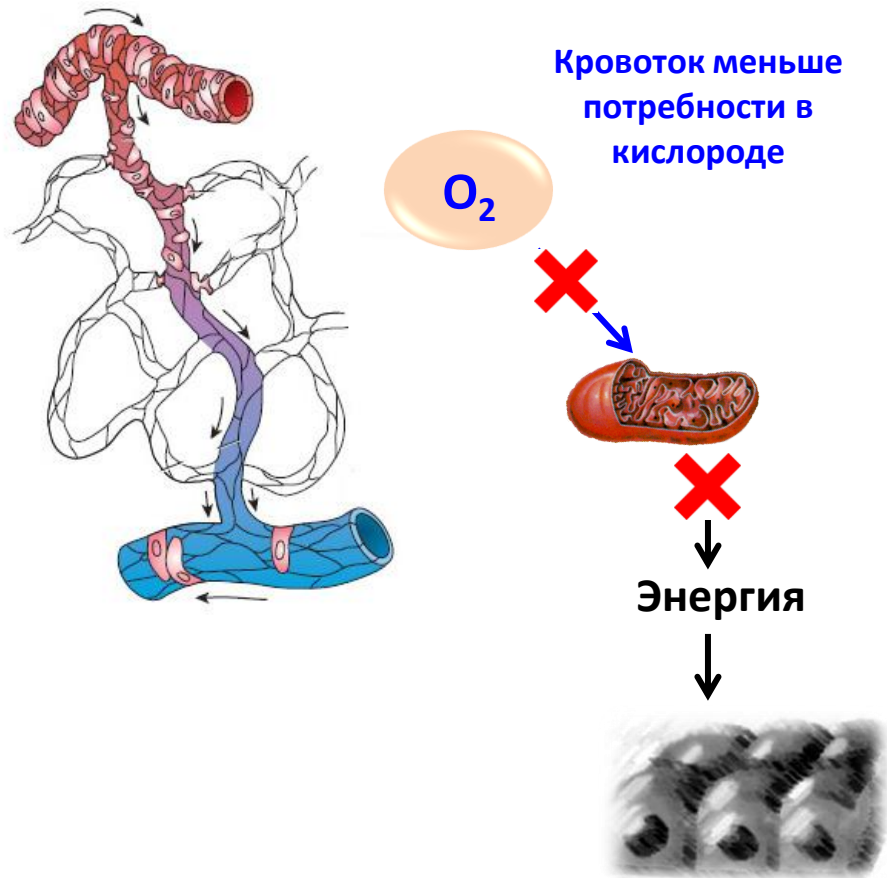
Где «точка невозврата (non-return-point)» при шоке?

Не коррелирует с макрогемодинамикой

Основное звено: артериолы, капилляры и митохондрии

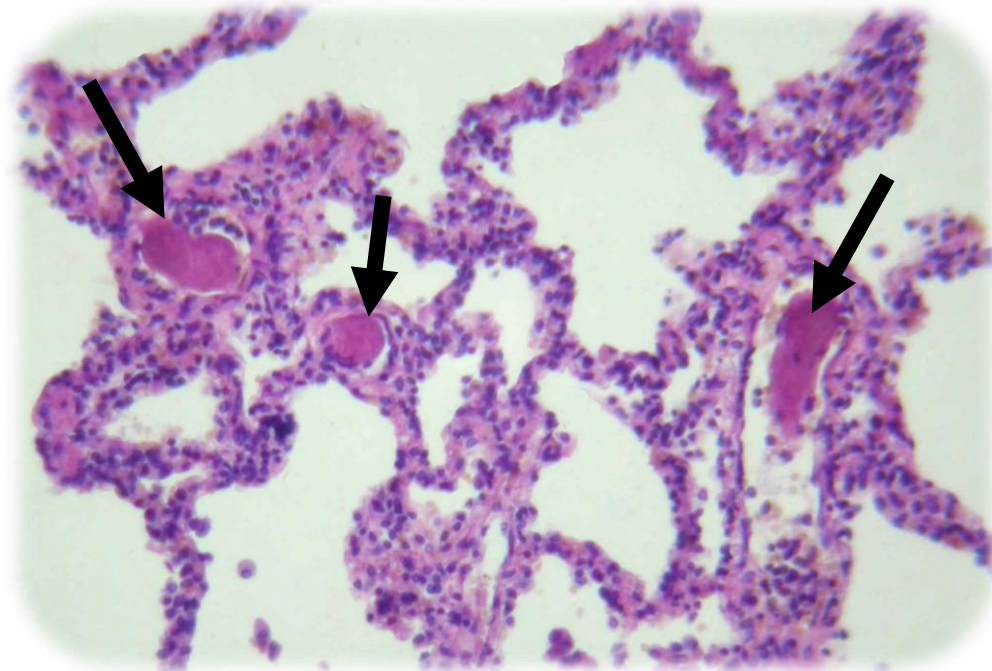
При декомпенсированном шоке:

- Длительная или тяжелая гипоксия
- Потеря чувствительности к вазопрессорам, метаболическим и другим стимулам – «паралич микроциркуляции»
- **Микротромбобразование – ДВС-синдром**
- Снижение потребления кислорода
- Ацидоз, гипотермия



Основа диагностики ДВС-синдрома – выявление микротромбоза, а не кровотечения!

Морфология ДВС-синдрома: тромбы в сосудах микроциркуляции легких (показаны стрелкой) при эмболии амниотической жидкостью (автор микрофото А.В. Спирин, 2006).



Снижение уровня факторов свертывания крови

Потеря при кровотечении



Разведение (гемодилюция)



Потребление при ДВС-синдроме

**Повышенное разрушение
(гиперфибринолиз)**

**Снижение продукции факторов в печени и
костном мозге**

**Врожденная недостаточность
(гемофилия, болезнь Виллебранда)**

Этиология геморрагического синдрома

Потеря при
кровотечении,
гемодилюция

Внутрисосудистое потребление
факторов при ДВС-синдроме

Клинически - кровотечение

Лабораторный контроль:
Критическое снижение:
Тромбоциты менее $50 \cdot 10^9$
Фибриноген менее 1,0 г/л
МНО, АПТВ более 1,5 от нормы
Гипокоагуляция на ТЭГ

Как отличить



**В остром периоде
невозможно**



01:20:03

Куликов А.В.

Этиология геморрагического синдрома

Потеря при
кровотечении,
гемодилюция

Внутрисосудистое потребление
факторов при ДВС-синдроме

Клинически - кровотечение

Лабораторный контроль:
Критическое снижение:
Тромбоциты менее $50 \cdot 10^9$
Фибриноген менее 1,0 г/л
МНО, АПТВ более 1,5 от нормы
Гипокоагуляция на ТЭГ

Только остановка
кровотечения и
замещение факторов

Микротромбоз

Полиорганная
недостаточность

Лечение в структуре
ПОН

Методы контроля



1910 - W.W. Duke –метод определения кровотечения из прокола пальца

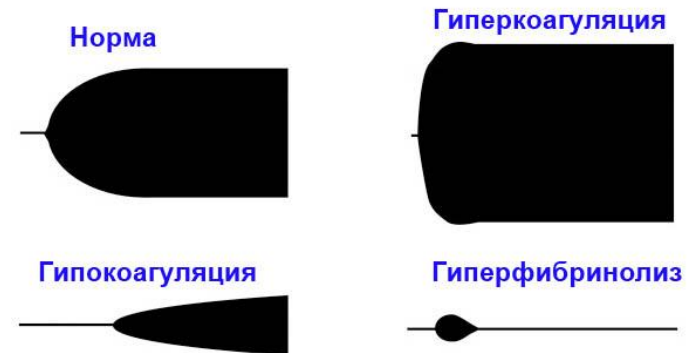
1913 R. I. Lee и P.D. White – определение времени свертывания в пробирке

Основные тесты коагулограммы

1. Количество тромбоцитов	150- 350 тыс в мкл	Критическое снижение – менее 50 тыс. в мкл
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение – менее 1 г/л
3. Протромбиновое время - МНО – международное нормализованное отношение	= 1,0	Критическое увеличение – более 1,5
4. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время – АПТВ, АЧТВ	28-32 с	Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы
5. Продукты деградации фибрина-фибриногена ПДФФ (D-димер)		Увеличение

Контроль за коагулопатией

Тромбоэластограмма в экстренной ситуации может заменить всю лабораторию!



+ 5 тестов!

1. Тромбоциты
2. Фибриноген
3. АПТВ
4. МНО
5. ПДФ

Основание для тромбоэластографа

Приложение N 9 к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. **N 919н**

Приложение № 11 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. **№ 572н.**

Подготовка кадров



Очень важно!

Подготовка по клинической трансфузиологии и гемостазу.

Анестезиолог-реаниматолог должен сам интерпретировать коагулограмму и принимать решения немедленно!



Шкалы диагностики ДВС-синдрома

Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation*

On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Fletcher B. Taylor Jr.¹, Cheng-Hock Toh², W. Keith Hoots³, Hideo Wada⁴, Marcel Levi⁵

¹Cardiovascular Biology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, USA;

²Department of Haematology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK;

³University of Texas Medical School, Gulf States Hemophilia Center, Houston, TX, USA;

⁴2nd Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Tsu-city Mie-ken, Japan;

⁵Dept. of Internal Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

Table 1 Scoring system for overt Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

1. Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?

If yes: Proceed.

If no: Do not use this algorithm.

2. Order global coagulation tests (platelet count, prothrombin time, fibrinogen, fibrin-related marker).

3. Score global coagulation test results.

- Platelet count
($>100 = 0$; $<100 = 1$; $<50 = 2$)
- Elevated fibrin related marker (e.g. D-dimers; fibrin degradation products)
(no increase = 0; moderate increase = 2; strong increase = 3)
- Prolonged prothrombin time
($<3 s = 0$; >3 but $<6 s = 1$; $>6 s = 2$)
- Fibrinogen level
($>1.0g L^{-1} = 0$; $<1.0g L^{-1} = 1$)

5. Calculate score

If ≥ 5 : compatible with overt DIC: repeat score daily

If < 5 : suggestive (not affirmative) for non-overt DIC: repeat next 1–2 days.

Table 2 Scoring system for non-overt Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

1. Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with DIC?
yes = 2, no = 0

2. Major criteria

Platelet Count	$>100 \times 10^9 L^{-1} = 0$	$<100 \times 10^9 L^{-1} = 1$	Rising = -1	Stable = 0	Falling = 1
PT	$<3 s = 0$	$>3 s = 1$	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
Prolongation Fibrin related-markers	Normal = 0	Raised = 1	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1

3. Specific criteria

Antithrombin	Normal = -1	Low = 1
Protein C	Normal = -1	Low = 1
-----	Normal = -1	Abnormal = 1

4. Calculate score:

Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation*

On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Fletcher B. Taylor Jr.¹, Cheng-Hock Toh², W. Keith Hoots³, Hideo Wada⁴, Marcel Levi⁵¹Cardiovascular Biology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, USA;²Department of Haematology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK;³University of Texas Medical School, Gulf States Hemophilia Center, Houston, TX, USA;⁴2nd Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Tsu-city Mie-ken, Japan;⁵Dept. of Internal Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

Шкала диагностики явного (overt) ДВС-синдрома

International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001

1. Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если **да**, то переходим к шкале:

Количество тромбоцитов	$> 100 \cdot 10^9$	0
	$50-100 \cdot 10^9$	1
	$< 50 \cdot 10^9$	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	Нет увеличения	0
	Умеренное увеличение	2
	Значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	Менее, чем на 3 с	0
	От 3 до 6 с	1
	Более, чем на 6 с	2
Фибриноген	Более 1 г/л	0
	Менее 1 г/л	1
Баллы более 5 – явный ДВС-синдром		

Критерии ДВС-синдрома в шкалах

Параметр	Критерии явного ДВС по ISTH	Критерии ДВС по JMWLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее заболевание	0 баллов	1 балл	0 баллов
Клинические проявления	0 баллов	Кровотечение – 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 – 1 балл
Тромбоциты, тыс в мкл	От 50 до 100 – 1 балл Менее 50 – 2 балла	От 80 до 120 – 1 балл От 50 до 80 – 2 балла Менее 50 -3 балла	От 80 до 120 и снижение на 30% – 1 балл От 50 до 80 – и снижение - 3 балла
ПДФ	Умеренное повышение – 2 балла Выраженное повышение- 3 балла	От 10 до 20 мкг/мл -1 балл От 20 до 40 мкг/мл – 2 балла Более 40 мкг/мл – 3 балла	От 10 до 25 мкг/мл -1 балл Более 25 мкг/мл – 3 балла
Фибриноген г/л	Менее 1,0 – 1 балл	От 1 до 1,5 -1 балл Менее 1,0 – 2 балла	Нет
Протромбиновое время	От 3 до 6 с – 1 балл Более 6 с – 2 балла	1,25-1,67 -1 балла Более 1,67 – 2 балла	Более 1,2 – 1 балл
Диагноз	Боле 5 баллов	Более 7 баллов	Более 4 баллов

Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. Crit Care. 2014 Apr 3;18(2):R61.

The JAAM DIC score obtained immediately after arrival to the emergency department was an **independent predictor of massive transfusion and death due to trauma and correlated with the amount of blood transfused.**

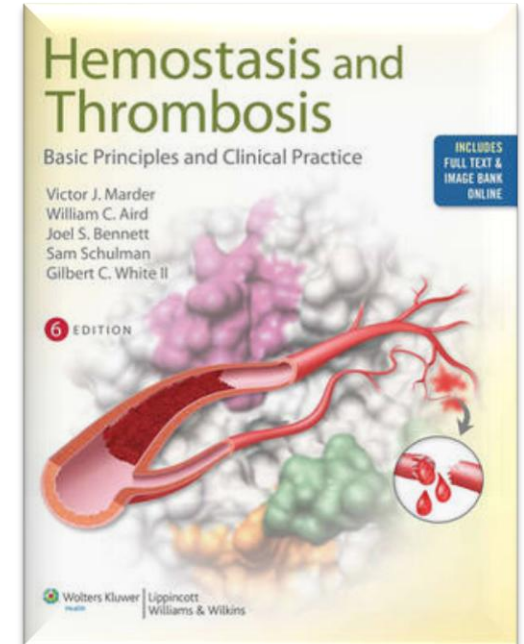
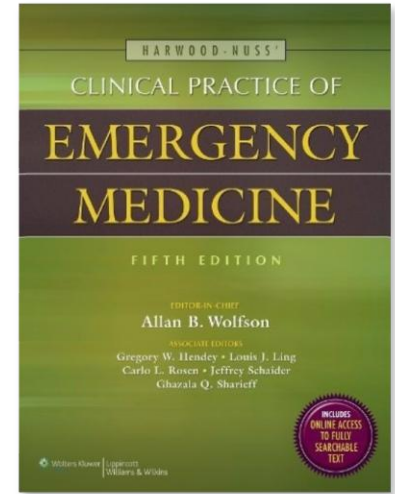
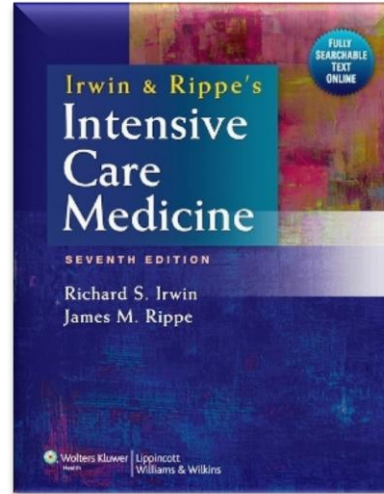
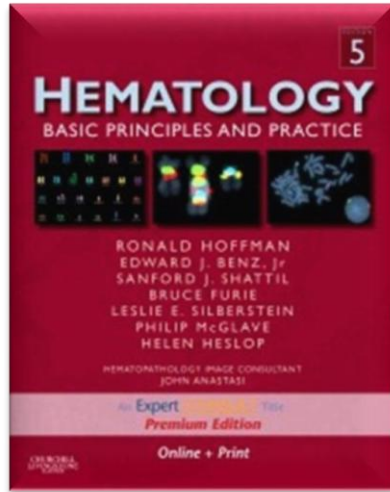
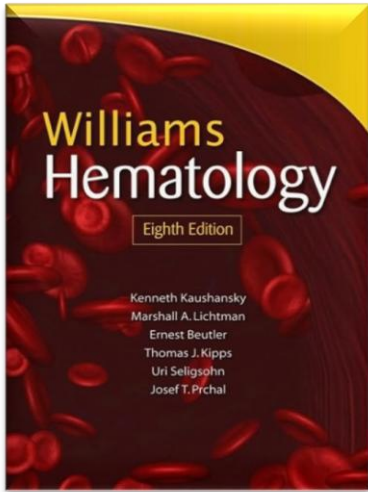
Macleod JB, Winkler AM, McCoy CC, Hillyer CD, Shaz BH. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): Prevalence across the injury spectrum. Injury. 2014 May;45(5):910-5.
Duan K, Yu W, Li N. The Pathophysiology and Management of Acute Traumatic Coagulopathy. Clin Appl Thromb Hemost. 2013 Dec 19.

Scientific and Standardization Committee Communications

Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation*

On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Fletcher B. Taylor Jr.¹, Cheng-Hock Toh², W. Keith Hoots³, Hideo Wada⁴, Marcel Levi⁵



Куликов А.В.

У Вас ничего нет...

Возможности терапии



Принципы контроля:



За повреждением (акушер, хирург)



За реанимацией (анестезиолог-реаниматолог)



За коагуляцией (трансфузиолог, анестезиолог-реаниматолог, гемостазиолог)



**Первая мировая
война**

**Реанимация
отсутствует**

Ранняя смерть



**Вторая мировая
война**

Война в Корее

**Альбумин,
плазма и кровь**

**Лучшее раннее выживание,
органная недостаточность с
отсроченными летальными
исходами - развитие
осложнений (ОПН)**





Война во Вьетнаме

Кристаллоиды и
консервированная кровь.
Быстрая эвакуация

Лучшее раннее выживание.
Органная недостаточность,
реже ОПН, появляется
большое количество ОРДС

1970-1980

Целенаправленная агрессивная
реанимация. Использование
катетеризации легочной
артерии.
Расчет транспорта кислорода.
“supra-normal” реанимация

Дальнейшее улучшение
раннего выживания
Рост полиорганной
недостаточности и
отсроченная смерть



1980-1990

Быстрая полевая сортировка

**Организация гражданских
центров травмы**

**Внедрение принципа «контроль
за повреждением» “damage
control surgery”**

**Совершенствование работы
отделений интенсивной
терапии**

**Лучшее раннее
выживание с тяжелой
травмой. Большое
количество
полиорганной
недостаточности, но
лучшее выживание
пациентов с ПОН из-за
лучшей работы ПИТ**



Война в Ираке, Афганистане

**Быстрая полевая сортировка и доставка на
большие расстояния**

Организация гражданских центров травмы

**Внедрение принципа «контроль за
реанимацией» . “Damage Control
Resuscitation” – допустимая гипотония,
ограничение кристаллоидов, раннее
применение компонентов крови
(эритроциты:плазма:тромбоциты 1:1:1),
Цельная кровь**

**Применение фактора VII. Применение
современных гемостатических технологий.
Военный опыт принимается гражданскими
центрами**

**Совершенствование работы отделений
интенсивной терапии**

**Самая низкая частота
убитых во время боевых
действий.**


**Снижение полиорганной
недостаточности, ОРДС и
коагулопатии.**

**Существенное улучшение
раннего и позднего
выживания по сравнению с
предыдущими
технологиями**

Остановка кровотечения

Местные
гемостатические средства

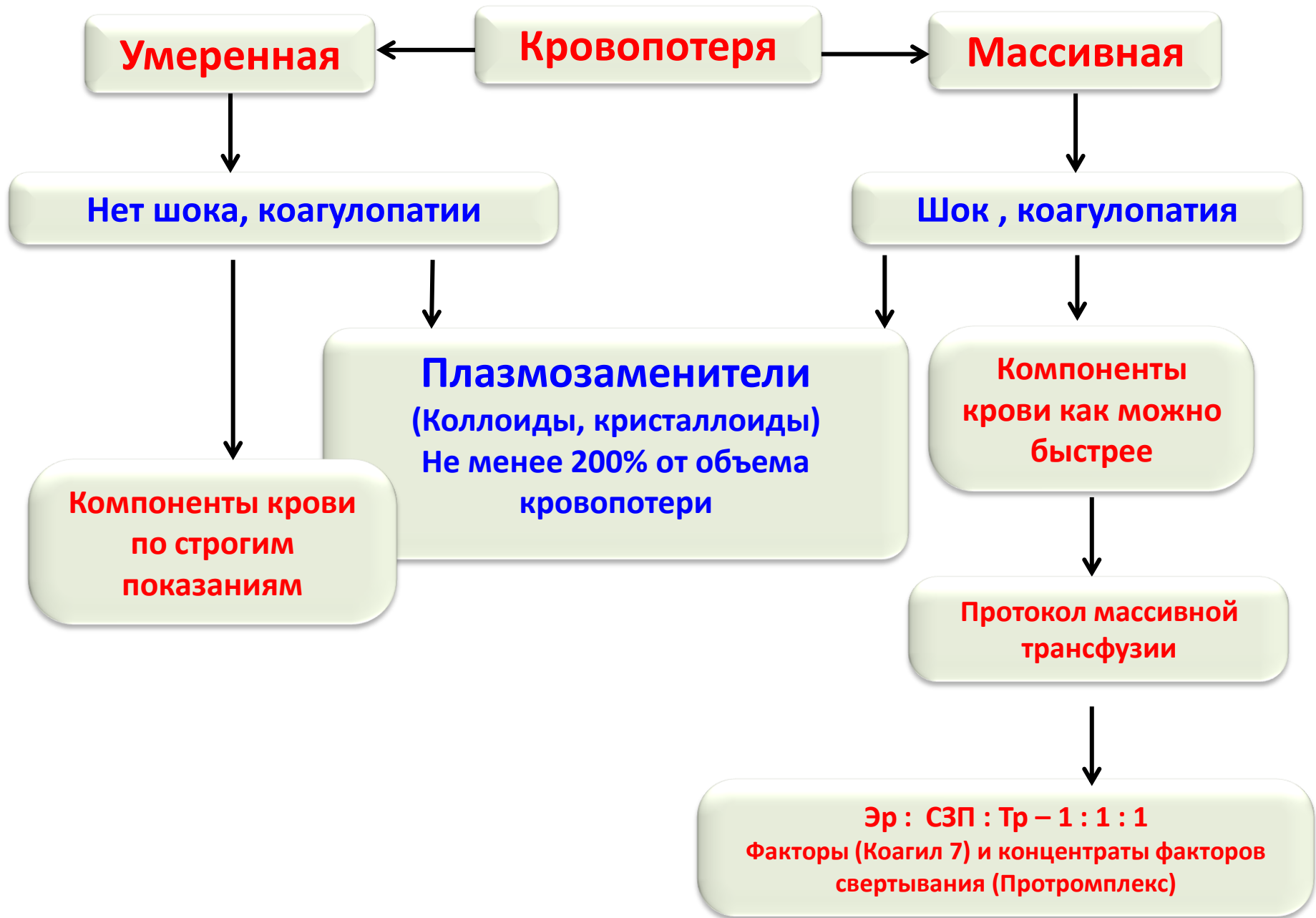
ТахоКомб и др.


**Хирургия и контроль за
повреждением**

Ушивание повреждений мягких
тканей
Тампонада матки
Компрессионные швы
Перевязка маточных артерий
Перевязка внутренних подвздошных
артерий
Эмболизация или временная
окклюзия маточных артерий
Гистерэктомия

Консервативный
гемостаз

Утеротоники (окситоцин,
мизопропрост, Карбетоцин)
Антифибринолитики
(Транексам)
Компоненты крови
Факторы и концентраты
факторов свертывания
крови



Массивная кровопотеря

Агрессивная инфузия плазмозаменителей 30 мл/кг



**Протокол массивной трансфузии
эритроциты : плазма : тромбоциты - 1:1:1**



Нет возможности

Нет стабилизации гемодинамики



**Ранее подключение
вазопрессоров (Норадреналин)**

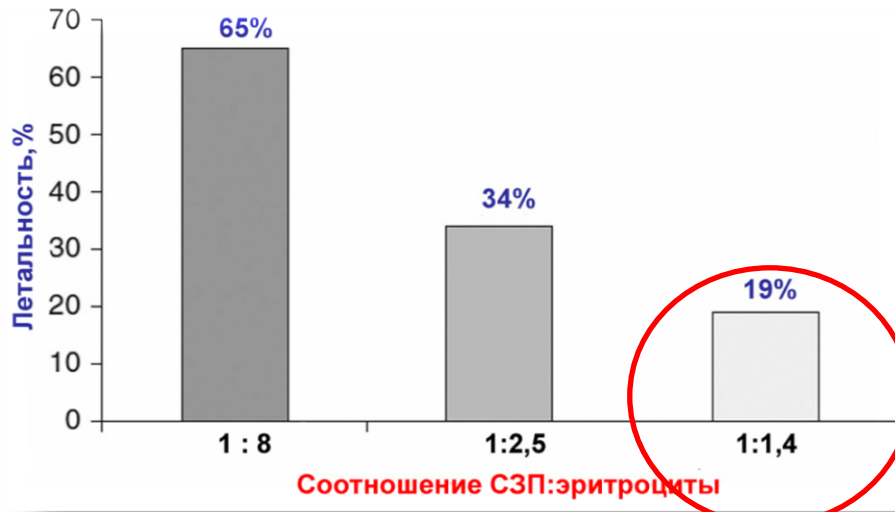


Титрование инфузии



**Оптимально в
первые 2 ч**

Нет единого мнения о соотношении СЗП : эритроциты, однако...



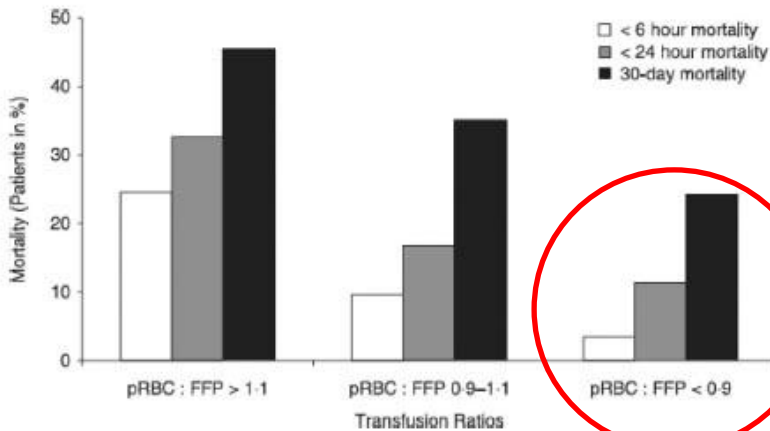
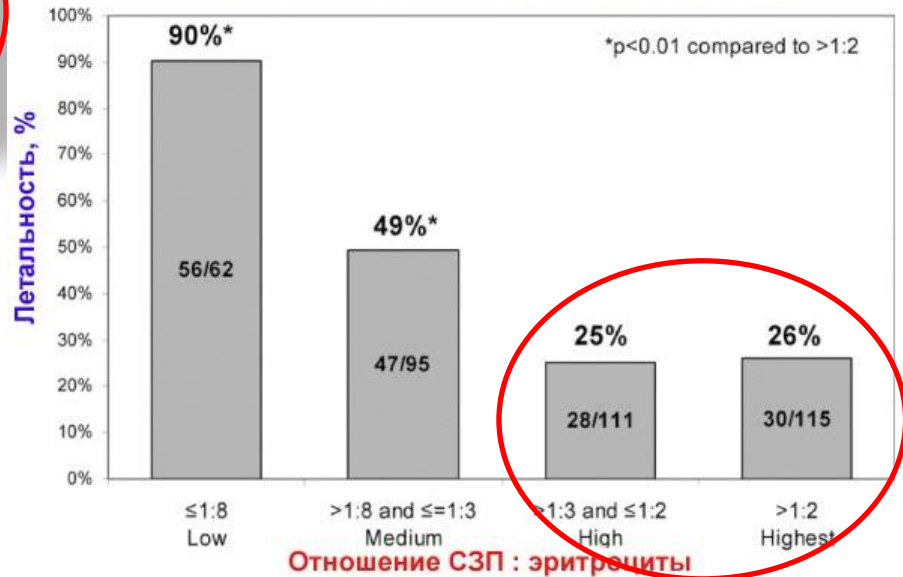
Transfusion Management of Trauma Patients

Beth H. Shaz, MD*
 Christopher J. Dento, MD†
 Robert S. Harris, MD‡
 Jana B. MacLeod, MD‡
 Christopher D. Hillyer, MD*

The management of massively transfused trauma patients has improved with a better understanding of trauma-induced coagulopathy, the limitations of crystalloid infusion, and the implementation of massive transfusion protocols (MTPs), which encompass transfusion management and other patient care needs to mitigate the "lethal triad" of acidosis, hypothermia, and coagulopathy. MTPs are currently changing in the United States and worldwide because of recent data showing that earlier and more aggressive transfusion intervention and resuscitation with blood components that approximate whole blood significantly decreases mortality. In this context, MTPs are a key element of "damage control resuscitation," which is defined as the systematic approach to major trauma that addresses the lethal triad mentioned above. MTPs using adequate volumes of plasma, and thus coagulation factors, improve patient outcome. The ideal amounts of plasma, platelet, cryoprecipitate and other coagulation factors given in MTPs in relationship to the red blood cell transfusion volume are not known precisely, but until prospective, randomized, clinical trials are performed and more clinical data are obtained, current data support a target ratio of plasma:red blood cell:platelet transfusions of 1:1:1. Future prospective clinical trials will allow continued improvement in MTPs and thus in the overall management of patients with trauma.

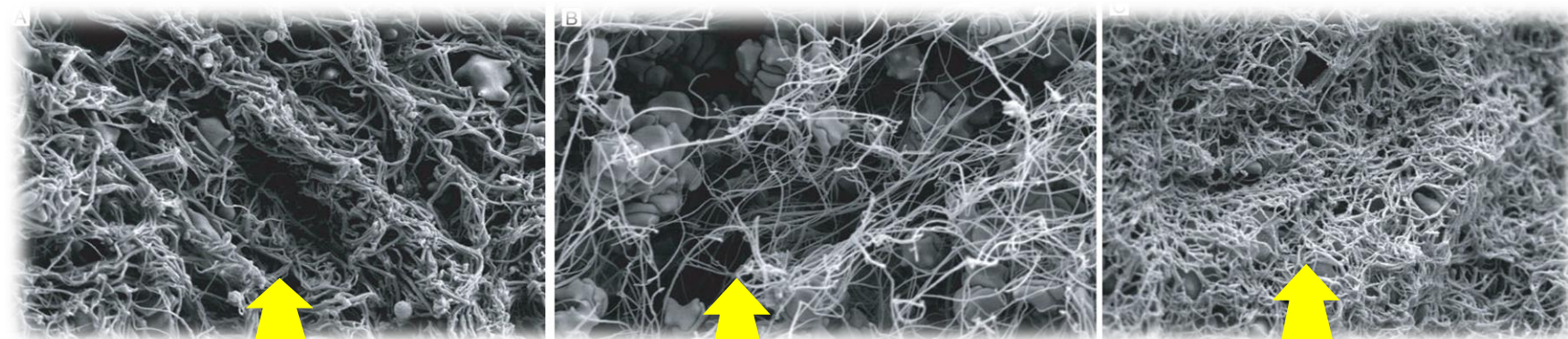
(Anesth Analg 2008;106:1702-8)

Пациенты с массивной трансфузией (n=383)



Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, Cothren CC, Biffi WL, Banerjee A, Sauaia A. Postinjury life threatening coagulopathy: Is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma*. 2008;65:261-271

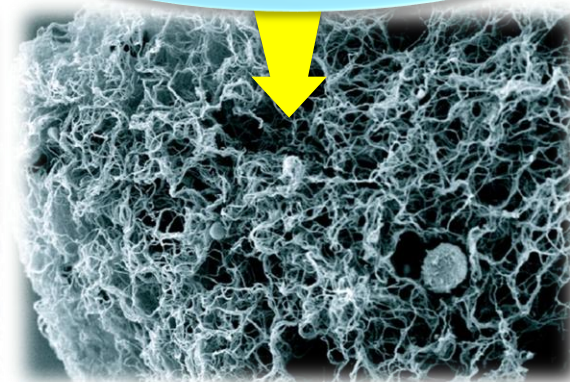
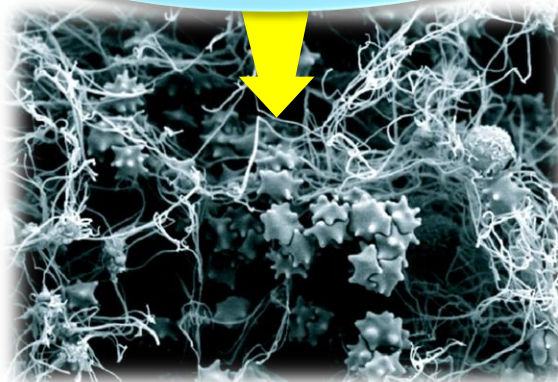
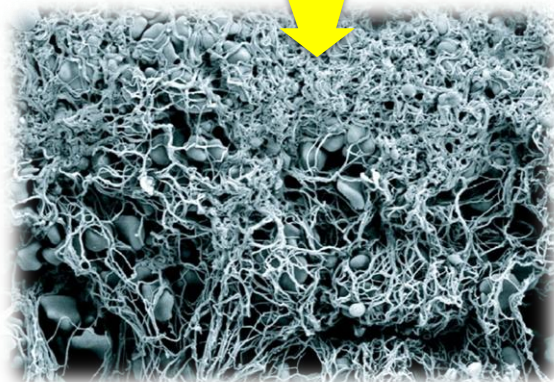
Влияние кровопотери и 60% гемодилюции на процесс образования сгустка крови и эффективность коррекции заместительной терапией

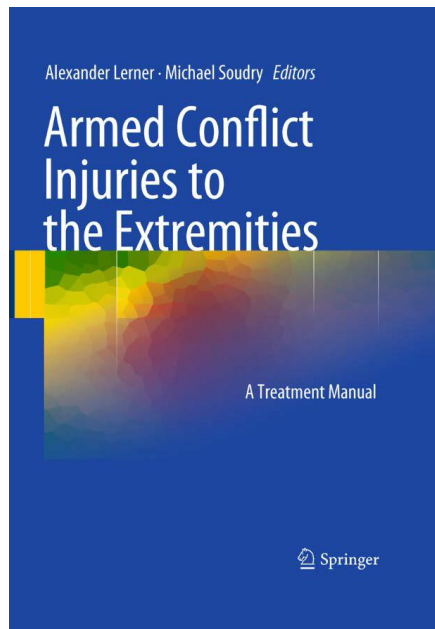


Норма

**Кровопотеря
и 60% гемодилюция**

**Влияние
заместительной
терапии**





The American Joint Theater Trauma System Clinical Practice Guidelines available on the internet include an example of a massive transfusion protocol that includes a 1:1:1:1 ratio of PRBC, FFP, platelet unit, and cryoprecipitate, and also suggests consideration of Factor VII

**Плазма : эритроциты : тромбоциты : криопреципитат
1 : 1 : 1 : 1**

СЗП

**Фактор VII
– Коагил 7**

**Протромплекс 600
– 4 фактора**

Витамин К

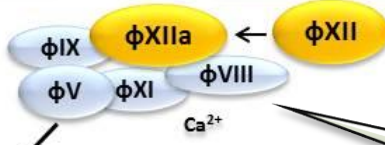
Внутренний путь

Внешний путь



**Активация
тромбоцитов**

**Тромбомасса
Ф. Виллебранда**

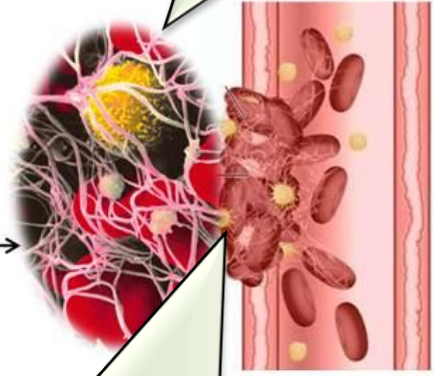
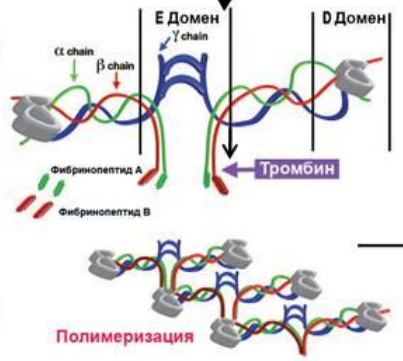


Фактор VIII, IX



Антифибринолитики

**Фибриноген
Криопреципитат
СЗП
Витамин К**

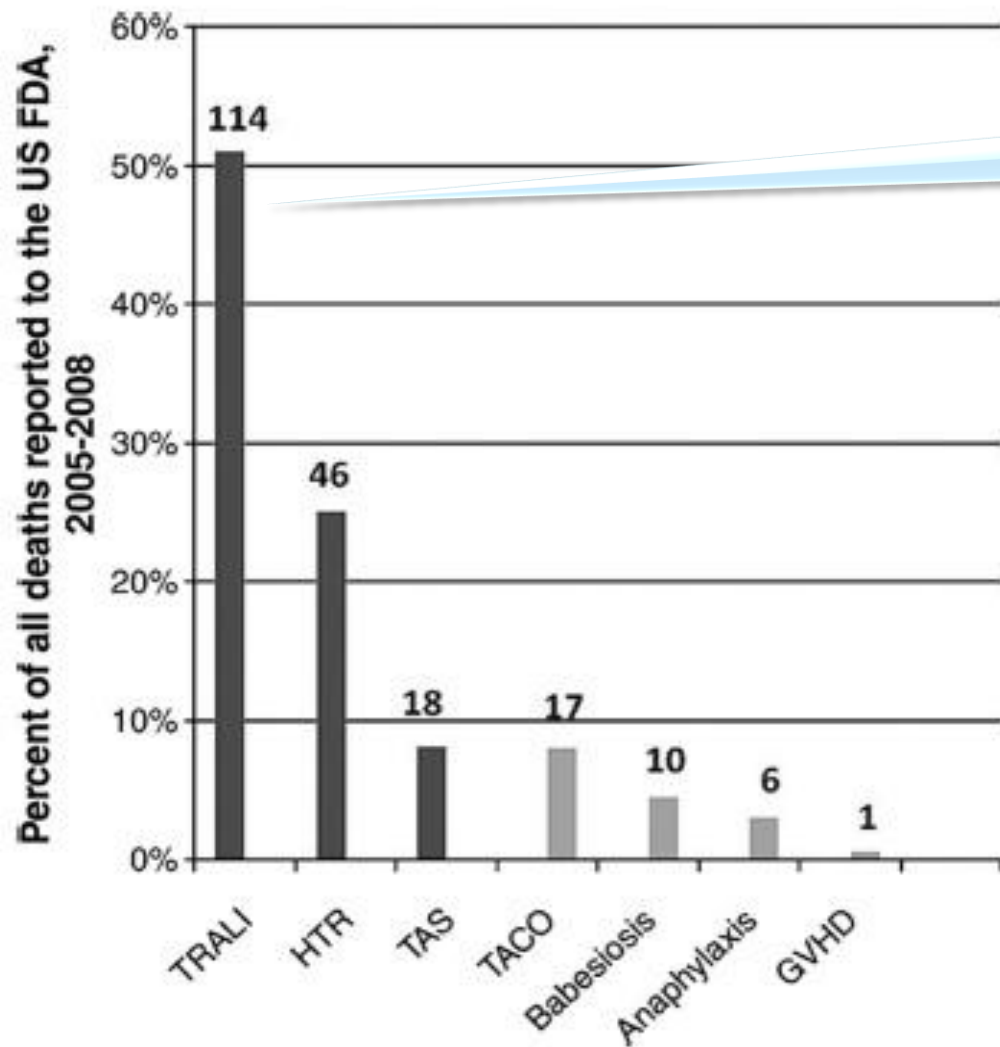


Местные гемостатики



Нельзя вводить СЗП для исправления только лабораторных изменений!

Трансфузионные осложнения



СЗП на первом месте

Fig. 2. Percent of all transfusion-attributed deaths reported to the U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2005–2008.

**Знание — это информация о том, что
томат является фруктом.**



**Не положить томат во фруктовый салат
— это мудрость**





Беральд. ...лекарства хороши только для людей
здоровых и крепких, у которых хватает сил
выдержать одновременно и болезнь и
лекарство...

Мольер Ж.Б. «Мнимый больной», 1673

Интенсивная терапия явного ДВС-синдрома

Лечение основного заболевания !!!

Хирургическая остановка кровотечения.

Устранение гипоксии, гипотермии, ацидоза.

Преимущества концентратов факторов свертывания

- **Возможность немедленного введения**
- **Иммунологическая и инфекционная безопасность**
- **Уменьшается количество компонентов крови (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).**
- **Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)**
- **Вводятся физиологические антикоагулянты**

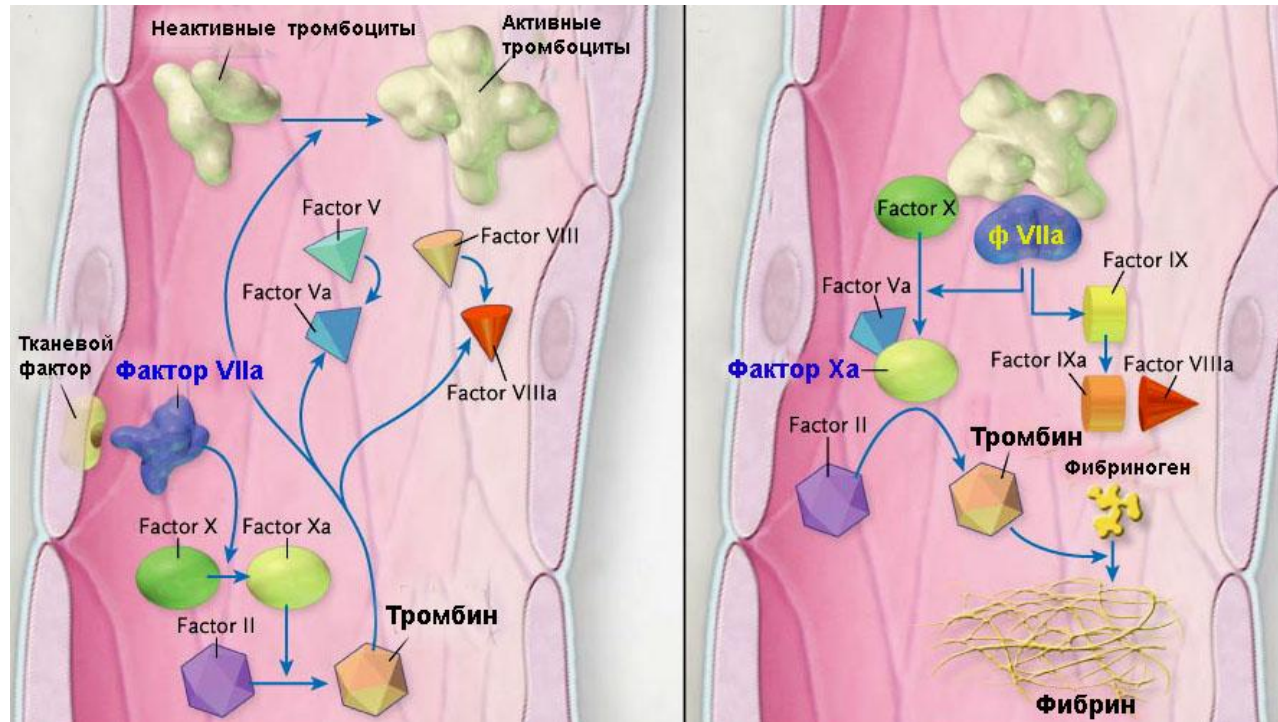
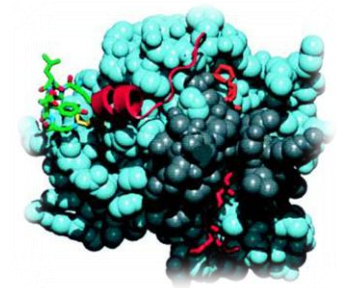
Протромплекс 600

**МНН: Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации
(Протромбиновый комплекс)**



**Каждый флакон содержит не менее 400 МЕ протеина С,
гепарин натрия (макс. 0,5 МЕ/МЕ фактора IX)
и Антитромбин III (0,75 – 1,5 МЕ/мл).**

Механизм действия fVIIa



Взаимодействие с тканевым фактором и активация тромбоцитов

Генерация тромбина на поверхности тромбоцитов



Hedner U. Mechanism of action of factor VIIa in the treatment of coagulopathies. Semin Thromb Hemost. 2006 Apr;32 Suppl 1:77-85

Joshua N. Goldstein, MD, PhD, FACEP, FAHA

Associate Professor, Harvard Medical School

Department of Emergency Medicine

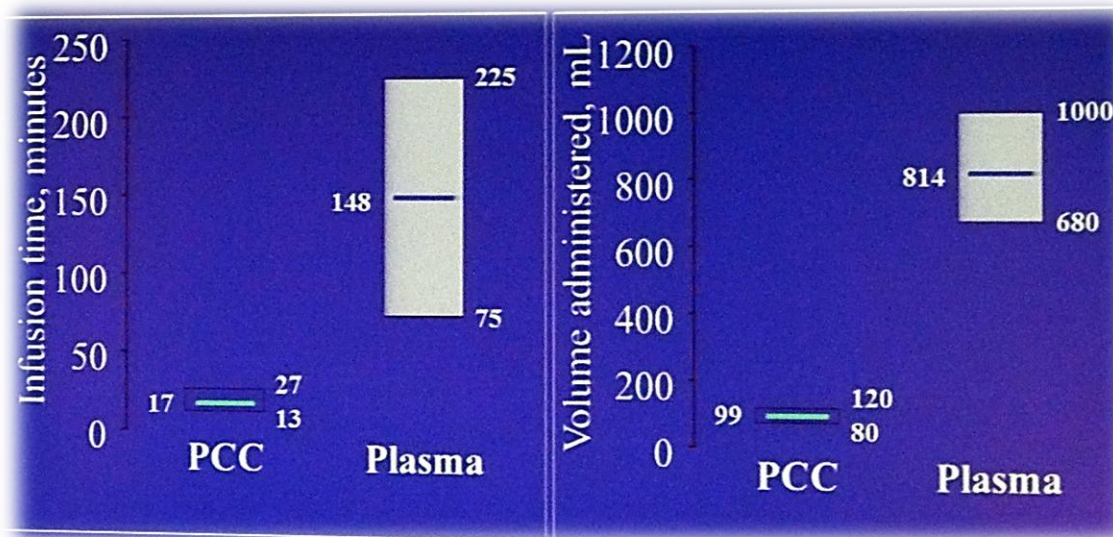
Massachusetts General Hospital

Boston, USA



INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTENSIVE CARE
AND EMERGENCY MEDICINE

March 19 - 22, 2013
BELGIUM - Brussels - Meeting Center (SQUARE)



Время и объем!

При сравнении с плазмой – выигрыш до 1 часа!

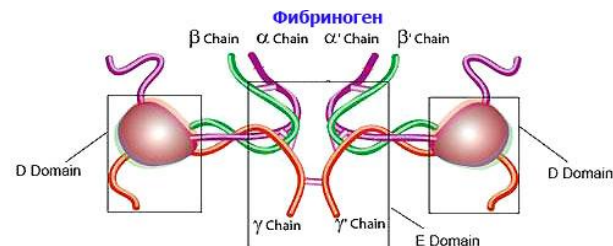
Безопасный уровень фибриногена

Minimal Fibrinogen Levels in Different International Guidelines

Study	Year	Fibrinogen Level (g/l)	Source
ASA ¹	2006	> 0.8–1	American Guideline
O'Shaughnessy <i>et al.</i> ⁶³	2004	1	British Guideline
American Red Cross	2007	1	American Guideline
Spahn <i>et al.</i> ⁶⁴	2007	1	European Guideline
Bundesärztekammer ⁶⁶	2009	1.5	German Guideline
ÖGARI	2010	1.5–2	Austrian recommendations
Rossaint <i>et al.</i> ⁶⁷	2010	1.5–2	European Guideline

The Red Cross guideline (Practice Guidelines for Blood Transfusion; via <http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>; accessed July 14, 2010 and ÖGARI guideline (Coagulation Management 2010; via <http://www.oegari.at/arbeitsgruppe.asp?id = 116>; accessed July 14, 2010) are on-line publications.

ASA = American Society of Anesthesiologists; ÖGARI = Austrian Society of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Medicine.



Гепарин при ДВС-синдроме



**Гепарин (НМГ) - при тромбопрофилактике и
лечении ВТЭО**

Антифибринолитики

| PERIOPERATIVE HEMATOLOGY: TO BLEED OR NOT TO BLEED |



Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management

Jeannie L. Callum^{1,2} and Sandro Rizoli³

¹Department of Clinical Pathology, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON; ²Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, ON; and ³Department of Surgery and Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON

- **ВОЗ : ежегодно в мире насчитывается около 400 000 смертей в результате кровотечения при травме.**
- **Если пациенты получали ТХА в течение первого часа после травмы это позволило бы предотвратить примерно 128 000 ([UR] \approx 72 000 до 172 000) смертей.**
- **Если пациенты получали ТХА в течение трех часов после травмы, то примерно 112 000 (68 000 до 148 000 UR \approx) смертей может быть предотвращено.**

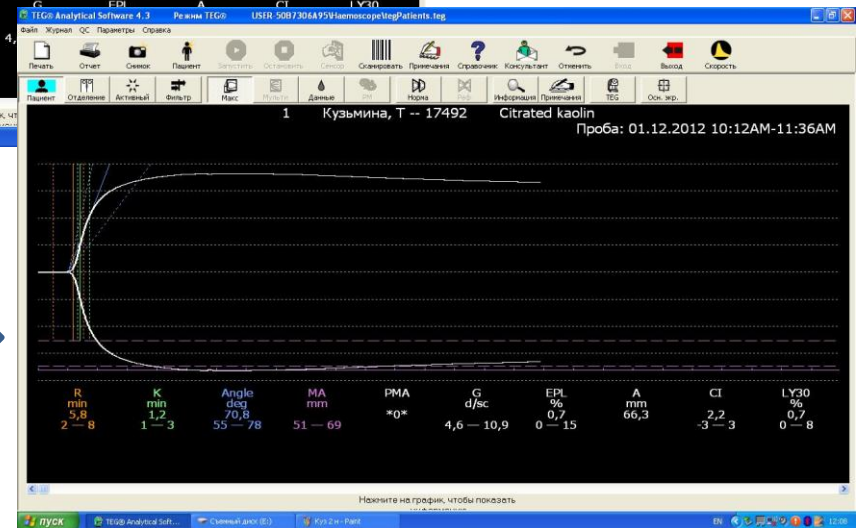
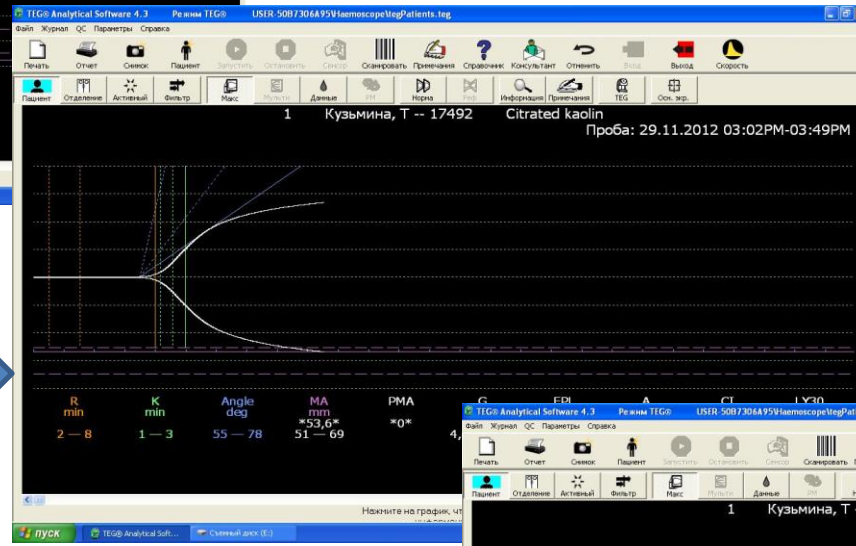
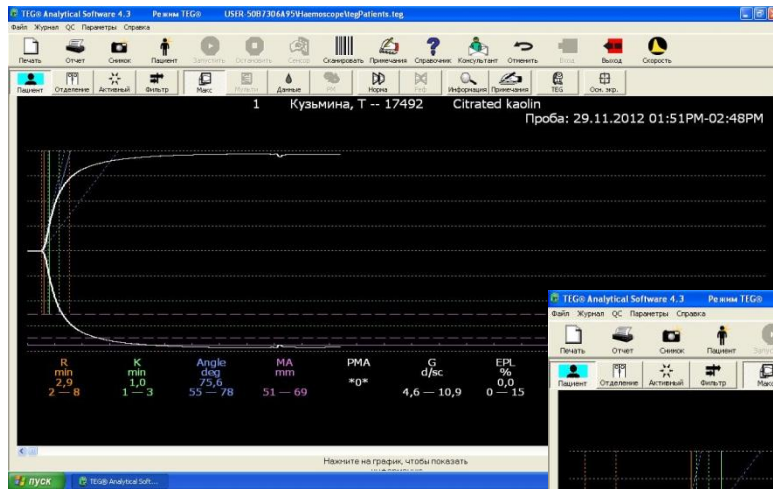
Ker K, Kiriya J, Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med.* 2012 Mar 1;12:3.

Контроль состояния системы гемостаза

Перед началом операции

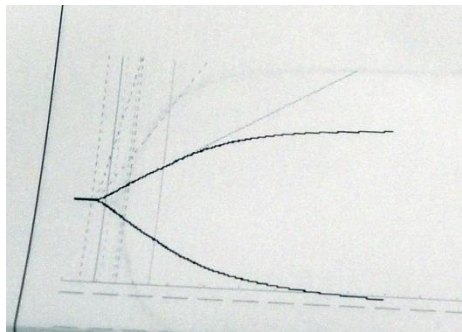
Кровопотеря
2500 мл,
гипокоагуляция

Введение КПК
(без использования СЗП)

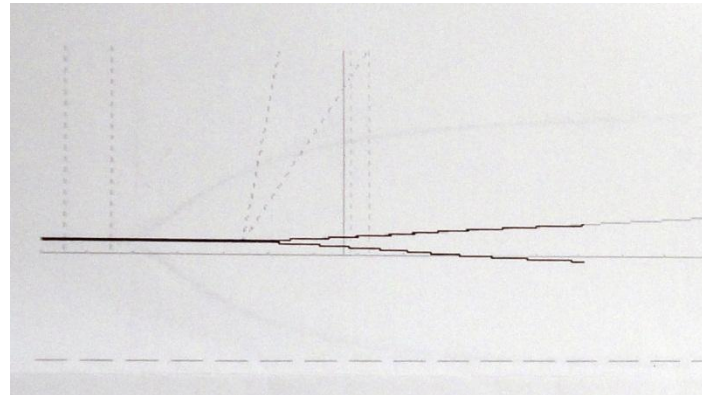


Отслойка плаценты

Исходное



Кровопотеря 2500 мл и коагулопатия



WBC	16.73 *	[10 ⁹ /L]
RBC	2.17 -	[10 ¹² /L]
HGB	58 -	[g/L]
HCT	17.6 -	[%]
MCV	81.1	[fL]
MCH	26.7	[pg]
MCHC	330	[g/L]
PLT	43 *	[10 ⁹ /L]

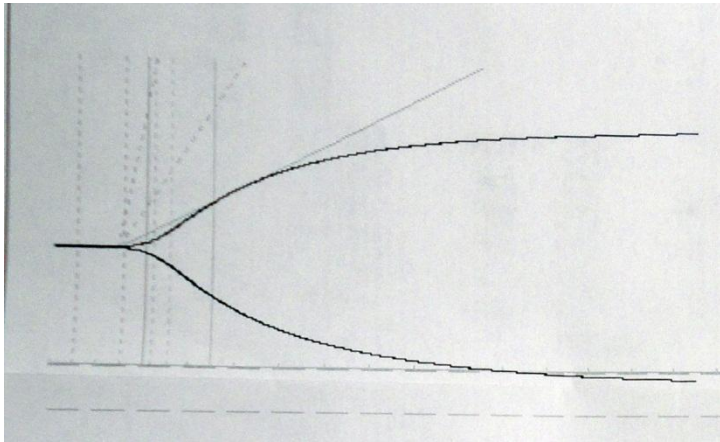
PLT-0.34

Название теста	результат	нормы	Ед. измерения
ПТ (протромбин по Квику)	73,4	70 - 130	%
ПТВ (протромбиновое время)	14,3	11,0	сек
МНО	1,27	0.9 - 1.2	ед
АПТВ	38,2	28-40	сек
Фибриноген	сл. не обр	1,8 - 3,5	г/л
Антитромбин III		83 - 128	%
Тромбиновое время	41,5	14-21	сек
Д-димер		до 0,5	мкг/мл

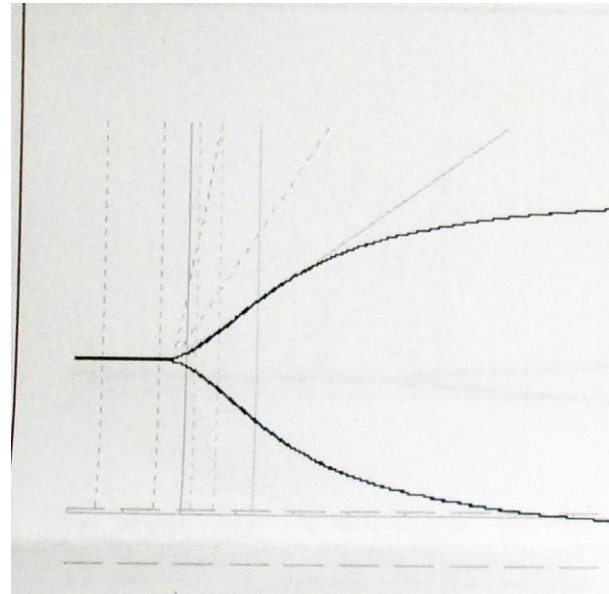
Дата 25.05.13 Подпись

Отслойка плаценты

КПК + криопреципитат



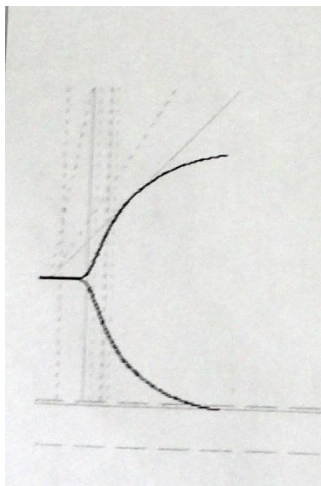
1-е сутки



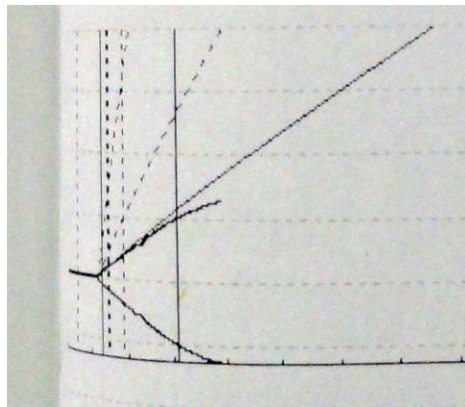
Необходим альбумин

Кровопотеря 4000 мл

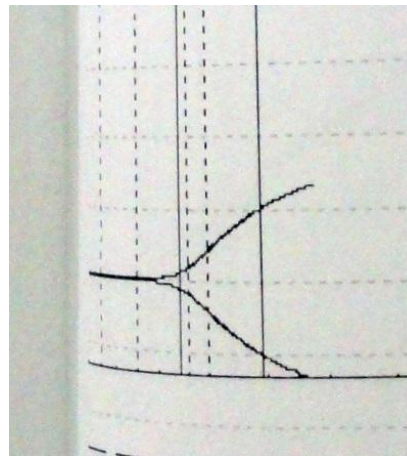
Исходное



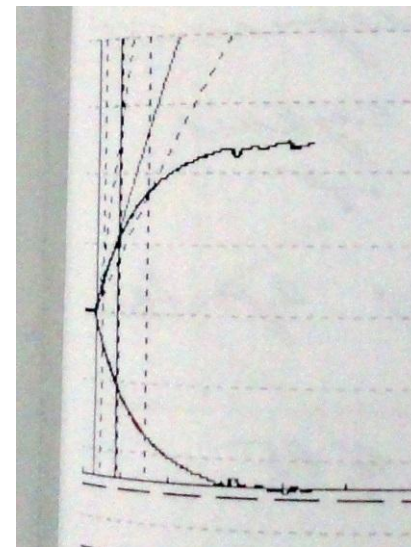
КПК



Криопреципитат



СЗП



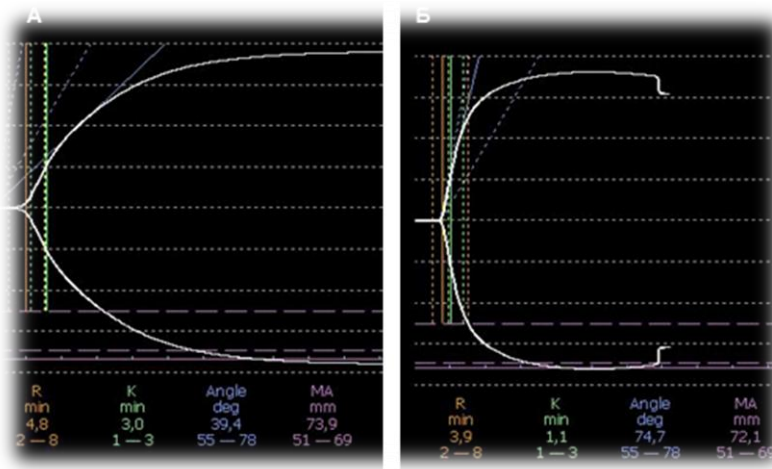
Необходим альбумин, кальций и кортикостероиды

Характеристика кристаллоидов

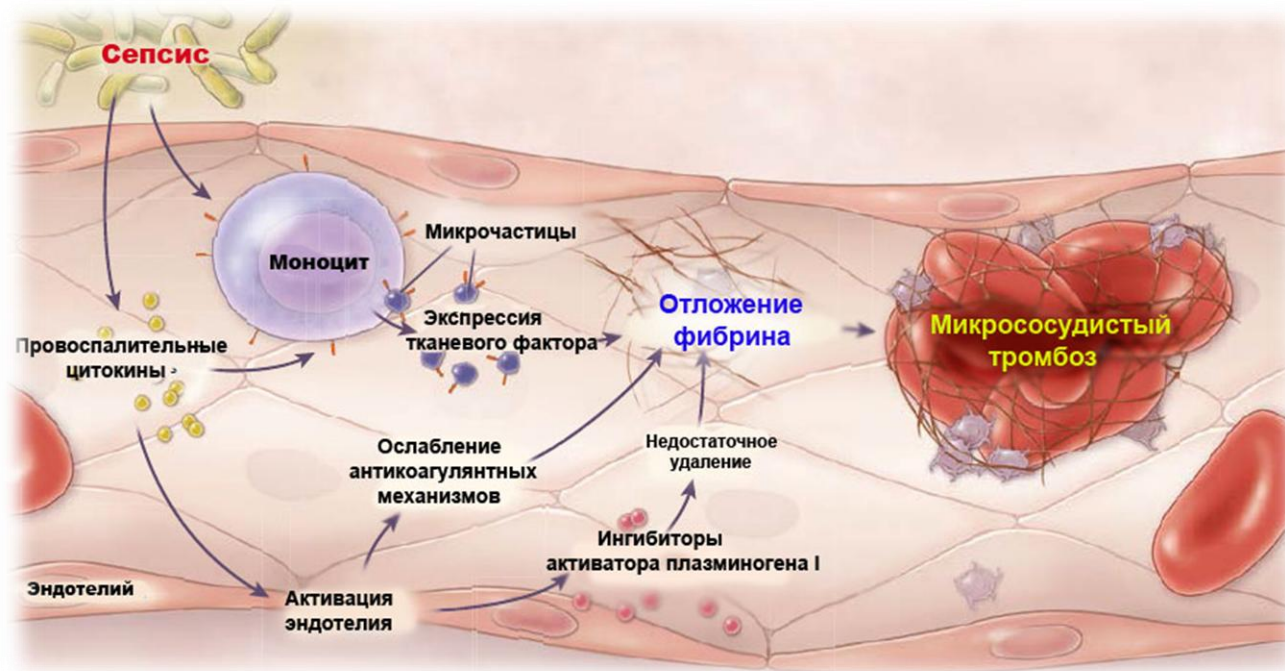
Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмоля- льность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl		
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рингер	147	4	6		155	-	309
Рингер лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер ацетат	131	4	2	1	111	Ацетат – 30	280
Дарроу	102	36	-	-	139	-	278
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	Малат 5,0, ацетат 24	304

Пример эффективности коагила.

12.11.2013 Кесарево сечение 38 нед. ОАА. Рубец на матке. Кровопотеря 600 мл. Исследование ТЭГ-через 2 часа после операции на фоне обильных жидких кровянистых выделений из половых путей объемом 300 мл. Гипотонии матки не выявлено. А - до введения коагила 7 2,4 мг-3-х доз, Б - исследование ТЭГ-после введения коагил 7. Клиническая картина: после введения коагила обильных жидких кровянистых выделений из половых путей нет. Общая кровопотеря 900 мл.



Очень важно еще при отсутствии выраженной коагулопатии!



Снижение активности фибринолиза
Снижение уровня протеина С,
антитромбина III, протеина S



Микротромбоз!

Борьба идет более 30 лет!

Andersen MG, Hvas CL, Tønnesen E, Hvas AM. Thromboelastometry as a supplementary tool for evaluation of hemostasis in severe sepsis and septic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 2014 May;58(5):525-33.

Только у 22% СЗП переливалась в связи с кровотечением!!!



Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2013 Jul;39(5):559-66.

Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. Semin Thromb Hemost. 2013 Jun;39(4):392-9.

... физическое улавливание бактерий на фибрин в месте инфекции может ограничить их возможности по распространению в близлежащих тканях, органов и кровообращения. При этих обстоятельствах нарушение фибринолиза имеет защитную роль в защите хозяина...

Интенсивная терапия ДВС-синдрома при сепсисе

1. Пациенты с тяжелым сепсисом и высоким риском смерти, полиорганной недостаточностью, имеющие оценку APACHE II ≥ 25 могут получать rhAPC при отсутствии противопоказаний (уровень 2B) (2008). **Производитель забрал дротрекогин с рынка в октябре 2011 г.**
2. В протоколе SSC 2012 г. – применение rhAPC не рекомендуется
3. Новое: концентрат протеина С (Pediatric Intensive Care C protein HEmostasis PICCHE Study, 2011)
4. Рассматривается применение антитромбина III, TFPI, рекомбинантного тромбомодулина

Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Int. Lab Hematol. 2014 Jun;36(3):228-36.
Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, Nagaoka I. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. Pol Arch Med Wewn. 2014 Apr 15. pii: AOP_14_029.

Пробуют разное...

Низкие дозы гепарина...

Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, Sun T, Lv CJ. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2014 Mar;7(3):604-608.

Антитромбин III...

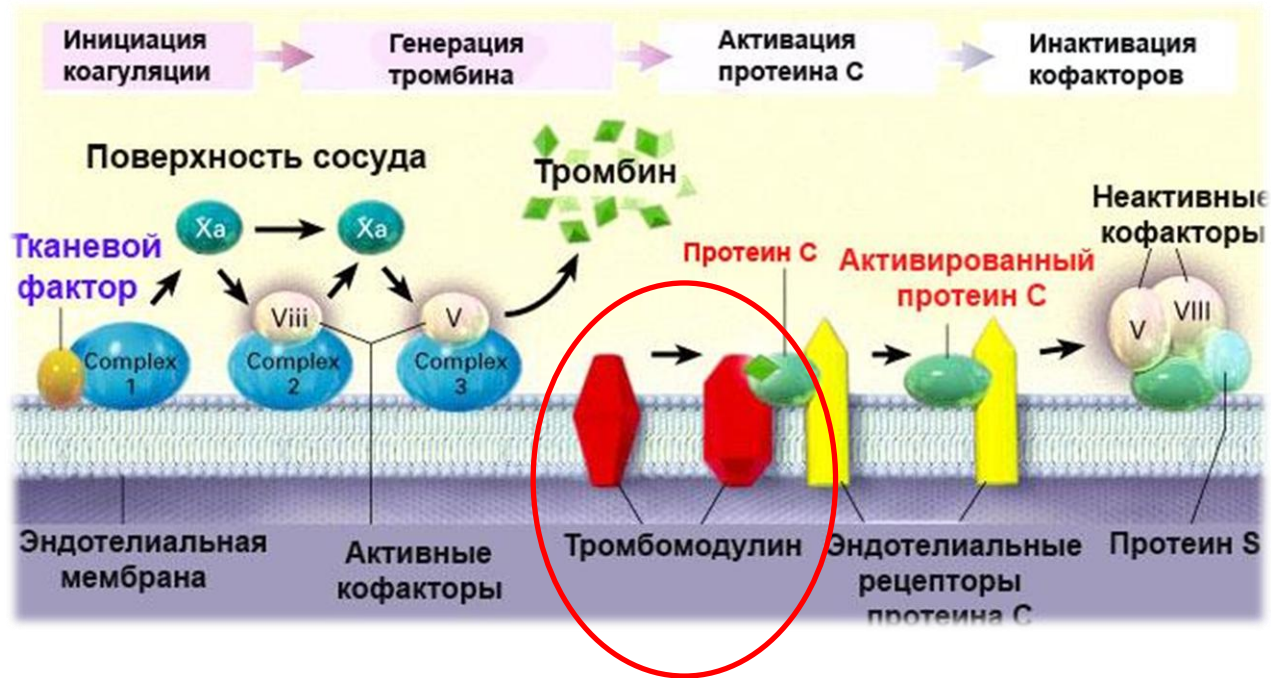
Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, Kushimoto S, Tanjoh K, Mayumi T, Ikeda T, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ogura H, Koseki K, Sakamoto Y, Takayama Y, Shirai K, Takasu O, Inoue Y, Mashiko K, Tsubota T, Endo S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT). A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013 Dec 16;17(6):R297.

Дезагреганты...

Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. *Thromb Res*. 2014 Feb;133(2):131-8.

Тромболитики???

Тромбомодулин (CD141 или BDCA-3) — это интегральный мембранный белок, рецептор тромбина, находящийся на клетках эндотелия кровеносных сосудов и участвующий в системе антикоагуляции. Он активно ограничивает и регулирует свёртывание крови.





Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachl J, Aikawa N, Hoste E, Levy H, Hirman J, Levi M, Daga M, Kutsogiannis DJ, Crowther M, Bernard GR, Devriendt J, Puigserver JV, Blanzaco DU, Esmon CT, Parrillo JE, Guzzi L, Henderson SJ, Pothirat C, Mehta P, Fareed J, Talwar D, Tsuruta K, Gorelick KJ, Osawa Y, Kaul I. 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 Sep;41(9):2069-79.

ART-123 (0,06 мг/кг/сут) в течение 6 дней: 28-суточная летальность составила 17,8% в группе ART-123 и 21,6% в группе плацебо

- Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, Nagaoka I. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Pol Arch Med Wewn.* 2014 Apr 15. pii: AOP_14_029
- Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, Tsuji H, Kitajima I, Matsushita T, Eguchi Y, Kitamura N, Honda G, Sakata Y. Postmarketing Surveillance of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin (Thrombomodulin α) in Pediatric Patients With Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Feb 20.
- Fink MP. Recombinant soluble thrombomodulin as an adjunctive treatment for sepsis and disseminated intravascular coagulation: relatively safe and possibly effective. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2221-3.
- Kato T, Sakai T, Kato M, Hagihara M, Hasegawa T, Matsuura K, Nakagawa T. Recombinant human soluble thrombomodulin administration improves sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and mortality: a retrospective cohort study. *Thromb J.* 2013 Feb 18;11(1):3.
- Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):644-52. doi: 10.1007/s00134-013-2822-2. Epub 2013 Jan 30.

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС
Микроангиопат. гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От ± до +++	- ±
Тромбоцитопения						+
Коагулопатии						±
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+
Время развития	III трим.	III трим.	После родов	II трим.	любое	любое

Это микротромбоз!

ГУС - гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
 СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ОЖАП – острая жировая дистрофия печени.



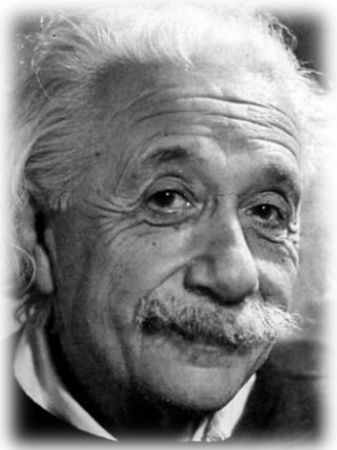
Выбери свой путь

- ✓ Адекватного и своевременного лабораторного контроля гемостаза нет
- ✓ Компоненты крови используются при любой кровопотере
- ✓ Компоненты крови используются профилактически – «на всякий случай...»
- ✓ Нет понимания сути ДВС-синдрома и СЗП вводится без кровотечения (при сепсисе, ОРДС)
- ✓ СЗП используется для увеличения концентрации общего белка
- ✓ Большая частота TRALI и продленной ИВЛ
- ✓ Высокая вероятность гемострансфузионных осложнений



Выбери свой путь

- ✓ **Лабораторный контроль гемостаза – пробирочные тесты**
- ✓ **Компоненты крови используются при массивной кровопотере**
- ✓ **Компоненты крови используются профилактически – «на всякий случай...»**
- ✓ **Факторы и концентраты факторов свертывания не используются**
- ✓ **Большая частота TRALI и продленной ИВЛ**



Выбери свой путь

- ✓ Лабораторный контроль гемостаза – пробирочные тесты + ТЭГ
- ✓ СЗП используется только при массивной кровопотере и коагулопатии
- ✓ Компоненты крови используются строго под контролем клиники и лаборатории и только в момент развития коагулопатии
- ✓ Активно используются факторы и концентраты факторов свертывания
- ✓ Современное понимание ДВС-синдрома как микротромбоза
- ✓ Низкая частота TRALI и продленной ИВЛ

Желаем удачно проскочить!



Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023

