

Diseminovaná intravaskulární koagulace DIC

- Získaný syndrom komplexní poruchy krevního srážení provázející vždy druhotně jiné základní onemocnění či jiný patologický stav
- Získaný syndrom nitrocévní aktivace krevního srážení, které z nejrůznějších příčin ztratilo lokalizační charakter, vede k poškození mikrocirkulace a k orgánové dysfunkci.

DIC

- je charakterizován **systemovou aktivací koagulace**, která má za následek generaci a depozita **fibrinu**
- toto vede k tvorbě **mikrovaskulárních trombů** v nejrůznějších orgánech
- mikrotromby způsobují **multiorgánového selhání**

DIC

- **spotřeba koagul. faktorů** s jejich následným vyčerpáním koagulačních proteinů a trombocytů v důsledku přetrvávající aktivace koagulačního systému vede k těžkým **krvácivým projevům**
- **porucha fibrinolytického systému** podporuje
 - intravaskulární formaci trombů
 - ale při hyperfibrinogenolýzy vede k profuznímu krvácení

Diseminovaná intravaskulární koagulace

- velmi špatně definovaná patofyziologická jednotka
- s velmi rozmanitým průběhem a intenzitou
- často komplikující těžké choroby, které samy o sobě jsou provázeny velkou morbiditou a mortalitou

DIC

- je syndrom
- je vždy vyvolán současnou přítomností **trombinu** a **plazminu** v systémové cirkulaci
- většina klinických i laboratorních projevů je kombinací mnohočetných účinků trombinu a plazminu provázených spotřebou faktorů
- rozsah krvácení a trombózy závisí na “rovnováze” mezi působením trombinu a plazminu

Trombomodulin a protein C

Trombocyty

FVIII a FV

TROMBIN

FXIII

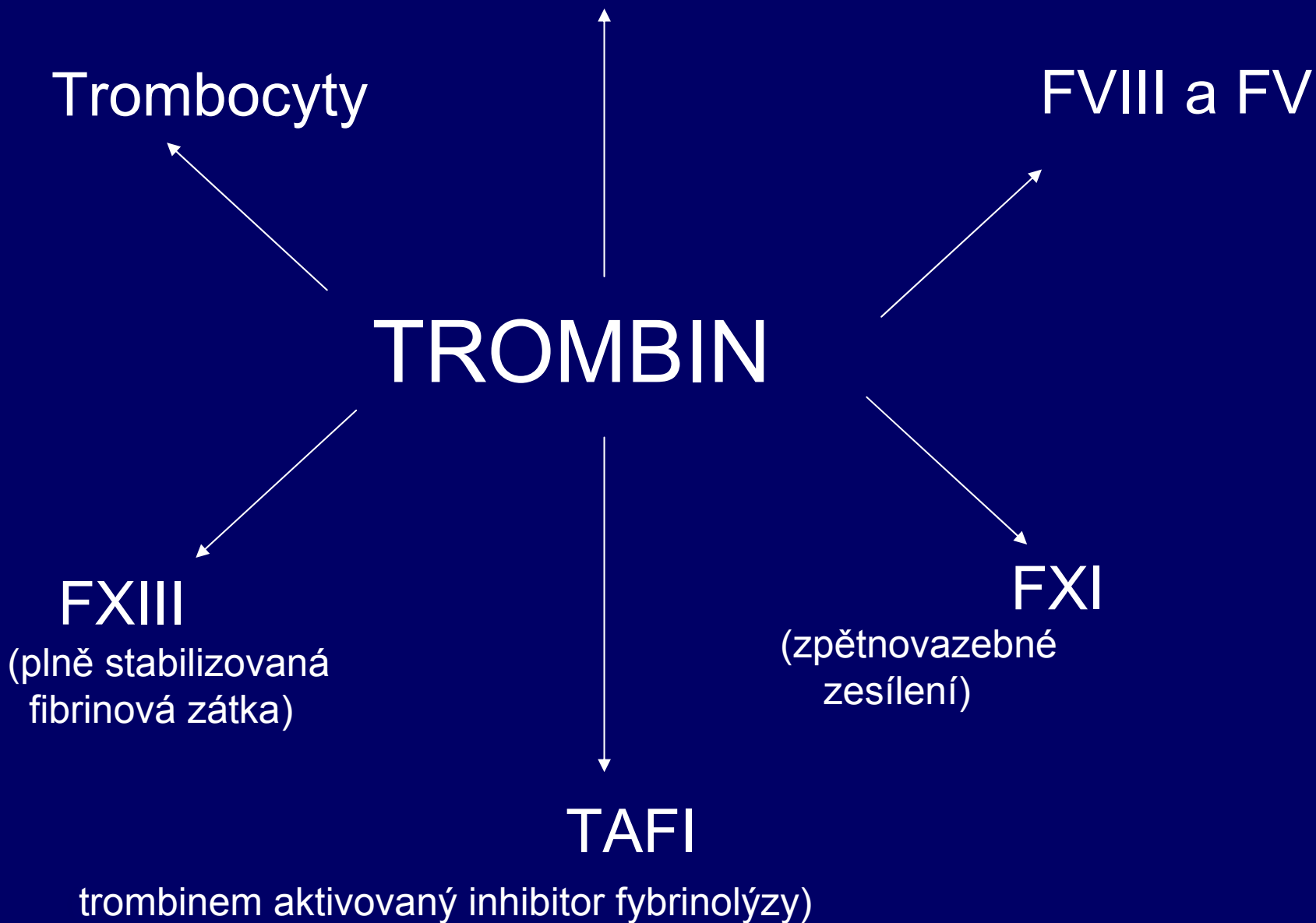
(plně stabilizovaná
fibrinová zátka)

FXI

(zpětnovazebné
zesílení)

TAFI

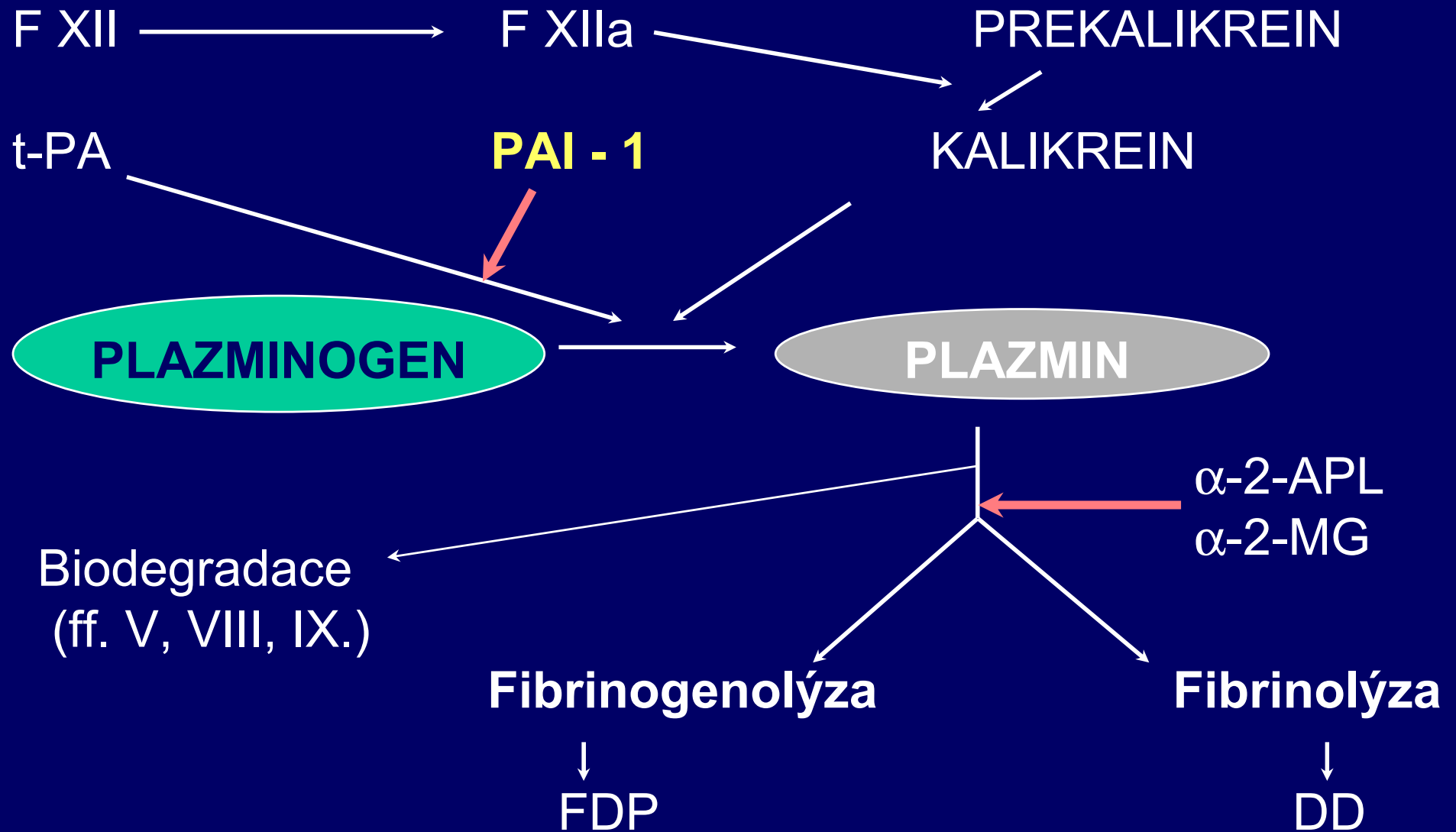
trombinem aktivovaný inhibitor fybrinolýzy)



DIC a trombin

- štěpení fibrinogenu na fibrin (FPA,FPB, FM)
- aktivuje F V, VIII, XI, XIII, protein C
- aktivuje trombocyty
- indukuje chemotaxi a adhezi granulocytů k endotelu
- zvyšuje permeabilitu endotelu pro makromolekuly
- indukuje uvolnění PAF, PGI₂, vWF, IL-1, TF, t-PA, PAI-1 z endotelu
- potlačuje funkci monocyto-makrofágového systému

DIC a fibrinolytický systém



DIC a plazmin

- proteolýza F V, VIII, IX, XI, HMWK
- aktivace destiček
- tvorba fibrinogen degradačních produktů
- tvorba fibrin degradačních produktů
- aktivace C1 a C3 složky komplementu
- proteolýza GPIb a uvolnění glykokalycinu

DIC a inhibitory

- ATIII výrazně snížen
 - konzumpce
 - štěpení elastázou a dalšími enzymy
 - porušená syntéza
- aktivita proteinu C výrazně snížena
 - snížená exprese trombomodulina na endotelu
- snížená aktivita proteinu S
 - zvýšená koncentrace C4bBP
- TFPI - nebývá změněná koncentrace

DIC - etiologie

- uvolnění tkáňového faktoru
- kontakt s cizím povrchem
- porucha mikrocirkulace
- přítomnost endotoxinu
- uvolnění fosfolipidů (parc.tromboplastinů)
- porucha monocyto-makrofágového systému
- infuze aktivních koagul.faktorů, lipidů a j.
- trombinu podobné enzymy

DIC

Potencionální zdroje **tkáňového faktoru**:

- poraněná tkáň
- cirkulující nádorové buňky
- stimulace endotelu a monocytů
- cévní subendotel

Příčiny DIC

- Porodní komplikace – anomálie placenty, septický abortus aj.
- Infekce (sepsy) – bakteriální, virové, riketsie
- Malignity – adenokarcinomy, APL
- Vaskulární patologie – hemangiomy, aneurysmata, vaskulitidy
- Trauma – popáleniny, poranění mozku
- Různé

Klinika DIC

Akutní (dekompenzovaná)

„overt“

- prudký průběh
- bohatá symptomatologie
 - především mikrotromby
- závažný výchozí stav
- problematická odpověď na terapii
- vysoká mortalita

Chronická (kompenzovaná)

„non-overt“

- pozvolný průběh
- asymptomatická
 - převažuje hypokoagulace
- chronické onemocnění
- terapie většinou není nutná
- zhoršuje další projevy

DIC - mikrotrombózy v cílových orgánech

- kůže 70%
- plíce 50%
- ledviny 50%
- hypofýza 50%
- játra 35%
- nadledvinky 30%
- srdce 20%

DIC – klinické projevy

Všeobecné:

- hypotenze
- horečka
- acidóza
- proteinurie
- hypoxie

Specifické:

- petechie, purpura
- hemoragické buly
- podkožní hematomy
- akirální cyanóza
- gangrény
- krvácení z ran, vpichů
- krvácení okolo cévních katetrů

DIC - mortalita

- u akutního typu je velmi vysoká:
 - udávána 54 - 87%
- přímo závisí na:
 - věku
 - počtu klinických projevů
 - závažnosti laboratorního nálezu
 - povaze základního onemocnění

DIC a sepse

endotoxiny a podobné látky vedou k:

- uvolnění cytokinů z monocytů, makrofágů, granulocytů a endoteliálních buněk
- uvolnění $\text{TNF}\alpha$, PAF, IL 1,6,8:
 - IL 1:
 - poškozují endotel
 - $\text{TNF}\alpha$:
 - exprese TF na monocytech
 - PAF, IL 1 a TNF :
 - a vedou k tvorbě TXA_2 , PGE_2 a PGI_2

Fibrinolytický systém a sepse

- experimentální podání $\text{TNF}\alpha$
 - zpočátku vzestup t-PA a u-PA s následným zvýšením PAP
 - po hodině pokles PA a současně vzestup PAI-1
 - za 3-4 hodiny fibrinolytická aktivita zcela mizí
- toto by vysvětlilo nedostatečné odstraňování depozit fibrinu při sepsi

Patogeneze DIC (Levi M. 1999)

vyvolávající příčina
(*sepsis, trauma a další*)

CYTOKINY

aktivace koagulace
cestou TF

deprese inhibičních
systémů

inhibice
fibrinolýzy
- PAI-1

formace fibrinu

přetrvávání fibrinu

fibrinová depozita

ORGÁNOVÉ SELHÁNÍ

DIC - laboratorní diagnostika

Screeningové testy:

- protrombinový čas (PT)
- aktiv.parc. tromboplastinový čas (aPTT)
- fibrinogen (Fbg)
- počet krevních destiček (trombocyty)
- (trombinový čas - TT)

Laboratorní diagnostika

Specifické testy:

Testy prokoagulační aktivity

- ***EGT, F1+2, FPA, FM, TAT, DD***

Testy fibrinolytické aktivity

- ***DD, FDP, plazmin, PAP***

Testy konzumpce inhibitorů

- ***ATIII, α -2-antiplazmin, PC, PS, TAT, PAP***

Testy orgánového poškození

- ***kreatinin, JT, pH, pAO₂, LD***

AOKIHO schéma, 1988

Etiologie (závažný stav) ano 1 ne 0

Klinické příznaky

krvácení ano 1 ne 0

orgánové postižení ano 1 ne 0

Laboratorní testy

protrombinový čas nad 20s:2, 16-20s:1, do 16s: 0

fibrinogen (g/l) pod 1,0 :2, 1,0-1,4:1, nad 1,4: 0

FDP (μg/l) nad 40 :2, 20-40: 1, pod 10: 0

trombocyty(10⁹/l) pod 50:3, pod 80: 2, pod120: 1, n: 0

Diagnóza DIC (bez leukémie) 7b.DIC, 6b.susp., 5b.konf.-

Konfirmační testy

- vzestup FDP a DD
- pokles ATIII
- pokles trombocytů a fibrinogenu
- zlepšení po heparinu
- pokles plazminogenu
- vzestup schistocytů
- parakoagulační testy (orgánové selhání)
 - vzestup kreatininu, JT
 - pokles pH, pAO₂


Koagulační testy u DIC

	sensitivita	specificita	predikce
PLT < 150	73	48	66%
FBG < 1.35	22	87	64%
FDP > 10	100	56	70%
DD > 0.5	85	97	96%

Léčba DIC

- identifikace a léčba základní choroby
- substituce:
 - koagulačních faktorů
 - trombocytů
 - inhibitorů koagulace
- heparin (LMWH)
- ostatní

Algoritmus léčby DIC

1. **FFP** při cca 1.5 APTT - 15 - 40 ml/kg těl. hmot. a 24 h.
2. **Destičky** - při hodnotách $< 20 \times 10^9/l$ nebo vyšších a krvácivých projevech či tendenci k dalšímu poklesu.
3. **Fibrinogen** při poklesu < 0.8 g/l max. do 2 g
4. **AT** při hodnotách $< 65\%$: 500 - 2000 j. za 24 hod. ve 4 - 24 hod. intervalech ( dle výpočtu)
5. **Heparin** (UF či LMWH) při zn. hyperkoagulace (EGT+) v dávce profylaktické (= cca 10 - 15 tis. j./24 hod.)
6. **Antifibrinolytika** - pouze při excesivní fybrinolýze;

„DIC-like syndrom“

- MAHA
 - TTP
 - HUS
 - HELLP
- HIT/T
- APS (především v katastrofické formě)
- Kavernózní hemangiom
- Syndrom dechové tísně (ARDS)