

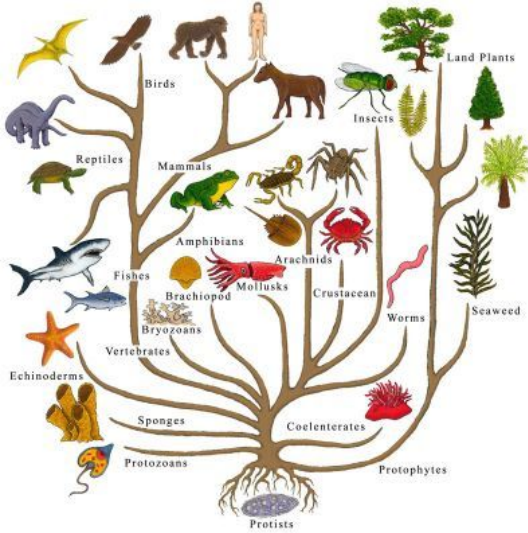


**НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе**  
лидер экстренной медицинской помощи

# Септическая коагулопатия

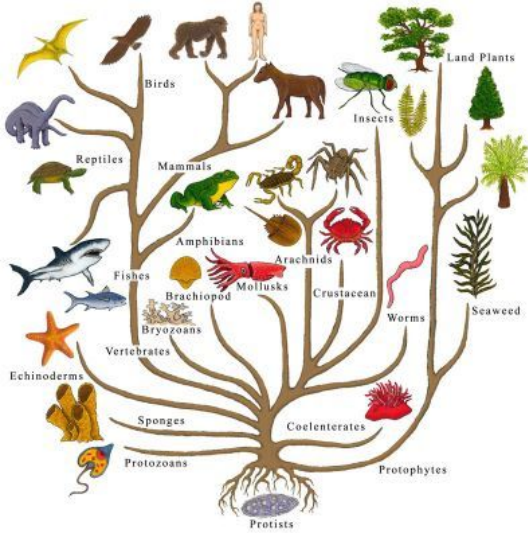
Краснодар 2018

Тяжелый сепсис и септический шок всегда сопровождаются клинически-значимыми нарушениями системы гемостаза. Нарушения в системе гемостаза являются важным звеном в патогенезе развития органной недостаточности при тяжелом сепсисе и септическом шоке.



# Эволюционные предпосылки:

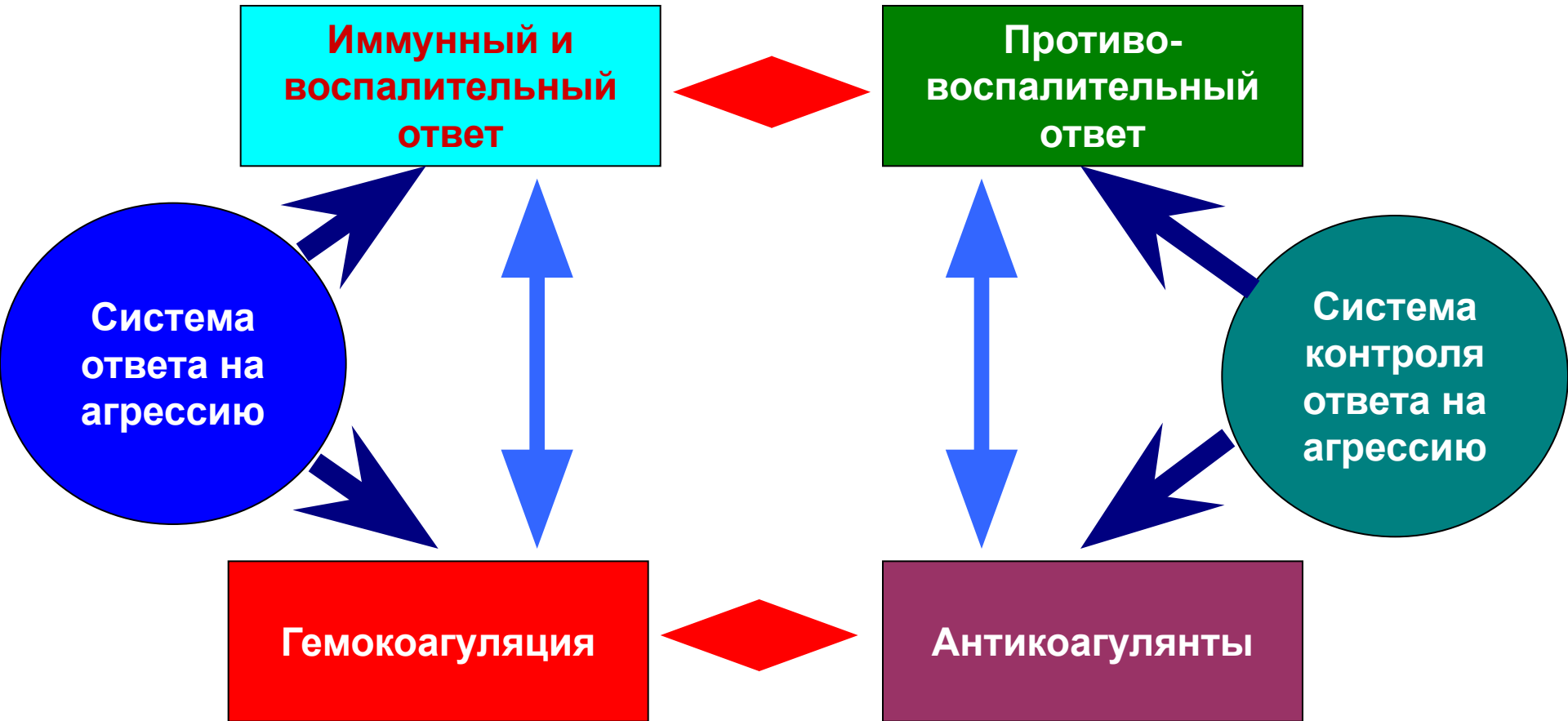
- Основные угрозы для многоклеточных организмов: травма и инфекция
- Основная задача многоклеточного организма – сохранение своей внутренней среды
- Основной механизм сохранения внутренней среды – локализация зоны повреждения, отторжение всего инородного (санация очага) и репарация



# Эволюционные предпосылки:

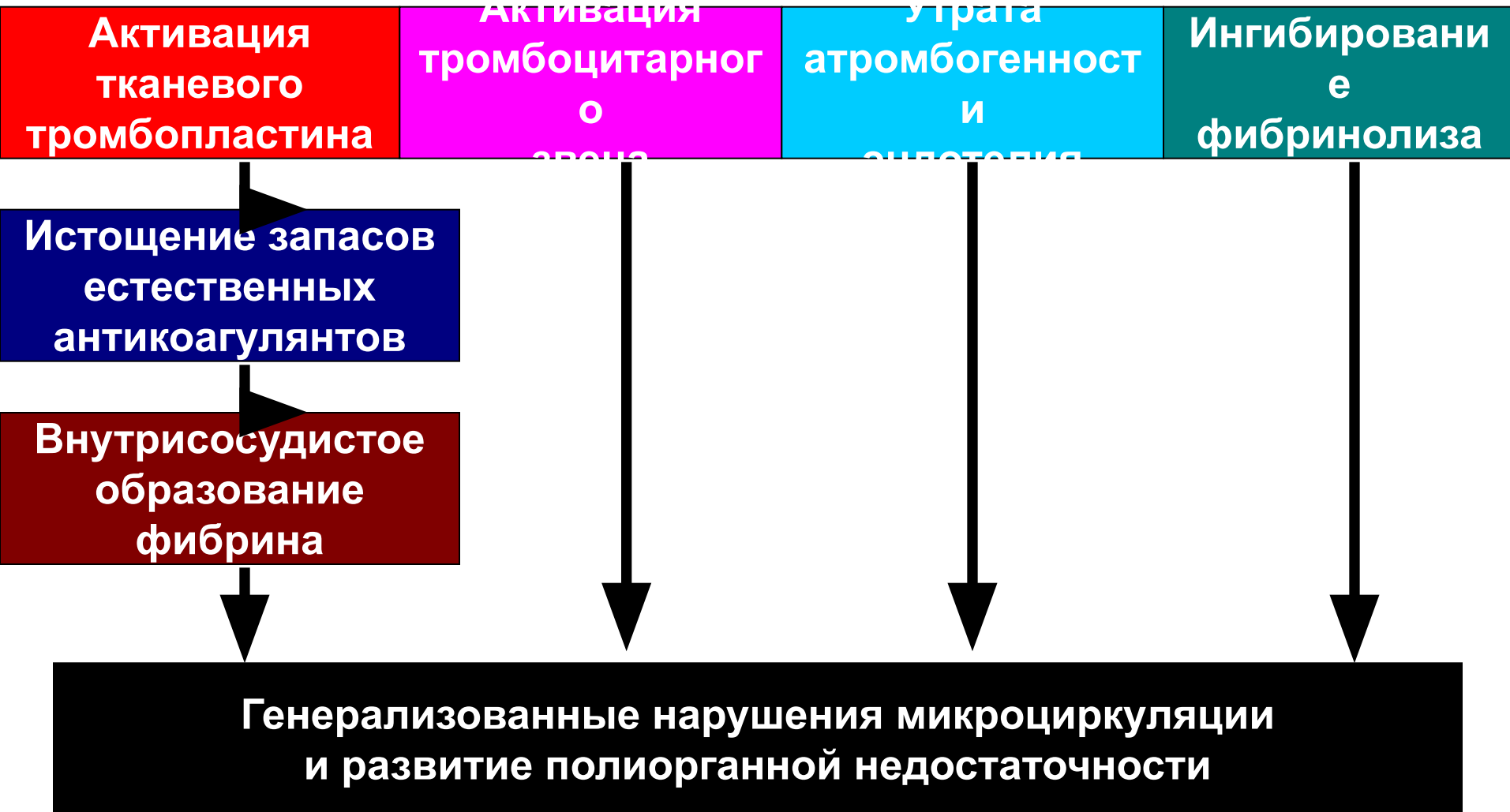
- Ферментные системы, образование геля (полимеризация белков эндолимфы)
- Клеточные системы – адгезия и агрегация (гемолимфоциты)
- Протеолиз

# Эволюция систем защиты внутренней среды организма:

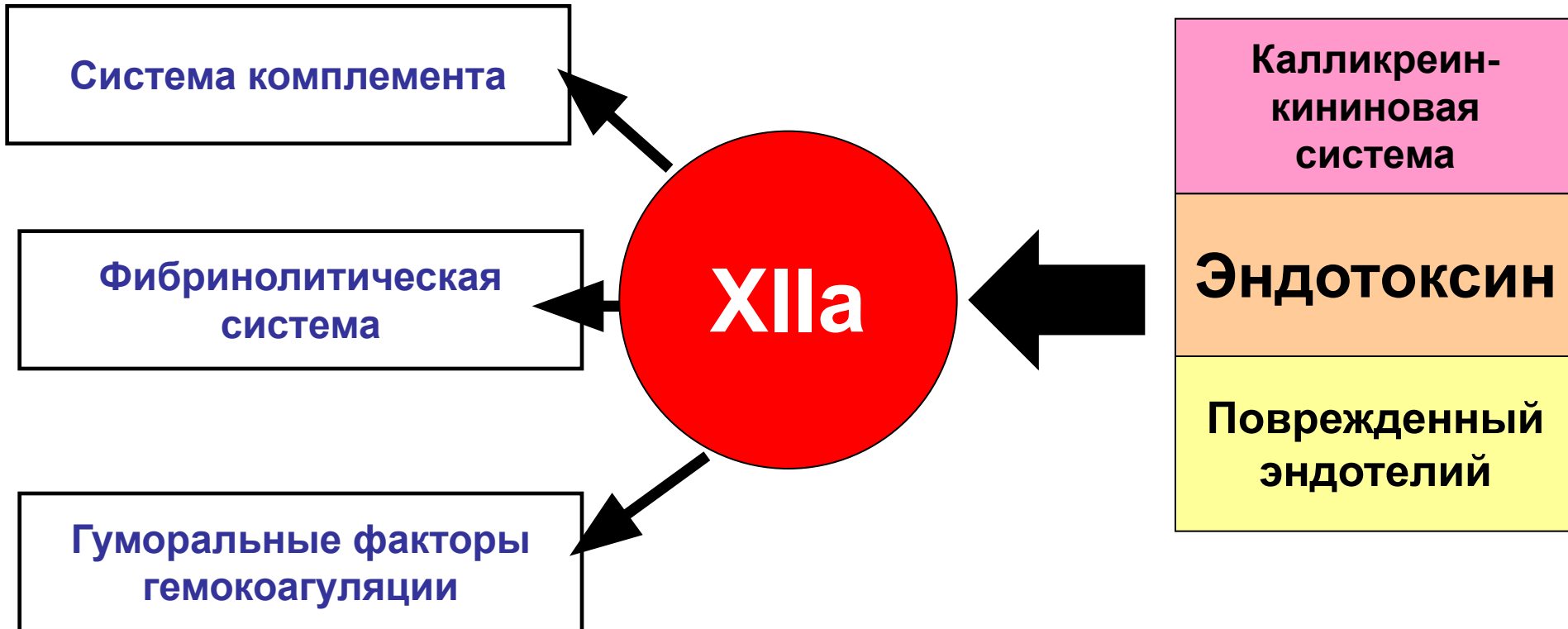


Эволюционно predetermined, что изменение активности провоспалительной и/или противовоспалительной системы не может не сопровождаться изменениями антикоагулянтной и прокоагулянтной систем.

# Патогенез септической коагулопатии (основные звенья)

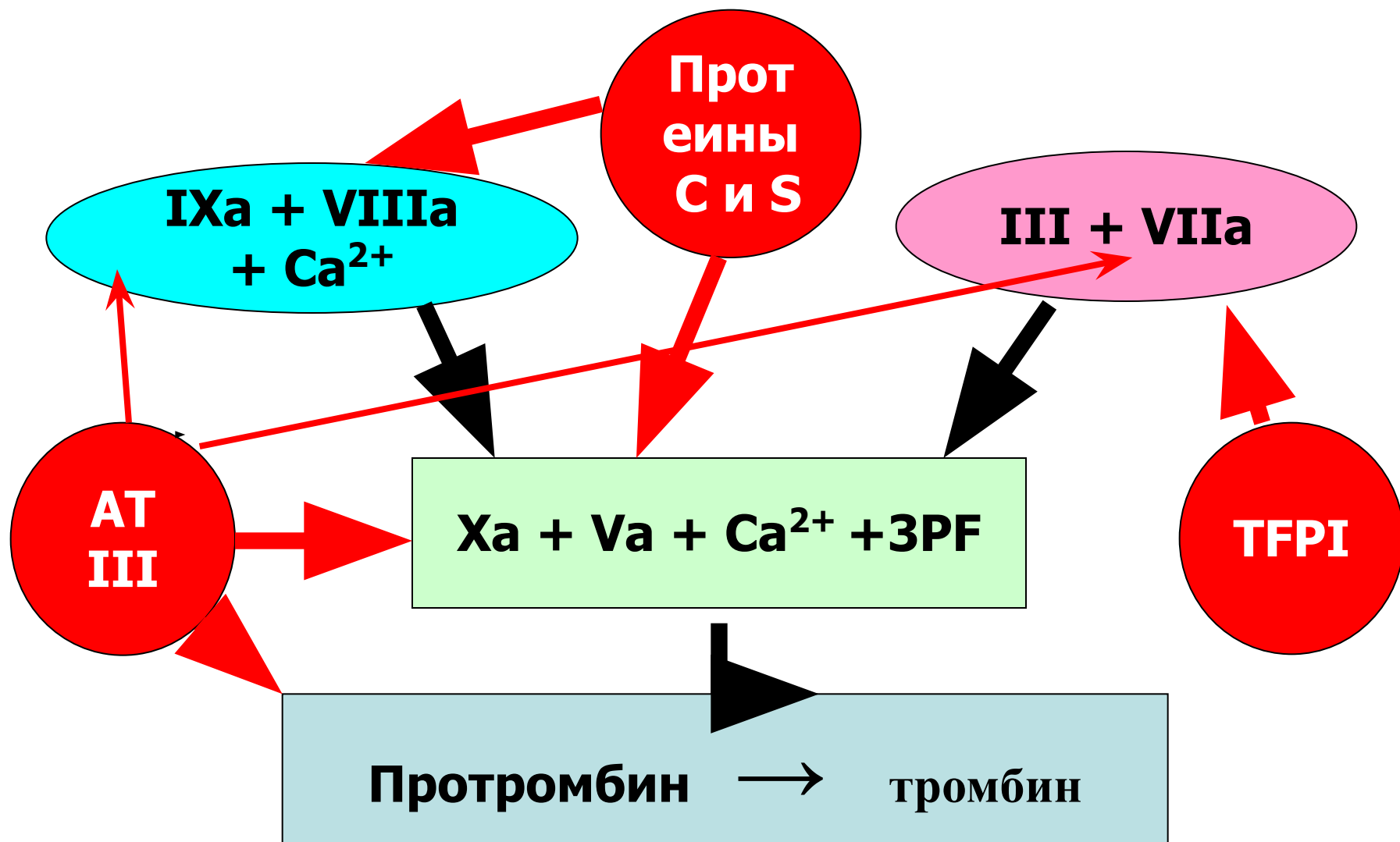


# Связь системной воспалительной реакции с системой гемостаза





# Основные физиологические антикоагулянты:



# «Белки острой фазы воспаления»

## «Активаторы»

- C3 C4 C9
- C1 ингибитор
- Фактор В
- С4в связывающий протеин
- MBL
- **Фибриноген**
- **Плазминоген**
- **t-РА**
- **Урокиназа**
- **Протеин S**
- **Витронектин**
- **РАI-1**
- $\alpha$ -1 антихимотрипсин
- Церулоплазмин
- Гаптоглобулин
- Гемопексин
- Фосфолипаза А2

- Липополисахарид-связывающий протеин
- Антагонист рецептора ИЛ-1
- G-CSF
- С-реактивный белок
- Плазменный амилоидный протеин А
- Фибронектин
- Ферритин
- Ангиотензиноген

## «Ингибиторы»

- Альбумин
- Трансферрин
- Транстиретин
- $\alpha$ -2 HS гликопротеин
- $\alpha$ - фетопротеин
- Тироксин-связывающий белок
- Инсулиноподобный фактор роста-1
- Фактор 12

# Механизмы истощения плазменного антитромбина (АТ III)

- Снижение продукции
- Ускоренное разрушение
- Связывание и потребление
  - Связывание с тромбином
  - Связывание с фактором Стюарта-Прауера
  - Связывание с эндогенными сериновыми протеазами
  - Связывание с бактериальными сериновыми протеазами

# Сериновые протеазы в системе гемостаза:

**Table 24.1** The coagulation factors.

Factor number	Descriptive name	Active form
I	Fibrinogen	Fibrin subunit
II	Prothrombin	Serine protease
III	Tissue factor	Receptor/cofactor*
V	Labile factor	Cofactor
VII	Proconvertin	Serine protease
VIII	Antihaemophilic factor	Cofactor
IX	Christmas factor	Serine protease
X	Stuart–Prower factor	Serine protease
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Serine protease
XII	Hageman (contact) factor	Serine protease
XIII	Fibrin-stabilizing factor Prekallikrein (Fletcher factor) HMWK (Fitzgerald factor)	Transglutaminase Serine protease Cofactor*

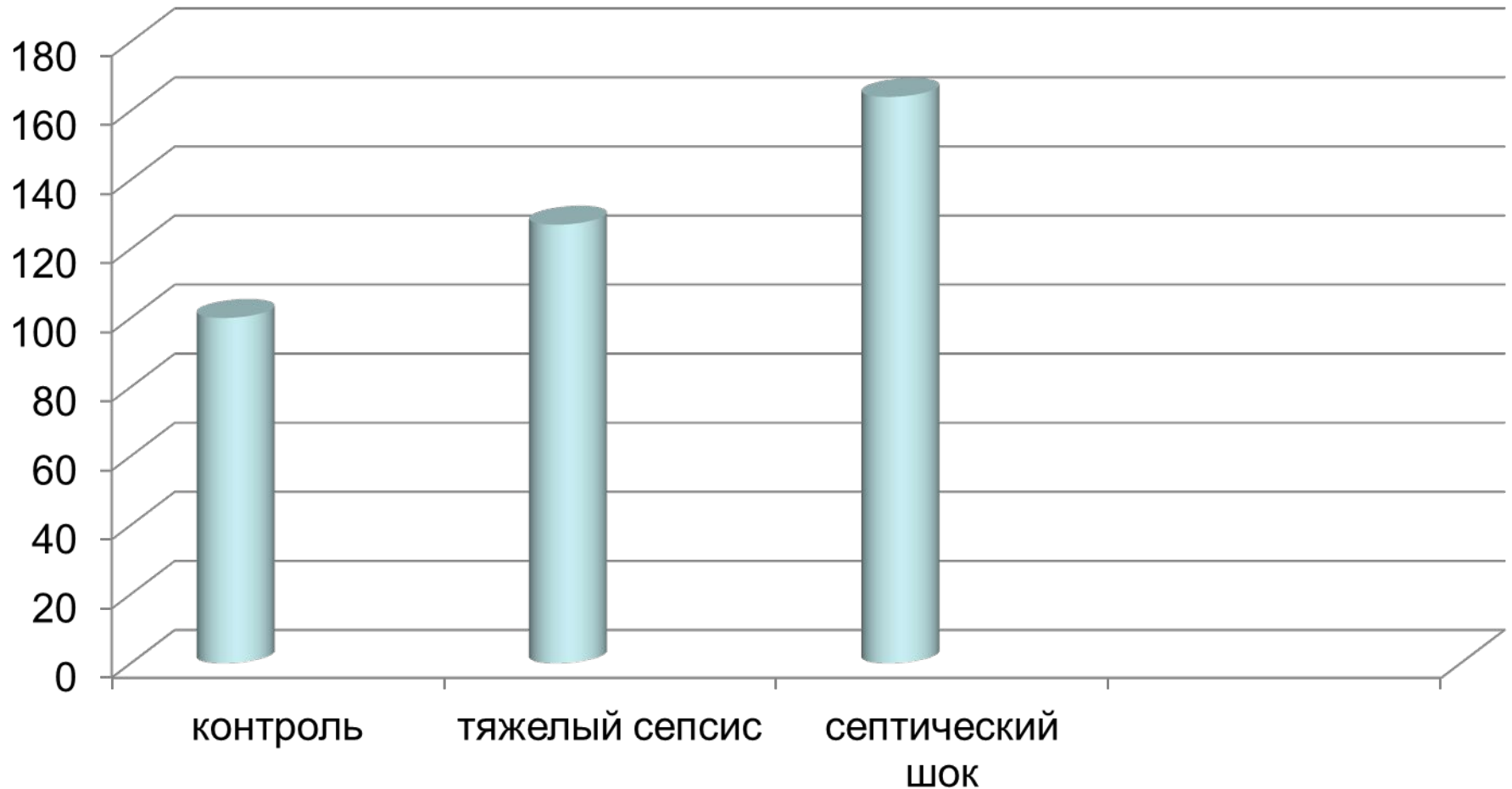
HMWK, high molecular weight kininogen.  
\* Active without proteolytic modification.

From: A.V. Hoffbrand, P.A.H. Moss. Essential Haematology 6<sup>th</sup> ed.

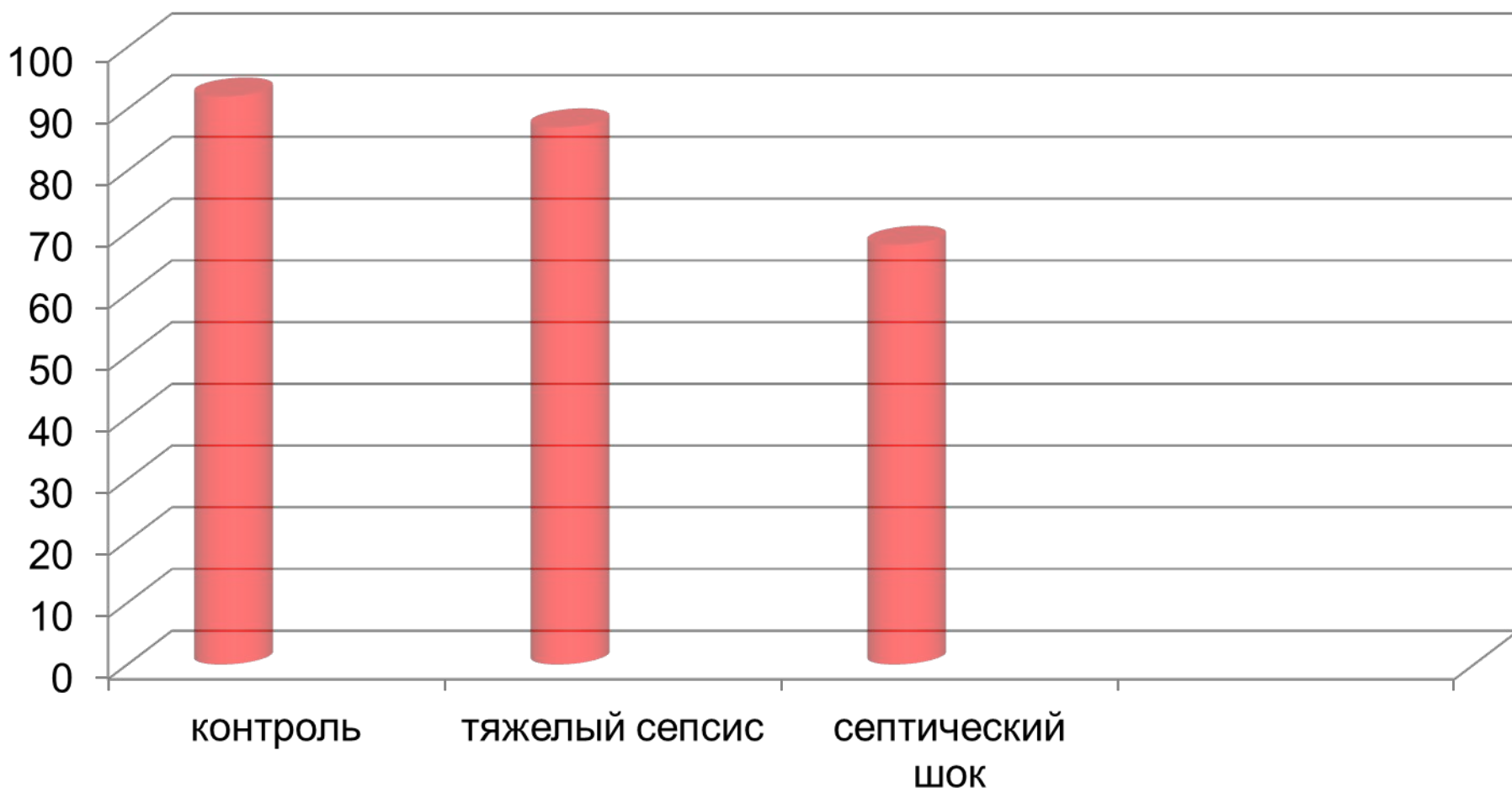
# Сериновые протеазы (примеры):

- Трипсин
- Химотрипсин
- Эластаза
  
- Комплемент: C1r, C1s, MASPs 1-3, C2 and Factor B, Factor D, Factor I.
  
- D-Ala-D-Ala peptidase C (E. Coli)
- Signal peptidase (E. Coli)
- Murein tetrapeptidase LD-carboxypeptidase (pseudomonas aeruginosa)
- Dipeptidase E (E. Coli)

# Общая протеолитическая активность плазмы при тяжелом сепсисе и септическом шоке



# Активность плазменного антитромбина при тяжелом сепсисе и септическом шоке



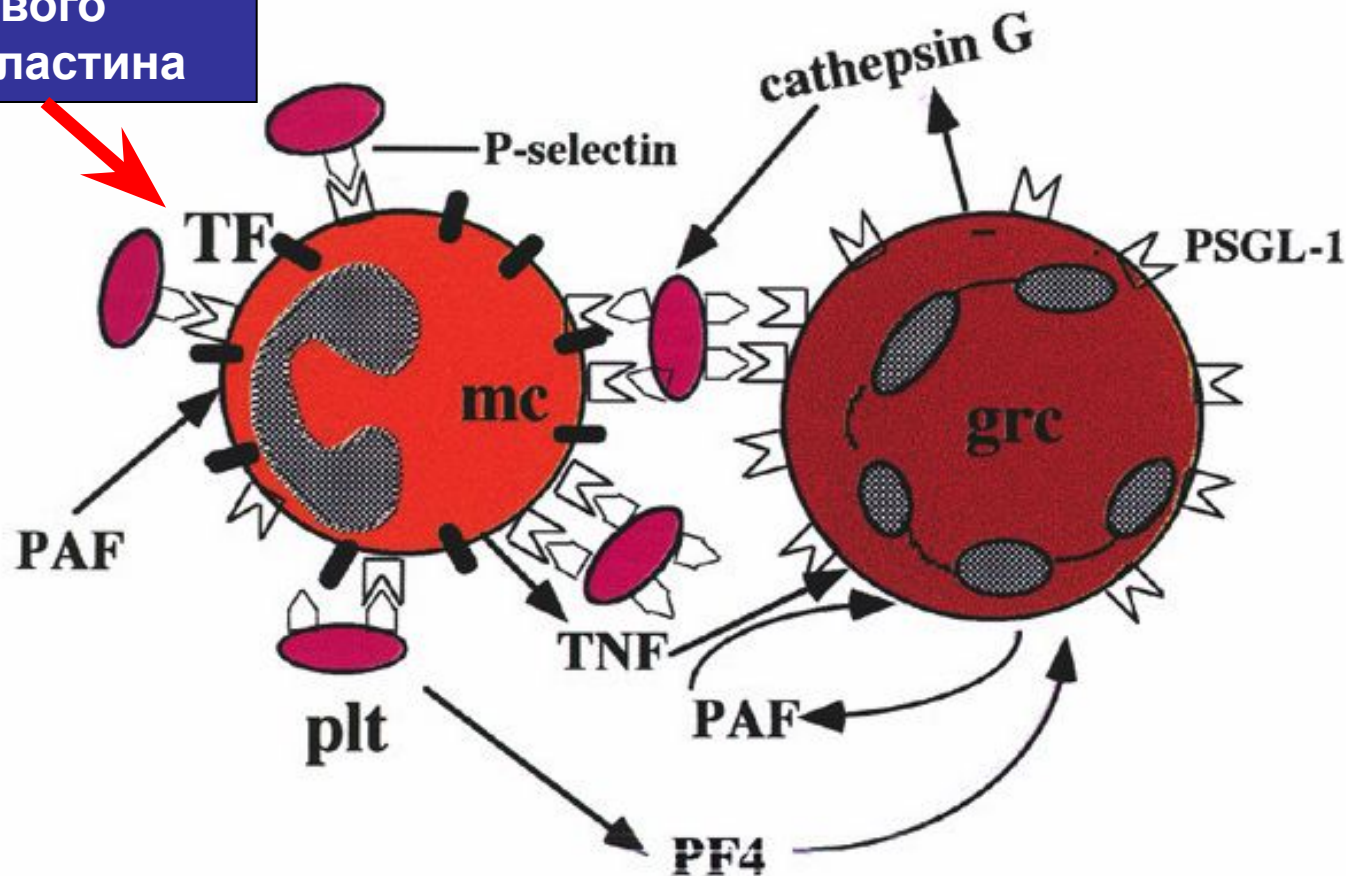
# Активация тромбоцитарного звена:

- Адреналин
- АДФ
- Серотонин
- Коллаген
- Тромбоксан  $A_2$
- Тромбин
- Бактериальный эндотоксин
- PAF



# Взаимодействие моноцитов, гранулоцитов и тромбоцитов:

Экспрессия  
тканевого  
тромбопластина



From: Bjarne Østerud and Erik Bjørklid. Blood-Borne Tissue Factor (Including Microparticles)

# Роль эндотелия в регуляции гемостаза:

Плазменное звено коагуляции

Адгезия и агрегация тромбоцитов

Фибринолиз

Сосудистый тонус

Связывание АТIII

Экспрессия ТМ

Экспрессия рецептора APC

Высвобождение TFPI

Продукция и высвобождение vWF

Расщепление ULvWF

Электростатическое отталкивание гепарин-сульфатов

Снижение активации тромбоцитов NO

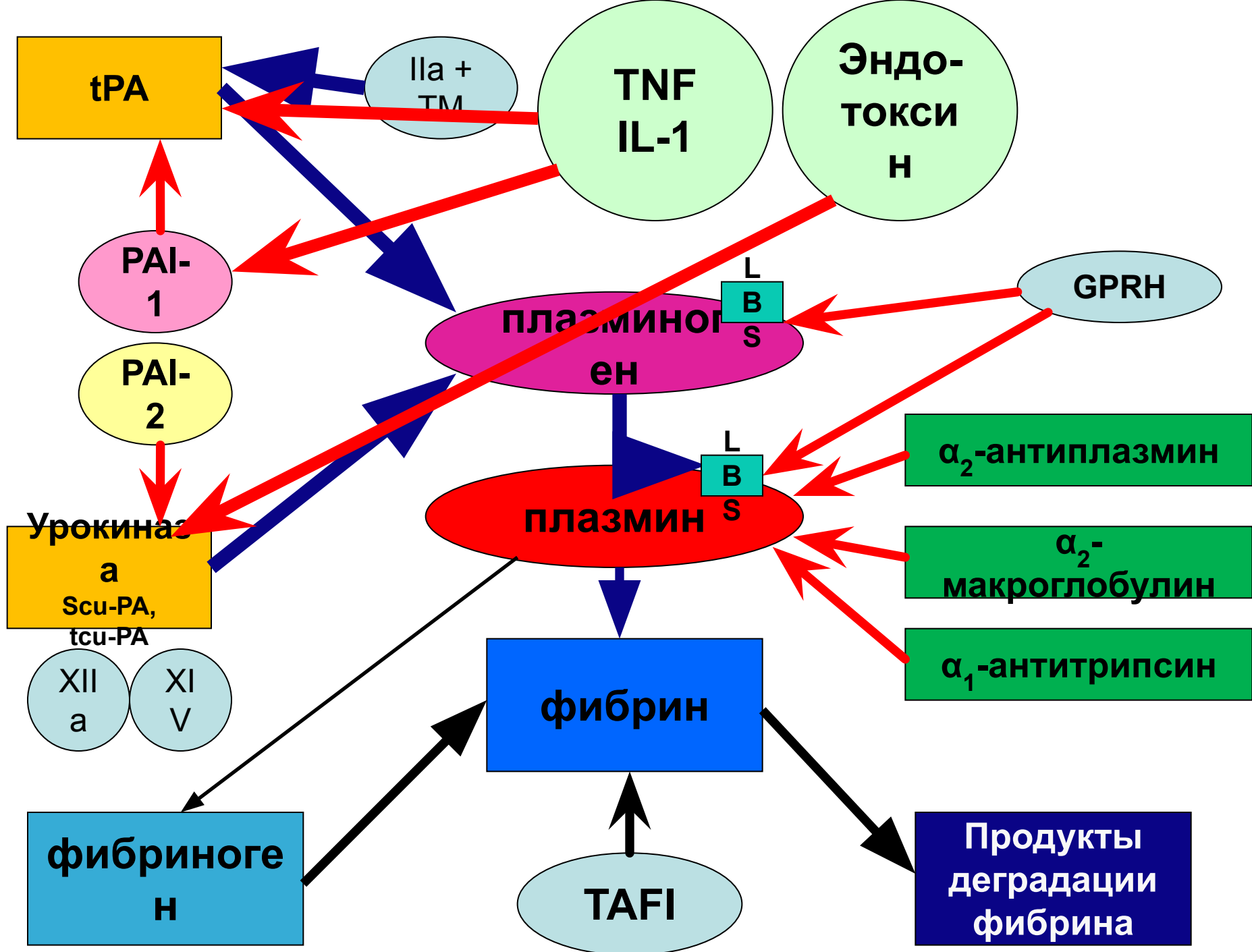
Генерация PG I<sub>2</sub> и PG E<sub>2</sub>

Синтез и высвобождение tPA

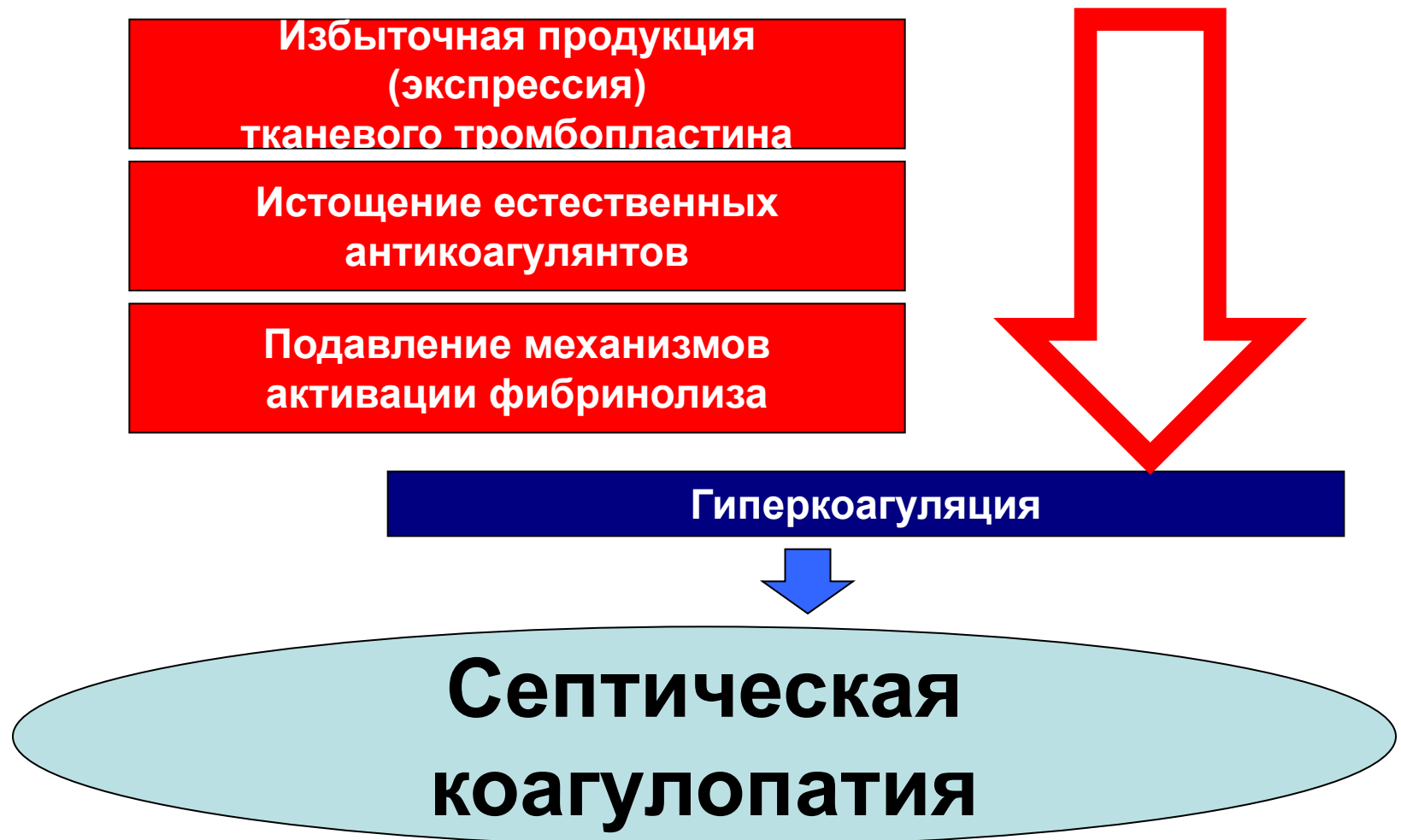
Индукция PAI-1

Вазоконстрикция при травме и кровопотере

Вазодилатация для сокращения зоны гипоперфузии



# Современные представления о патогенезе септической коагулопатии:



# **Септическая коагулопатия как разновидность приобретенных коагулопатий:**

- **Септическая коагулопатия vs травматическая коагулопатия**
- **Септическая коагулопатия ≠ DVT+PE**
- **Септическая коагулопатия ≠ первичный гиперфибринолиз**
- **Септическая коагулопатия ≠ ДВС (?)**

# ДВС-синдром или ДВС-синдромы?

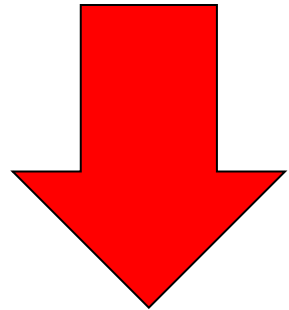
«Внутренний путь» -  
Теназный комплекс  
(IX+VIII+PL+Ca<sup>2+</sup>)

«Внешний путь» -  
(III+VIIa)

Медленное, часто –  
незаметное развитие  
клинических проявлений  
коагулопатии

«Общий путь» -  
Протромбиназный комплекс  
(Xa+Va+PL+Ca<sup>2+</sup>)

Быстрое, часто –  
молниеносное развитие  
клинических проявлений  
коагулопатии



**Органная недостаточность**

**ХАРАКТЕРН  
А**

**Геморрагический синдром**

**НЕ  
ХАРАКТЕРЕ  
Н**

**Тромбоцитопения**

**ХАРАКТЕРН  
А**

**Гипофибриногенемия**

**НЕ  
ХАРАКТЕРН  
А**

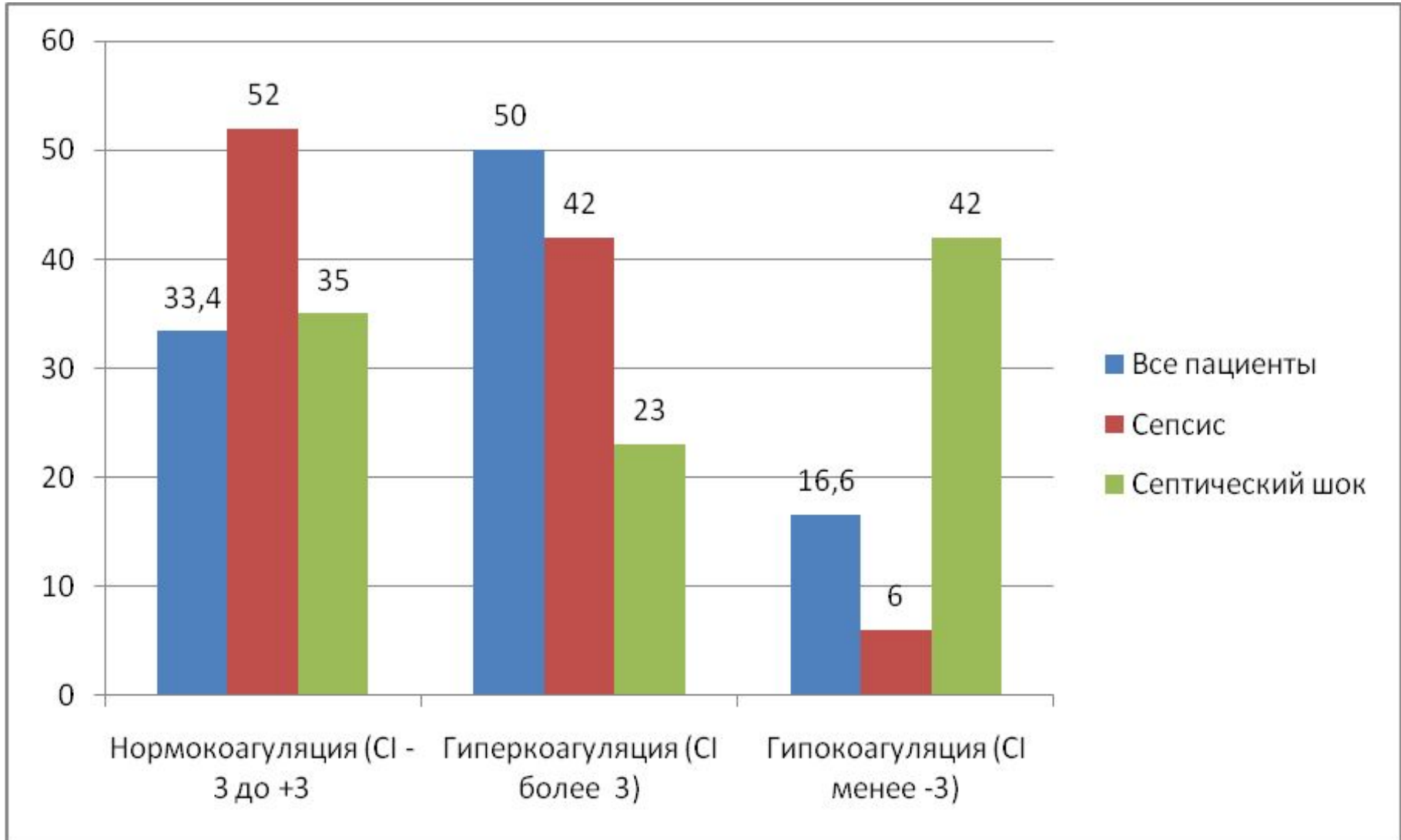
**Гиперфибринолиз**

**НЕ  
ХАРАКТЕРЕ  
Н**

**Дефицит АТ III (РАТ)**

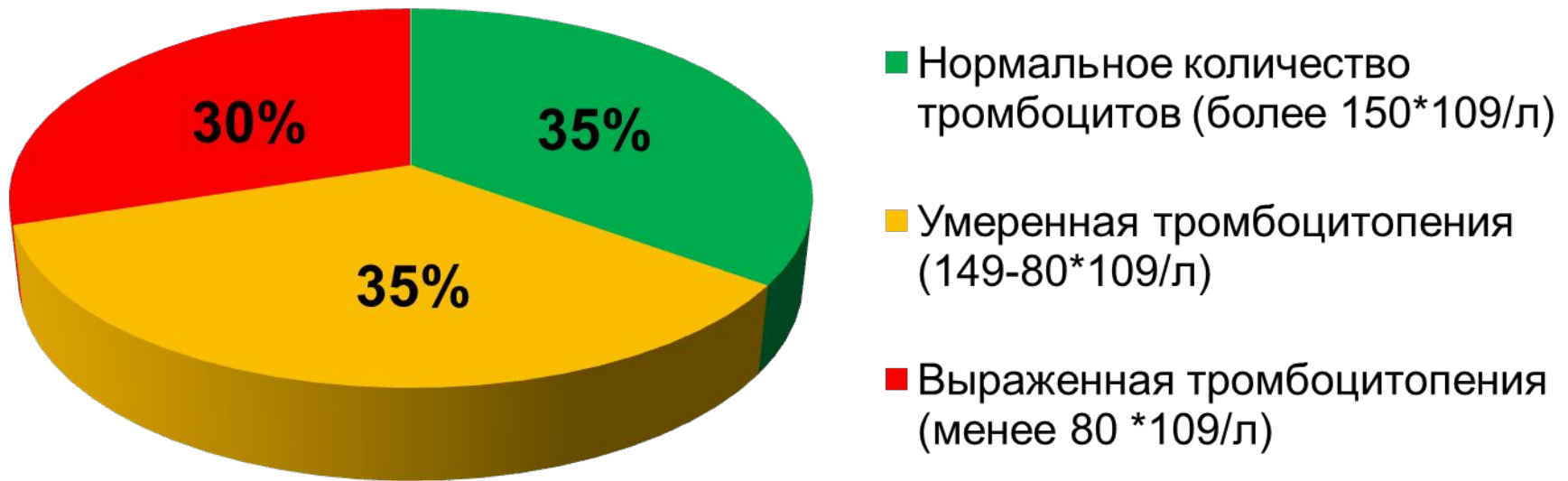
**ХАРАКТЕРЕ  
Н**

# Коагуляционный статус пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком





# Количество тромбоцитов у обследованных пациентов



**Тромбоцитопения различной степени встречается у 65% пациентов**

# Корреляция параметров коагулограммы и уровня тромбоцитов с тяжестью сепсиса по шкале SOFA

Параметр	Линейный коэффициент корреляции $r$ - Пирсона
ПТИ	- 0,27
МНО	0,13
АПТВ	0,05
Фибриноген	-0,14
Тромбоциты	-0,01

Линейной корреляции между стандартными параметрами коагулограммы, как лабораторными признаками коагулопатии, и тяжестью сепсиса на основании шкалы органной дисфункции не выявлено.

# Корреляция параметров ТЭГ с тяжестью сепсиса по шкале SOFA

Параметр	Линейный коэффициент корреляции r - Пирсона
R (blood*) время фазы инициации	0,48
<b>R (PPP**)</b>	<b>0,64</b>
MA (blood) максимальная амплитуда	0,17
MA (PPP)	-0,01
$\Delta$ MA	0,13
<b>Angle <math>\alpha</math> (blood) скорость генерации тромбина</b>	<b>-0,55</b>
<b>Angle <math>\alpha</math> (PPP)</b>	<b>-0,54</b>

**В большей степени с тяжестью состояния по шкале SOFA коррелируют параметры тромбоэластограммы R и Angle  $\alpha$ .**

# «Рутинная» коагулограмма – что она нам дает?

- Международные нормализованные отношения
- Активированное парциальное тромбопластиновое время
- Фибриноген
- Тромбиновое время
- Количество тромбоцитов
- Паракоагуляционные тесты

# **Основные недостатки «рутинной» коагулограммы при лечении тяжелого сепсиса:**

- Не оцениваются функциональные свойства тромбоцитов
- Не оценивается активность фибринолиза
- Исследования проводятся в стандартных условиях
- Не оцениваются качественные характеристики фибрина
- **Не оценивается состояние противосвертывающего звена системы гемостаза**

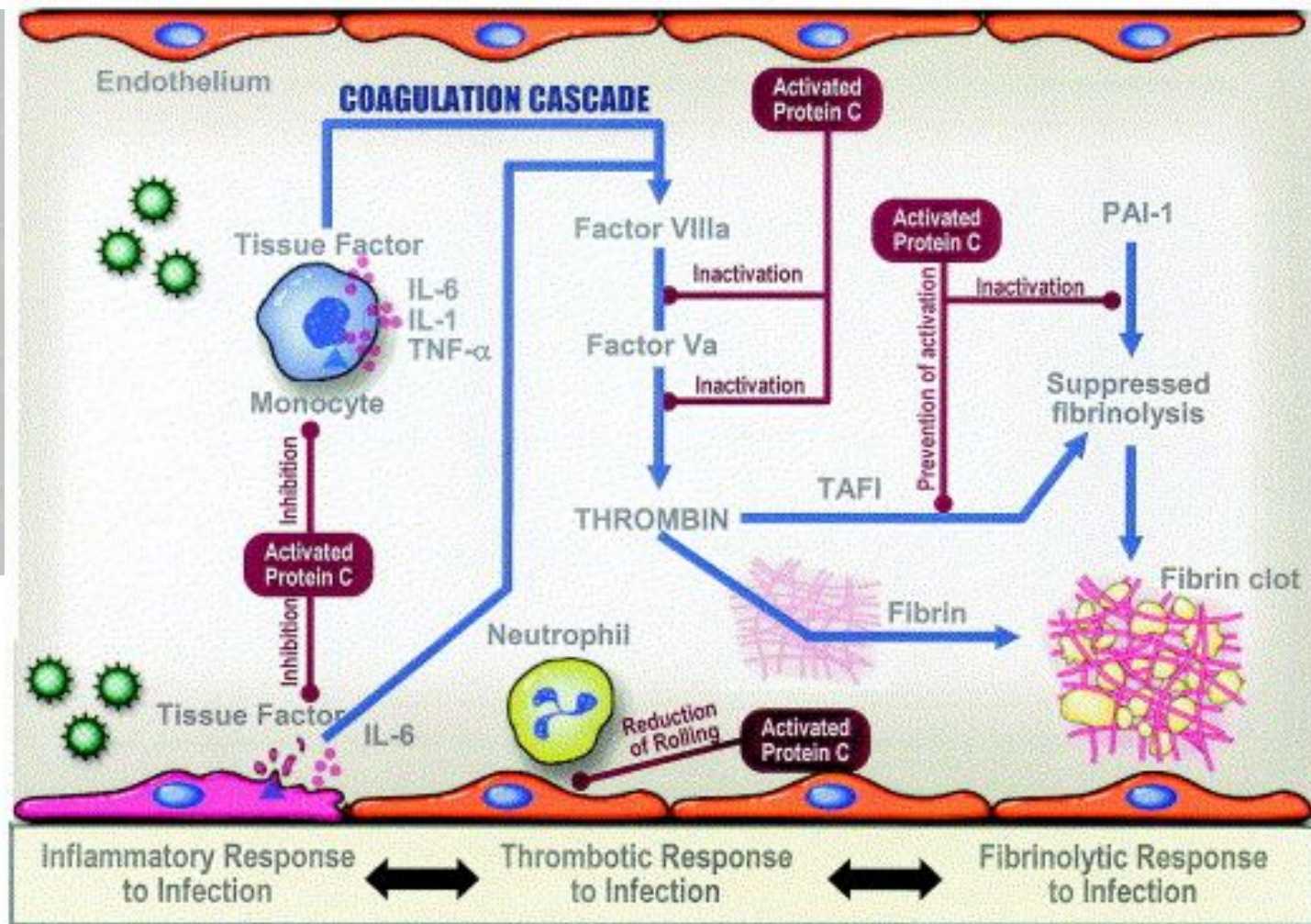
# Как улучшить диагностику?

- Определение активности АТ III (РАТ) всем больным с тяжелым сепсисом и септическим шоком
- Тромбоэластография
- Агрегометрия (?)
- Внедрение методик лабораторного мониторинга фибринолитической активности

# Как осуществить коррекцию?

- Необходимо раннее применение антикоагулянтов и антиагрегантов
- Необходимо восстановление активности противосвертывающего звена системы гемостаза
- Необходима профилактика геморрагических осложнений

# Патофизиологически - обоснованный подход не всегда подтверждается клинической практикой!





# Surviving Sepsis Campaign 2008

## *I. Recombinant Human Activated Protein C (rhAPC)*

1. We **suggest** that adult patients with sepsis induced organ dysfunction associated with a clinical assessment of high risk of death, most of whom will have APACHE II  $\geq 25$  or multiple organ failure, receive rhAPC if there are no contraindications (Grade 2B except for patients within 30 days of surgery where it is Grade 2C). Relative contraindications should also be considered in decision making.
2. We **recommend** that adult patients with severe sepsis and low risk of death, most of whom will have APACHE II  $< 20$  or one organ failure, *do not* receive rhAPC (Grade 1A).

# Чем осуществлять коррекцию?

(современный арсенал средств антикоагулянтной и антиагрегантной терапии)

- Гемодилюция
- Гепарины (прямые антикоагулянты)
  - Нефракционированный
  - Низкомолекулярные фракционированные
- Оральные (непрямые) антикоагулянты
- Ингибиторы Ха фактора
- Ингибиторы IIa фактора
- Антиагреганты
  - Ингибиторы АДФ-рецепторов
  - Ингибиторы синтеза тромбосана
  - Ингибиторы фосфодиэстеразы

# Чем осуществлять коррекцию?

(современный арсенал средств антикоагулянтной и антиагрегантной терапии)

- Гемодилюция
- Гепарины (прямые антикоагулянты)
  - Нефракционированный
  - Низкомолекулярные фракционированные
- Оральные (непрямые) антикоагулянты
- Ингибиторы Ха фактора
- Ингибиторы IIa фактора
- Антиагреганты
  - Ингибиторы АДФ-рецепторов
  - Ингибиторы синтеза тромбосана
  - Ингибиторы фосфодиэстеразы

**Не  
применяютс  
я!**

# Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов

Препарат	Средний размер молекулы, Да	Соотношение активности Ха/IIa	Период полувыведения мин.
<b>Надропарин</b>	4855	3,2 : 1	132-162
<b>Далтепарин</b>	5819	2,0 : 1	119-139
<b>Эноксапарин</b>	4371	3,7 : 1	129-180
<b>Фондапаринукс</b>	1728	1 : 0	900-1200
<b>Бемипарин</b>	3600	8 : 1	310-320

# Противопоказания для применения низкомолекулярных гепаринов

(не связанные с гемокоагуляционными нарушениями)

препарат	
<b>Надропарин</b>	Острый бактериальный эндокардит, перикардиты. Ограничения – тяжелая почечная и печеночная недостаточность
<b>Далтепарин</b>	Септический эндокардит
<b>Эноксапарин</b>	Ограничения к применению: эндокардит бактериальный (острый или подострый), перикардит или перикардальный выпот, почечная и/или печеночная недостаточность
<b>Фондапаринукс</b>	Острый бактериальный эндокардит, тяжелая почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин.
<b>Бемипарин</b>	Тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы, острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит. С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность.

# Чем осуществлять коррекцию?

(заместительная терапия дефицита антикоагулянтной активности)

- Свежезамороженная плазма
- Криосупернатант
- Антитромбин III

# Other Supportive Therapy of Severe Sepsis

## BLOOD PRODUCT ADMINISTRATION

- Once tissue hypoperfusion has resolved and in the absence of extenuating circumstances, such as myocardial ischemia, severe hypoxemia, acute hemorrhage, or ischemic heart disease, we recommend that red blood cell transfusion occur only when hemoglobin concentration decreases to  $<7.0$  g/dL to target a hemoglobin concentration of 7.0 –9.0 g/dL in adults (grade 1B).
- Not using erythropoietin as a specific treatment of anemia associated with severe sepsis (grade 1B).
- Fresh frozen plasma not be used to correct laboratory clotting abnormalities in the absence of bleeding or planned invasive procedures (grade 2D).
- Not using antithrombin for the treatment of severe sepsis and septic shock (grade 1B).



- In patients with severe sepsis, administer platelets prophylactically when counts are  $<10,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{L}$ ) in the absence of apparent bleeding. We suggest prophylactic platelet transfusion when counts are  $< 20,000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{L}$ ) if the patient has a significant risk of bleeding. Higher platelet counts ( $\geq 50,000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{L}$ ]) are advised for active bleeding, surgery, or invasive procedures (grade 2D).

## **IMMUNOGLOBULINS**

- Not using intravenous immunoglobulins in adult patients with severe sepsis or septic shock (grade 2B).



## DEEP VEIN THROMBOSIS PROPHYLAXIS

- Patients with severe sepsis receive daily pharmacoprophylaxis against venous thromboembolism (VTE) (grade 1B). This should be accomplished with daily subcutaneous low-molecular weight heparin (LMWH) (grade 1B versus twice daily UFH, grade 2C versus three times daily UFH). If creatinine clearance is  $<30$  mL/min, use dalteparin (grade 1A) or another form of LMWH that has a low degree of renal metabolism (grade 2C) or UFH (grade 1A).
- Patients with severe sepsis be treated with a combination of pharmacologic therapy and intermittent pneumatic compression devices whenever possible (grade 2C).
- Septic patients who have a contraindication for heparin use (eg, thrombocytopenia, severe coagulopathy, active bleeding, recent intracerebral hemorrhage) not receive pharmacoprophylaxis (grade 1B), but receive mechanical prophylactic treatment, such as graduated compression stockings or intermittent compression devices (grade 2C), unless contraindicated. When the risk decreases start pharmacoprophylaxis (grade 2C).



**Благодарю за  
внимание!  
Вопросы?**