

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ
ДВС-синдрома

НИТЬЮ ФИБРИНА НАЧИНАЕТСЯ И КОНЧАЕТСЯ ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА

**«Каждый человек встречается с
ДВС- синдромом как минимум дважды:
когда рождается и когда умирает»**

А.И. Воробьев

История и терминологические метаморфозы

- «Люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает течь кровь»

Абу Ибрахим Джурджани 1110г (900 лет назад!)

1950г – Дональд Мак Кей был поражен, увидев множественные тромбы в сосудах женщины, погибшей в акушерской клинике от кровотечения. Он ввел термин ДВС в 1951г на IV Американском съезде акушеров.

Гельмут Лаш назвал синдром коагулопатией потребления

Ганс Селье и М.С. Мачабели назвали тромбо-геморрагическим синдромом

Чарльз Оуэн - синдромом внутрисосудистого свертывания и

фибринолиза

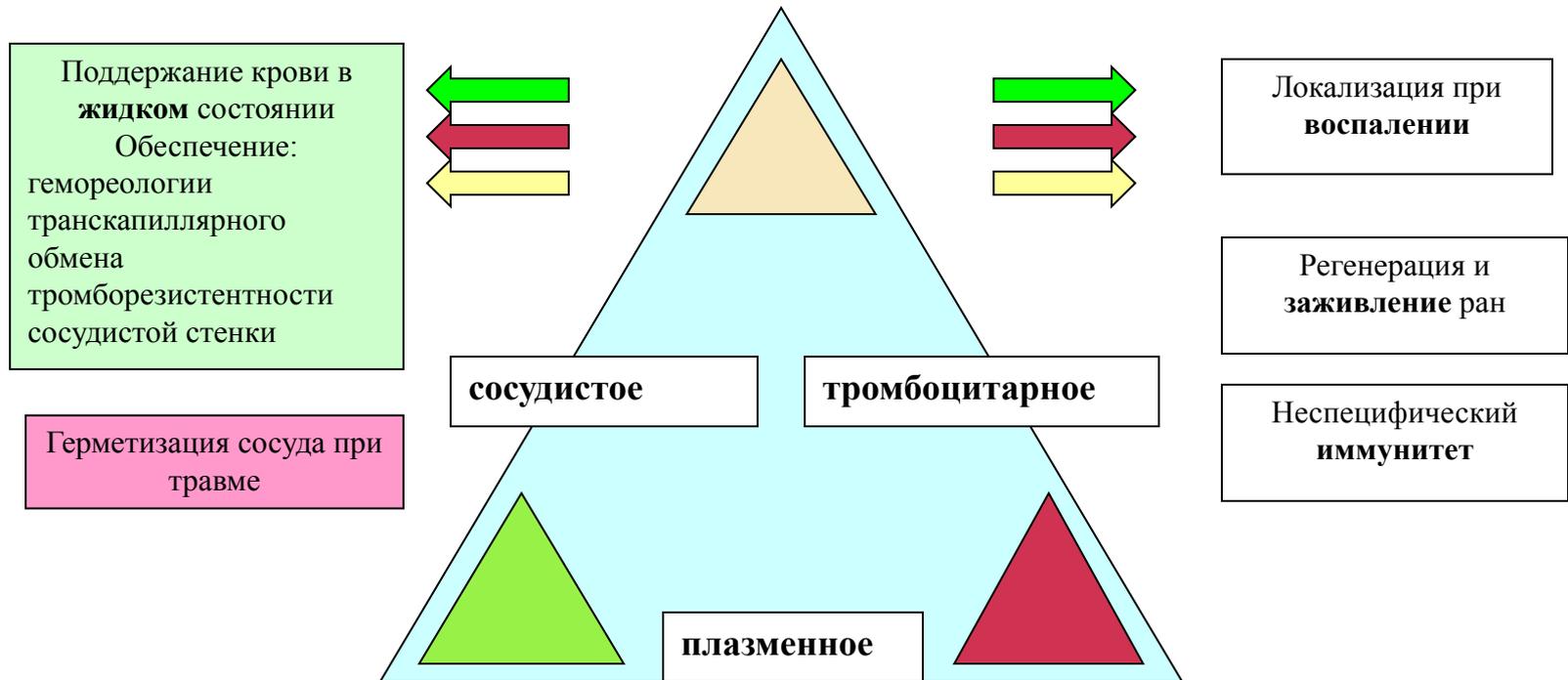
Предложенный Мак Кеем термин ДВС остается самым популярным

Система гемостаза

Система гемостаза- это совокупность и взаимодействие клеток крови, плазменных факторов, стенки сосудов и органов, принимающих участие в синтезе и разрушении про- и антикоагулянтов, обеспечивающие поддержание крови в жидком состоянии и остановку кровотечения при повреждении сосуда.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ роль



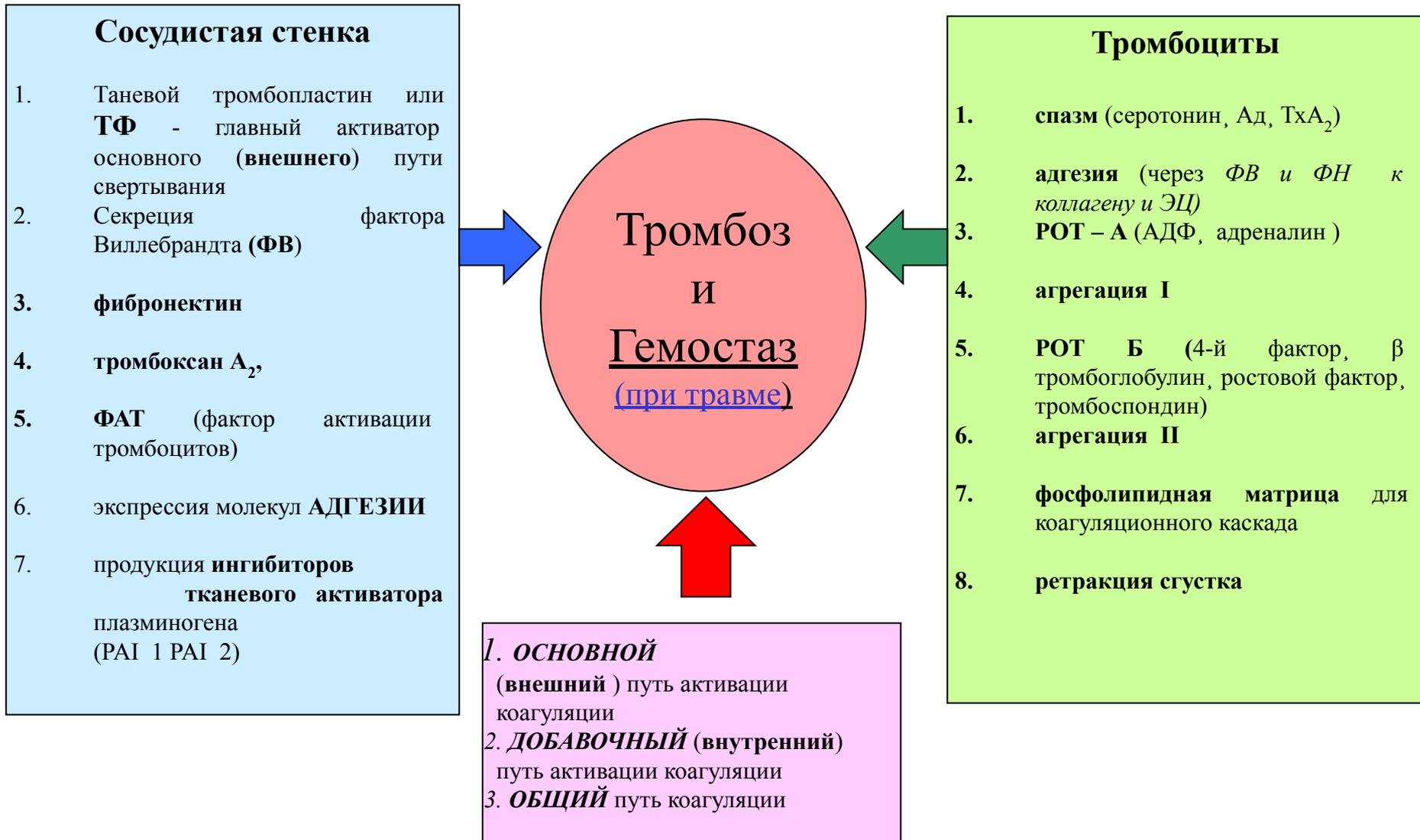
СИСТЕМА **ГЕМОСТАЗА** обеспечивает **ГОМЕОСТАЗ**

Поддержание крови в жидком состоянии



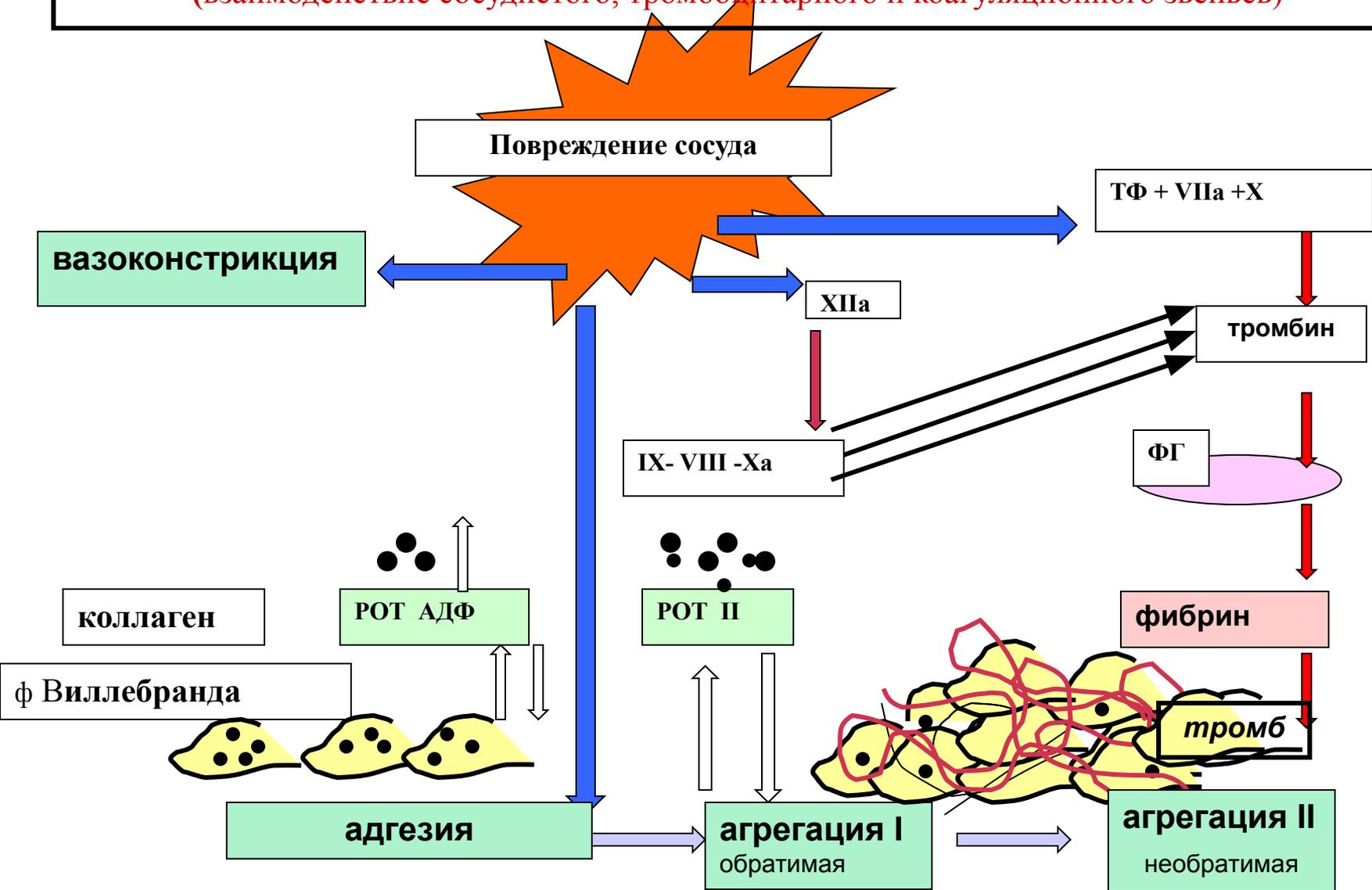
Латентное микросвертывание – физиологический непрерывно текущий процесс

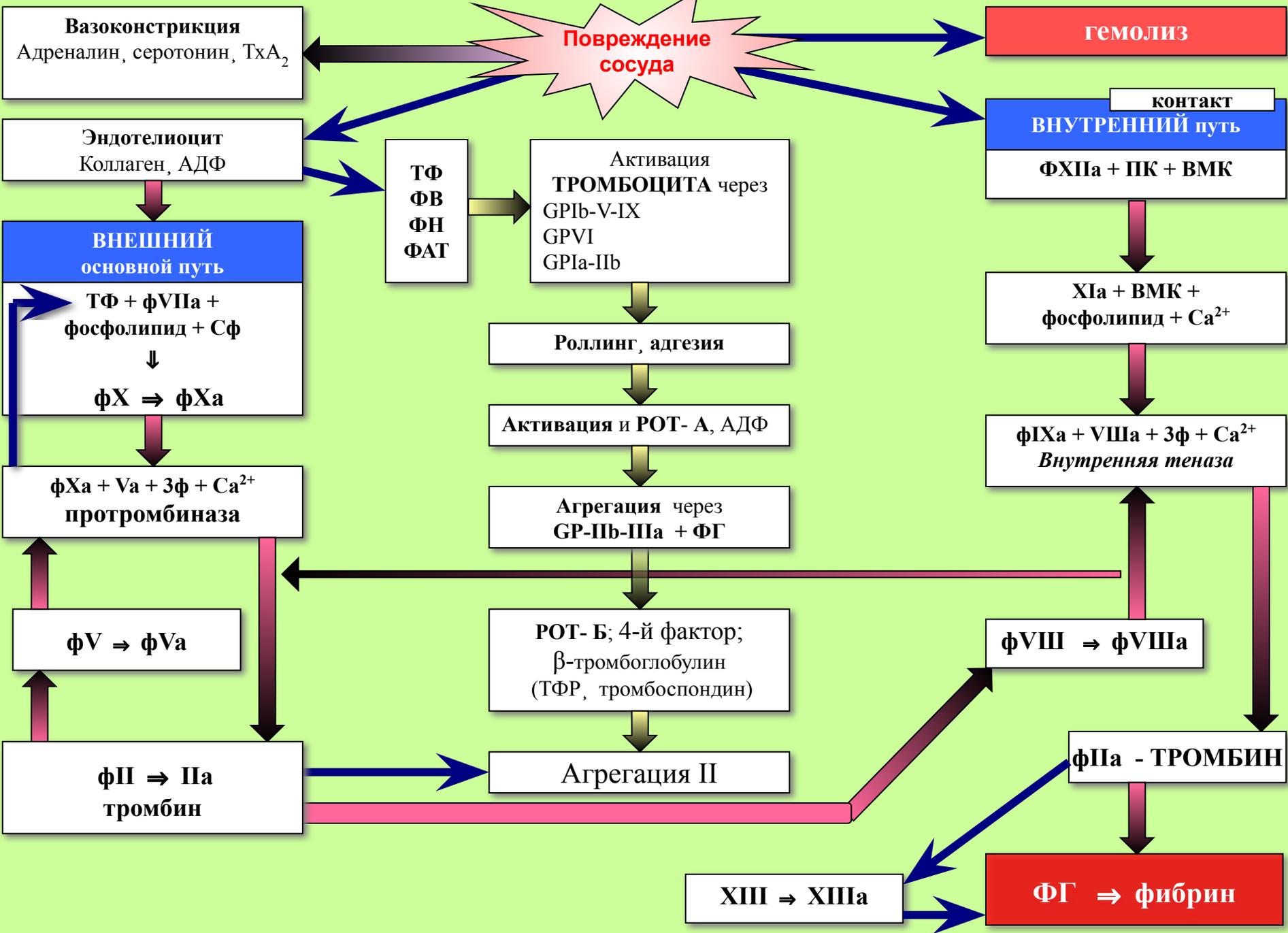
МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГЕМОСТАЗА при травме



ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗА

(взаимодействие сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного звеньев)





ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Коллаген субэндотелий

АДГЕЗИЯ
Расстройства адгезии

Б. Виллебранда
Б. Бернара Сулье

АКТИВАЦИЯ
Расстройства рецепции

- АДФ R
- адреналин R
- тромбин R
- ФАТ R
- коллаген R

ФВ

GP-I

ФОСФОЛИПИДЫ

Фосфолипаза ≈

Арахидоновая к-та

Циклоксигеназа ≈

ПГ

Тромбоксан синтетаза ≈

Тромбоксан A₂

ВМКК **XI**

XIa

XIIa

IXa

IX

Ca²⁺

VIIIa

Va

Ca²⁺

X

Xa

GP-IIb
GP-IIa

ФГ

GP-IIb
GP-IIa

ФГ

GP-IIb
GP-IIa

ФГ

CD41

GP-IIb
GP-IIa

GP-IIb
GP-IIa

ТРОМБОЦИТ

Тромбастения
Гланцмана
Атромбия

АГРЕГАЦИЯ

Расстройства агрегации

СЕКРЕЦИЯ

Расстройства секреции РОТ

Тромбоксан

дефект синтеза тромбоксана

Первичный дефект РОТ

Дефект пула хранения

АДФ, АТФ, серотонин, Ca²⁺

Дефект пластиночного компонента коагуляции

Тромбоцит – «дирижер» гемостазиологического оркестра

● GP VI

▲ GP Ib-V-IX

↯ Неактивированный интегрин $\alpha_{11b}\beta_3$

↯ Активированный интегрин $\alpha_{11b}\beta_3$

↯ Неактивированный интегрин $\alpha_2\beta_1$

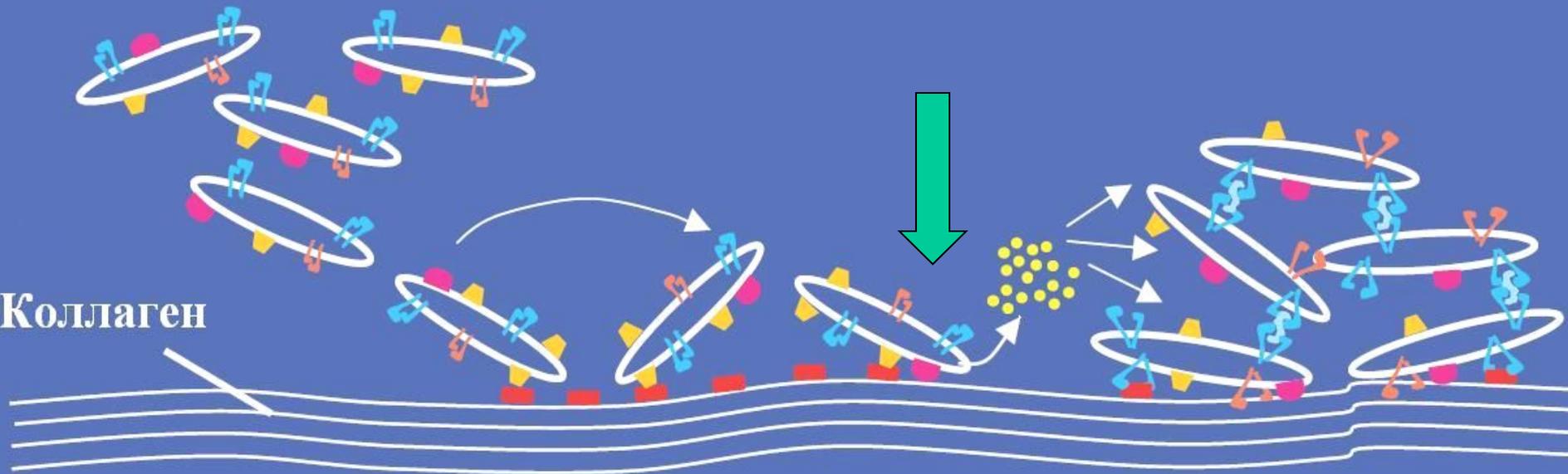
↯ Активированный интегрин $\alpha_2\beta_1$

● Секреция/высвобождение (АТФ, серотонина, Тх А₂)

↯ Фибриноген

■ Фактор Виллебранда

Коллаген



Нестойкое связывание

Роллинг

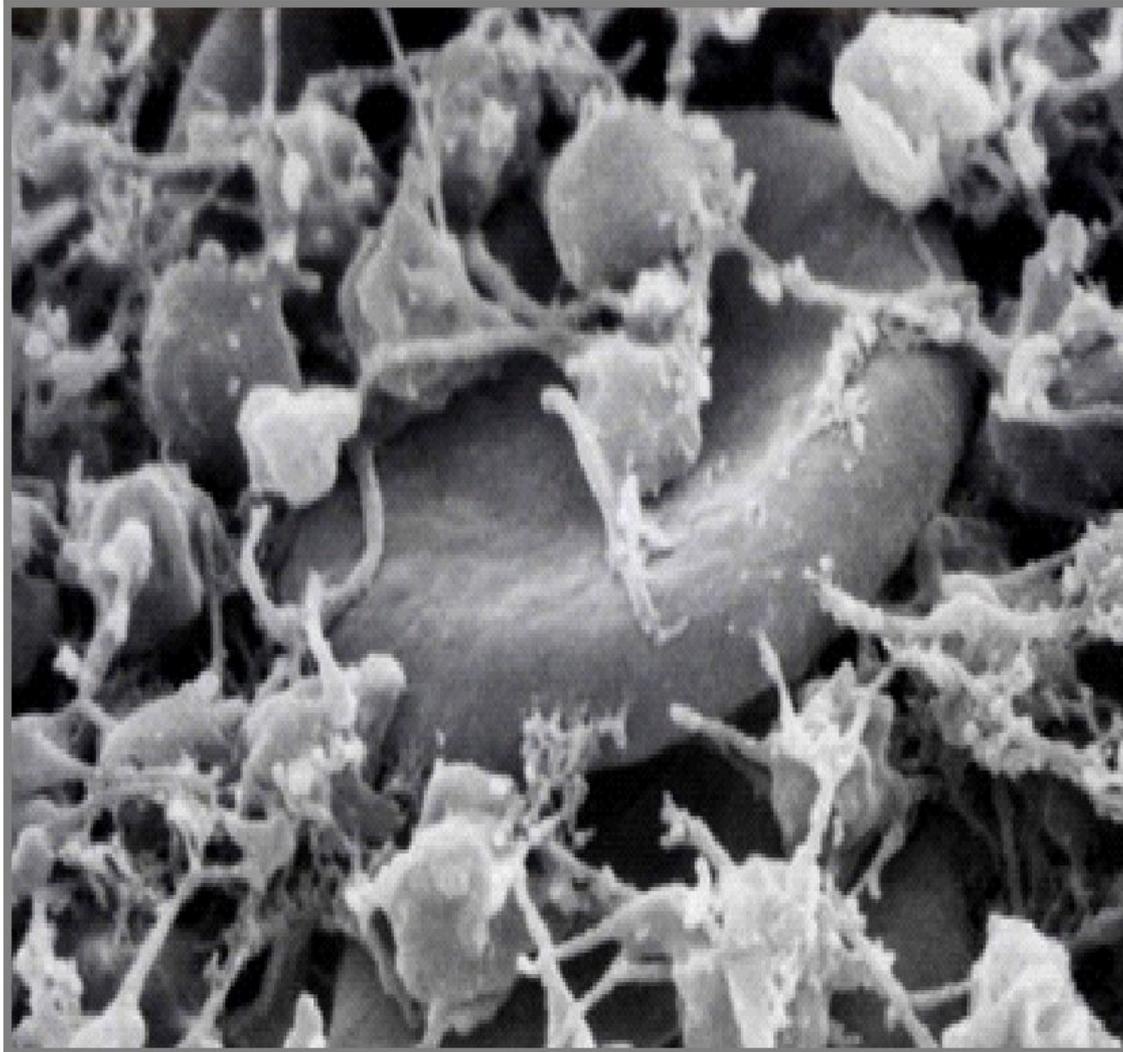
Активация и секреция

Формирование тромба

Течение процесса

Интегрин $\alpha_{11b}\beta_3$ - GP Ib-IIIa

Интегрин $\alpha_2\beta_1$ - GP Ia-IIb



**АГРЕГАЦИЯ
тромбоцитов**

Каскадно - комплексная схема коагуляции

Внутренняя



1. XIIa+XI+3ф

2. IX+XIa+VIII+3ф+Ca⁺⁺

3. Xa+V+ 3ф+Ca⁺⁺

II

IIa

XIII

XIIIa

Фибриноген

S-Фибрин

J-Фибрин

Внешняя

Тканевой фактор (ТФ)

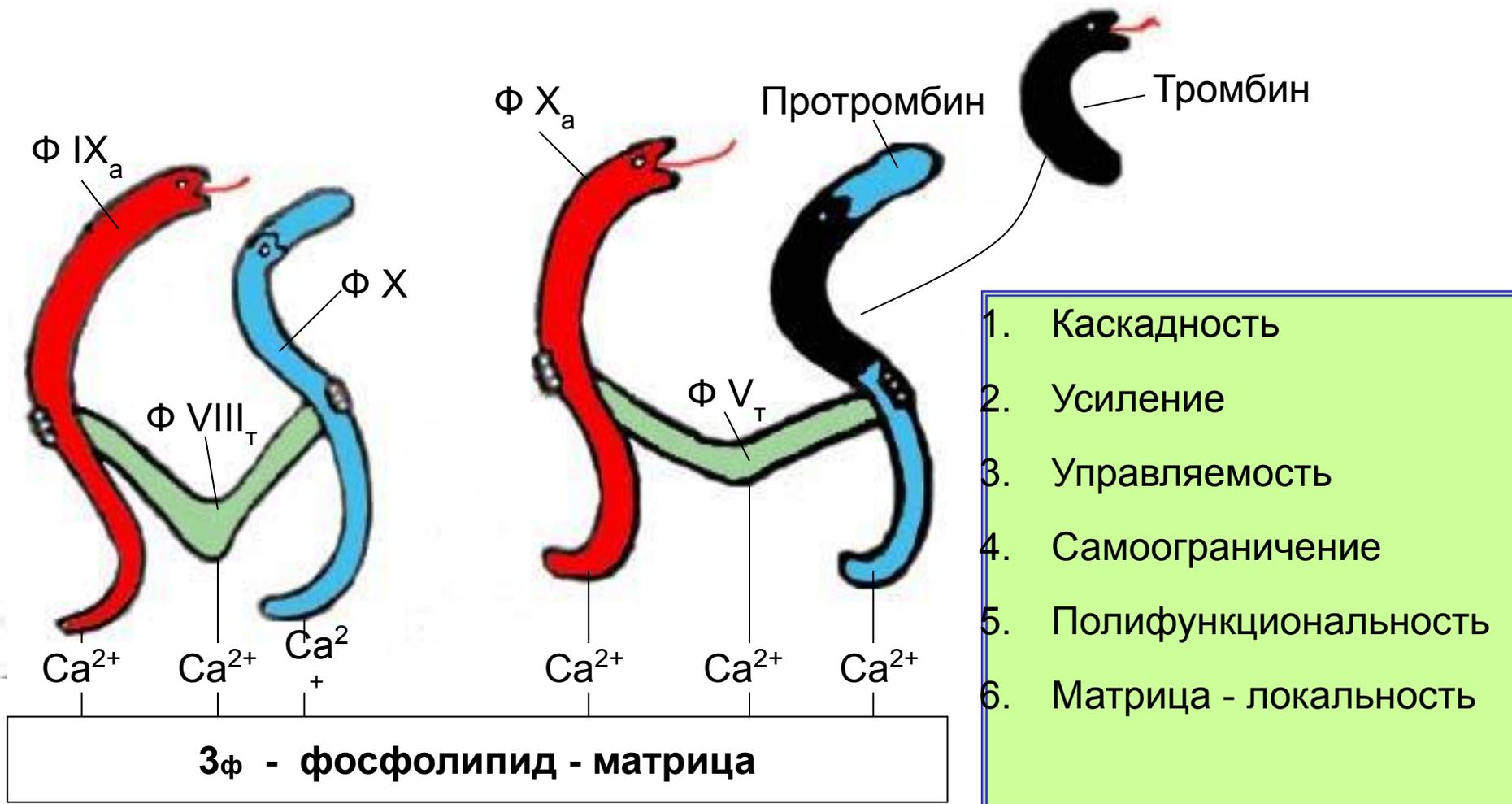
1a. VII+TF+Ca⁺⁺

Фибриноген

S-Фибрин

J-Фибрин

**СХЕМА МАТРИЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ
(М. Ферстрате, Ж. Фермилен, 1984)**



1. Каскадность
2. Усиление
3. Управляемость
4. Самоограничение
5. Полифункциональность
6. Матрица - локальность

ДВС- синдром

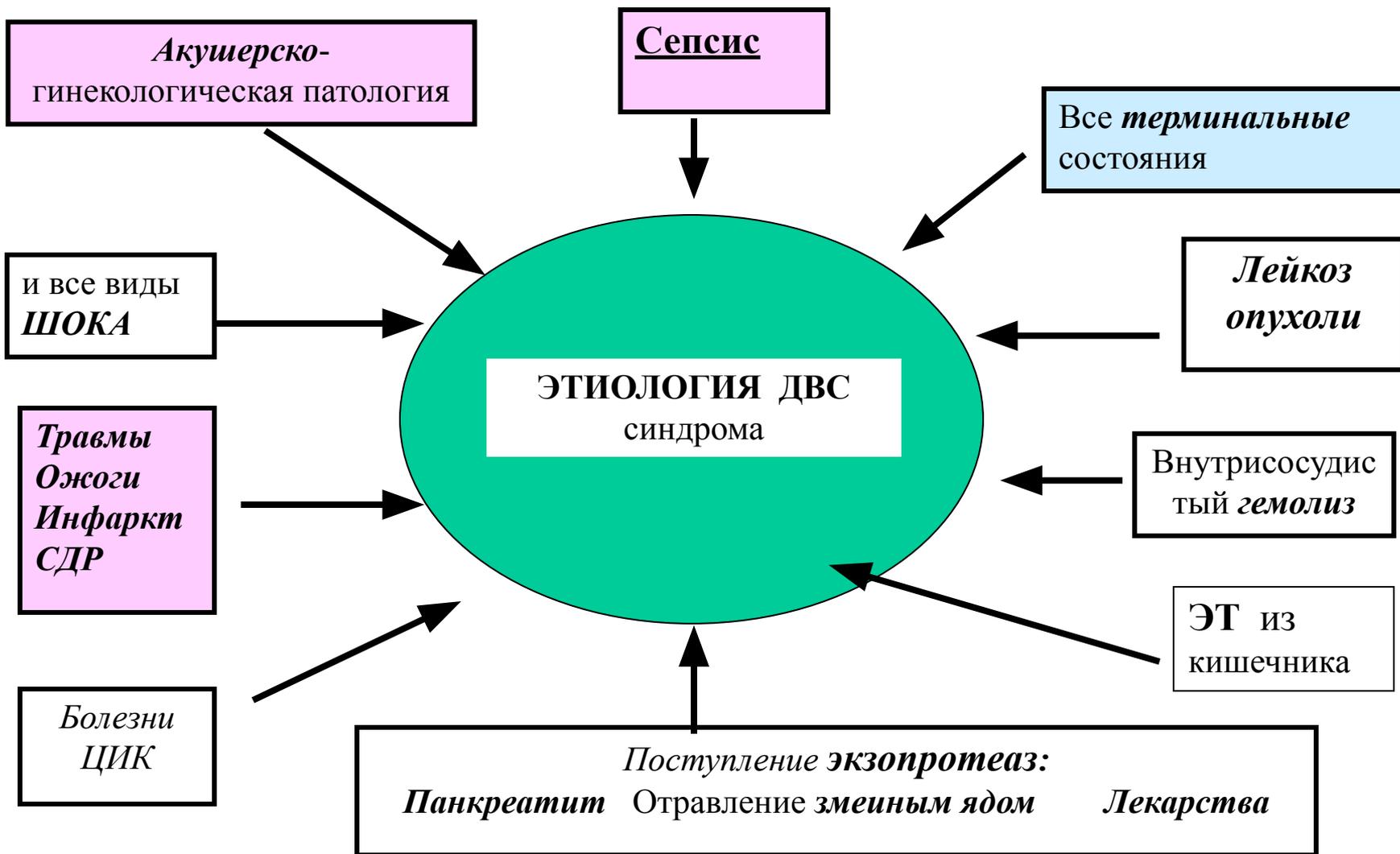
ДВС- синдром – неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием в нем тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической. комплемента), образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбгеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой **дисфункции органов, интоксикации** организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко возникновению вторичных профузных кровотечений.

З.С. З.С. Баркаган, 1988

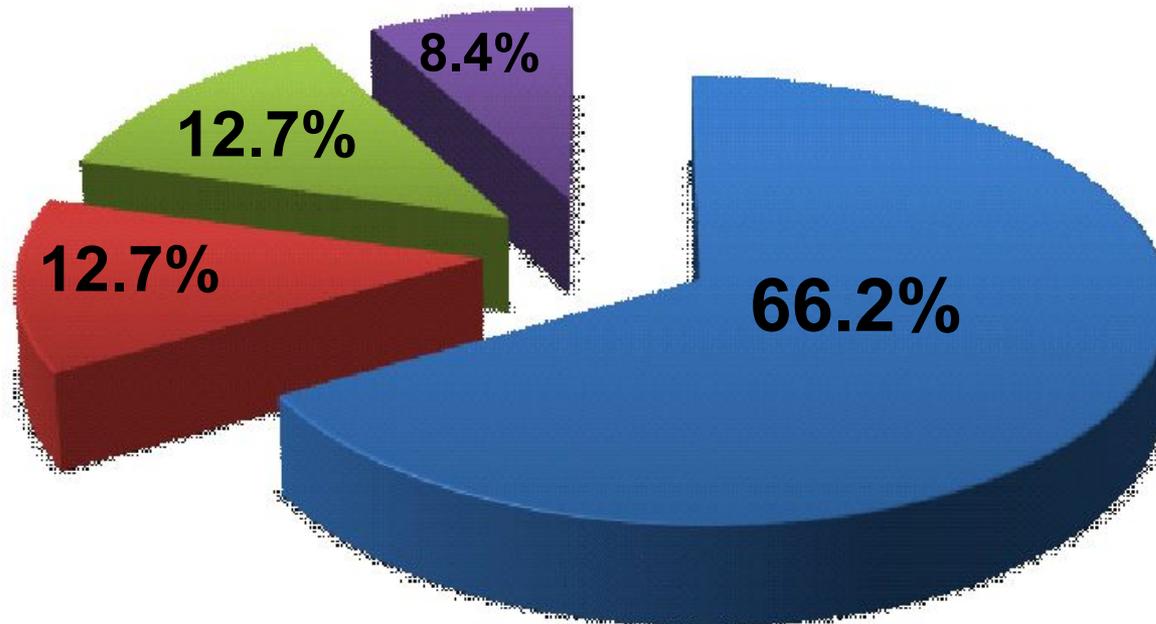
ДВС синдром –

синдром полиорганной недостаточности, в основе которого лежит внутрисосудистая активация коагуляции, ведущая к блокаде микроциркуляции рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток, с потреблением про- и антикоагулянтов, что сопровождается клиникой тромбозов и геморрагий.

Н.П. Шабалов



этиология ДВС



■ Инфекционно септический

■ акушерская патология

■ ожоговые поражения

■ Травма

Особенности патогенеза ДВС- синдрома различного генеза

При **сепсисе** ДВС присутствует с **самого начала**. Пусковым его звеном являются **бактериальные токсины и провоспалительные цитокины**

При **травматическом и ожоговом шоке** ДВС также присутствует с **самого начала**. Ведущим его звеном являются продукты **активации каскадных систем** плазмы, протеолиза поврежденных тканей и БАВ клеток

При **акушерско- гинекологической патологии** ДВС присутствует с **самого начала** Ведущим механизмом является **массивное освобождение тканевого тромбопластина (при отслойке плаценты, в\у гибели плода)**

При **послеоперационном** ДВС фаза гиперкоагуляции короткая и при неосложненном течении возможна **самокомпенсация** в системе гемостаза

При **постгеморрагическом гиповолемическом шоке** ДВС осложняет **поздние стадии шока**. Ведущим пусковым механизмом его является **гипоксия, ацидоз** и поступление эндотоксина (ЭТ) из ишемизированного кишечника

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБО – ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ при ДВС

(нарушения 3-х звеньев системы гемостаза)



Клиника ДВС

- Каких–либо специфических симптомов ДВС – синдром не имеет и его клинические проявления связаны с *геморрагическими* и *тромботическими* (ишемическими) повреждениями органов, что приводит к их **дисфункции** различной степени тяжести. Необходимо учитывать, что на клиническую картину ДВС – синдрома сильно влияет клиника основного заболевания, приведшего к ДВС.

Комплекс методов диагностики ДВС-синдрома:

(Баркаган З.С., Момот А.П., 1999)

- ***Определение клеточных маркеров:***

- 1. подсчет количества тромбоцитов в крови;
- 2. определение спонтанной агрегации тромбоцитов;
- 3. оценка фрагментации эритроцитов.

- ***Выявление признаков тромбинемии и активации фибринолиза :***

- 4. увеличения содержания РФМК (растворимых фибрин-мономерных комплексов) в плазме (по фенантролиновому тесту) и в сыворотке (по ТСС – тест склеивания стафилококков),
- 5. повышение уровня фибринопептида А, фрагмента D и D-димера.

Стадии ДВС-синдрома

1 - **гиперкоагуляция** (укорочение времени АЧТВ, ПТВ, ТВ, положительные паракоагуляционные тесты, **фрагментация эритроцитов** (в мазке), возможно снижение агрегационной функции тромбоцитов и активация фибринолиза).

2 - **переходная** (с нарастающей **коагулопатией** и **тромбоцитопенией** потребления, характеризуется **разнонаправленными** сдвигами в общекоагуляционных тестах. (Тромбоэластограмма – указывает **гипокоагуляцию**, а паракоагуляционные тесты – **гиперкоагуляцию**).

3 - **гипокоагуляция** (удлинение времени всех общекоагуляционных тестов вплоть до несвертывания крови), тромбоцитопения, анемия, **дефицит фибриногена, АТ 111, протеинов С и S**, патологический **фибринолиз**. Кровотечения из мест инъекций.

4 – **восстановительная** (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений).

Патогенез ДВС

Патогенез гемостазапатии

Гиперкоагуляция, вследствие активации обоих путей коагуляции, при **ведущей роли внешнего и системное поражение эндотелия**

"Протеолитический взрыв" - вследствие активации **плазменных систем**:

свертывающей- → сгустки, тромбы → **тромботический синдром**

фибринолитической) → ПДФ

геморрагический синдром

калликреин-кининовой → АД, повышение **сосудистой проницаемости компонента**

стимуляция всех звеньев гемостаза + поступление клеточных протеаз,

Коагулопатия и тромбоцитопения потребления с истощением про- и антикоагулянтов

(I, II, V, VIII, XIII АТ III, протеинов C, S Ув. ПДФ

эндотоксинемия
Эндотоксикоз
Цитокиновый «шторм»

Патологический фибринолиз

Тромбо - геморрагический синдром

Патогенез ПОН при ДВС

Блокада микроциркуляции микротромбами и сгустками
Реологическая окклюзия капилляров

ИШЕМИЯ тканей

Гипоксия и деструкция клеток шоковых органов

ДИСФУНКЦИЯ

: ЦНС, ПОЧЕК, ЛЕГКИХ, ПЕЧЕНИ, СЕРДЦА

надпочечниковая недостаточность

Инфаркт миокарда

ОПН

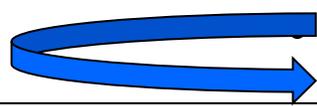
ГУС

РДСВ

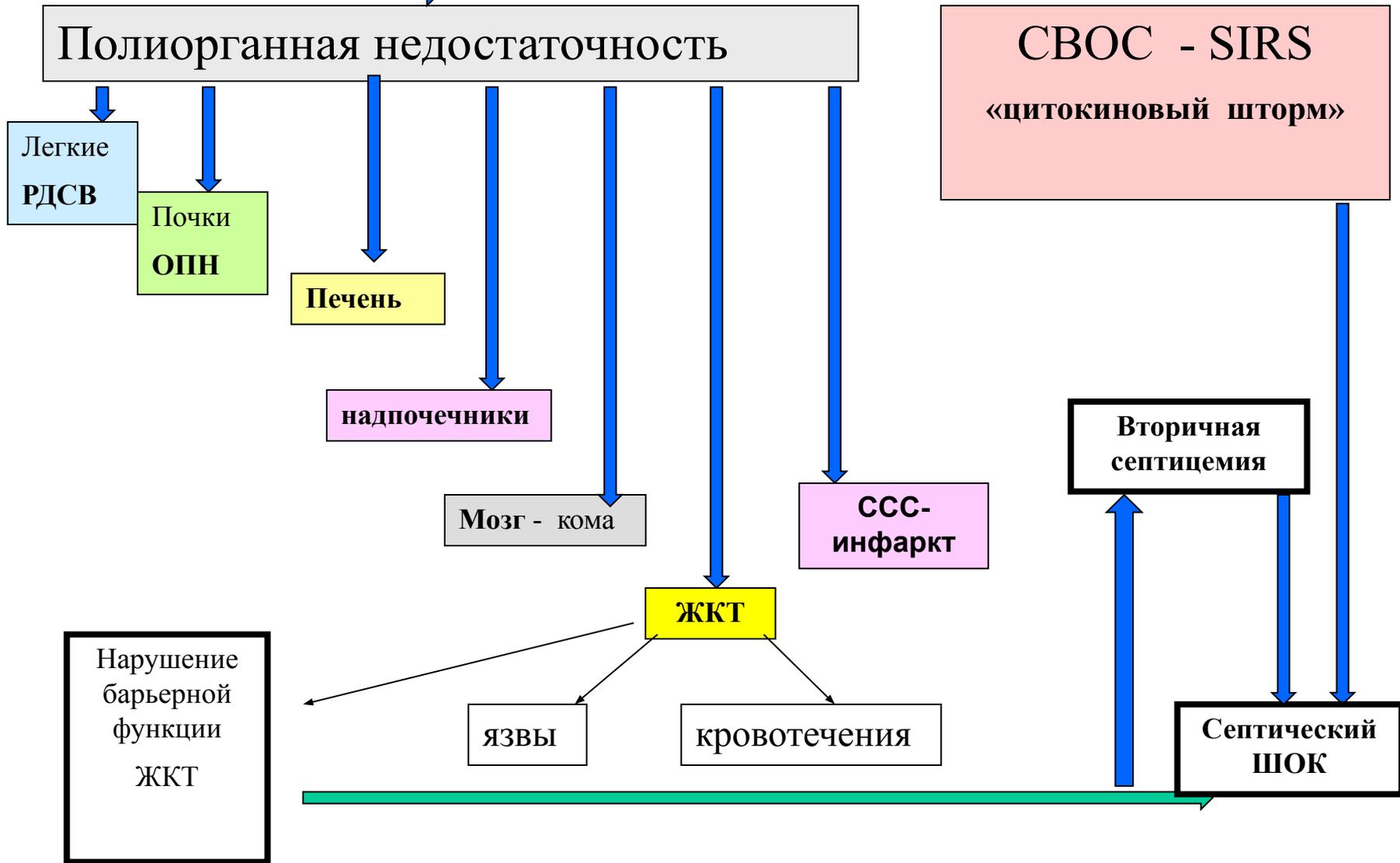
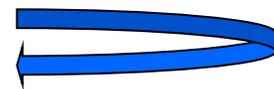
SIRS

Гемокоагуляционный ШОК

полиорганная недостаточность (ПОН)



Субсиндромы при ДВС



Ведущие звенья патогенеза ДВС синдрома

:

- 1) "**Протеолитический взрыв**" - чрезмерное образование тромбина и плазмина в крови, вазоактивный эффект кининов, активация комплемента, «цитокиновый шторм», поступление клеточных протеаз, патологический фибринолиз.
- 2) **Системное поражение эндотелия** вследствие ацидоза, эндотоксикоза, экзотоксикоза, гиперцитокинемии.
- 3) **Гиперкоагуляция**, связанная с активацией как внутреннего, так и внешнего путей коагуляции, **при ведущей роли внешнего;**
- 3) **Блокада микроциркуляции** на ранних стадиях ДВС за счет образования растворимых комплексов фибрин-фибриноген и развития фибриновых микротромбов и далее реологической окклюзии капилляров (повышение вязкости крови - сгущение, сгустки).
- 5) **Гипоксия и деструкция клеток** с дисфункцией: **ЦНС, почек, легких, печени, сердца - "полиорганная недостаточность"**.
- 6) **Коагулопатия и тромбоцитопения потребления** с истощением в крови уровней как прокоагулянтов (I, II, V, VIII, XIII, f W), так и естественных антикоагулянтов-ингибиторов активных сериновых протеаз (АТ III, протеины C, S и др.). По мнению многих авторов, обеднение крови факторами свертывания, по крайней мере, во II стадии ДВС-синдрома, является скорее результатом удержания их в ретикулоэндотелии, чем потреблением при образовании внутрисосудистых тромбов.
- 7) **Патологический фибринолиз** со значительным повышением ПДФ, деградацией фибриногена, протеолизом V, VIII, XII, XI, XIII, f W, изменениями в гликопротеинах тромбоцитарной мембраны, что нарушает как первичные, так и вторичный гемостаз, приводя к одновременному и последовательному развитию, как тромбозов так и склонности к кровотечению.

Лечение больных с ДВС-синдромом – искусство, основанное на сочетании знаний, умения наблюдать и замечать, анализировать и синтезировать, оперативно принимать решение и оценивать “обратную связь” – ответ больного на терапию.

ДВС-синдром у новорожденных имеет особенности :

1. **ДВС-синдром у новорожденных развивается на фоне родового стресса и физиологической лабильности гемостаза, связанной с общей гемостатической адаптацией к внеутробной жизни.**
2. **У новорожденных отсутствует четкая фазовость ДВС синдрома.**
3. **Неонатальный ДВС имеет различные паттерны, связанные с генезом:**

Для постгипоксического ДВС-синдрома характерны признаки повреждения сосудистой стенки с очень высокой концентрацией фактора Виллебранда,

Для операционного ДВС-синдрома – гипокоагуляционный криз в первые четверо суток после операции с быстрой самокомпенсацией и дальнейшим волнообразным течением,

Для септического ДВС-синдрома выявлены два варианта - “декомпенсированный” при гипозэргическом и “сверхкомпенсированный” при гиперэргическом течении сепсиса.

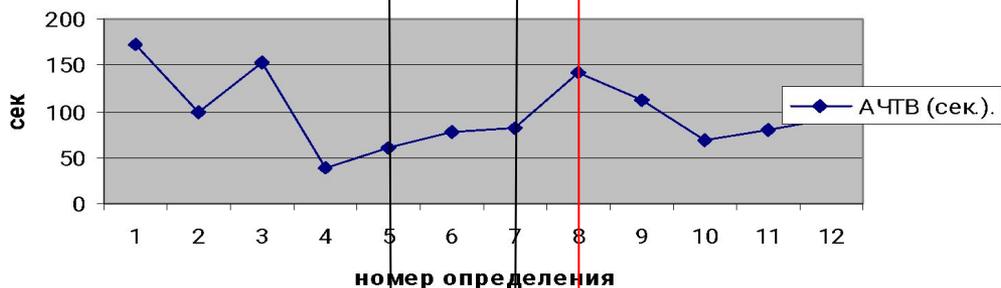
Частота ДВС-синдрома и геморрагического синдрома при различных формах неонатальной патологии

Формы неонатальной патологии	ДВС-синдром	Геморрагический синдром
Постгипоксический синдром (тяжелый)	33,0%	11,1%
Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией	28,1%	21,9%
Сепсис	100%	50%
Гемолитическая болезнь новорожденных	7,7%	7,7%
Недоношенные с гестационным возрастом менее 32 недель	31,2%	25,9%
Оперированные в неонатальном периоде	91,6%	68,8%

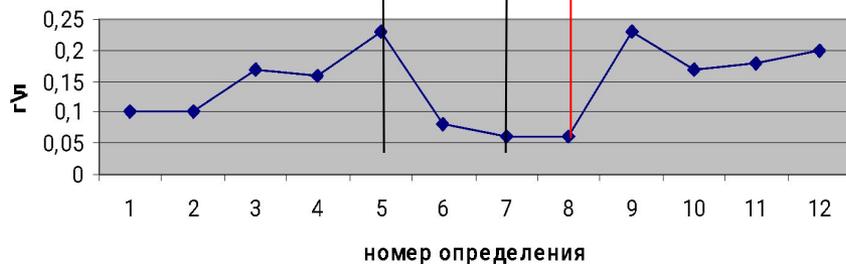
агрегация на адреналин



АЧТВ (сек.)



АТ III



1-е определение – классический послеоперационный ДВС с гипокоагуляцией, гипоагрегацией и потреблением АТIII

5-е определение снят с ИВЛ

7-е определение – 2-е сутки после второго этапа - закрытие энтеростомы

8-е определение - критический момент в системе гемостаза

ПДФ 384 мкг\л снижение ФГ и ФН

9-е определение - критический момент для жизни: на фоне катетера гиперагрегация Тц привела к тромбозу вены и эмболии. Остановка сердца.

Реанимация, СМЖ, инфузионная терапия дали положительный эффект.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДВС

1. **Ситуационная оценка: ШОК, сепсис, акушерская патология и т п – возможность ДВС**
2. **Этиотропная терапия (противошоковая, антибиотики при сепсисе и т д)**
3. **СЗП на любой стадии ДВС восстанавливает дефицит про- и антикоагулянтов (ФГ, АТ III, V, VIII, II, протеинов С и S)**
4. **Гепарин (низкомолекулярный – фраксипарин)**
5. **Ингибиторы агрегации (малые дозы аспирина)**
6. **Восполнение объема при шоках**
7. **Возмещение дефицита эритроцитов и тромбоцитов**
8. **С1-ИН при сепсисе блокирует и комплемент, и кинины, и X!!ф, предотвращая васкулит (особенно при менингококцемии)**
9. **Протеин С (особенно при септическом ДВС)**
10. **Борьба с ОПН, ДН, СН (допамин, адреналин или (при надпочечниковой недостаточности - глюкокортикоиды);**
11. **Дезинтоксикационная терапия.(поддержание адекватного диуреза, плазмаферез)**

- СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

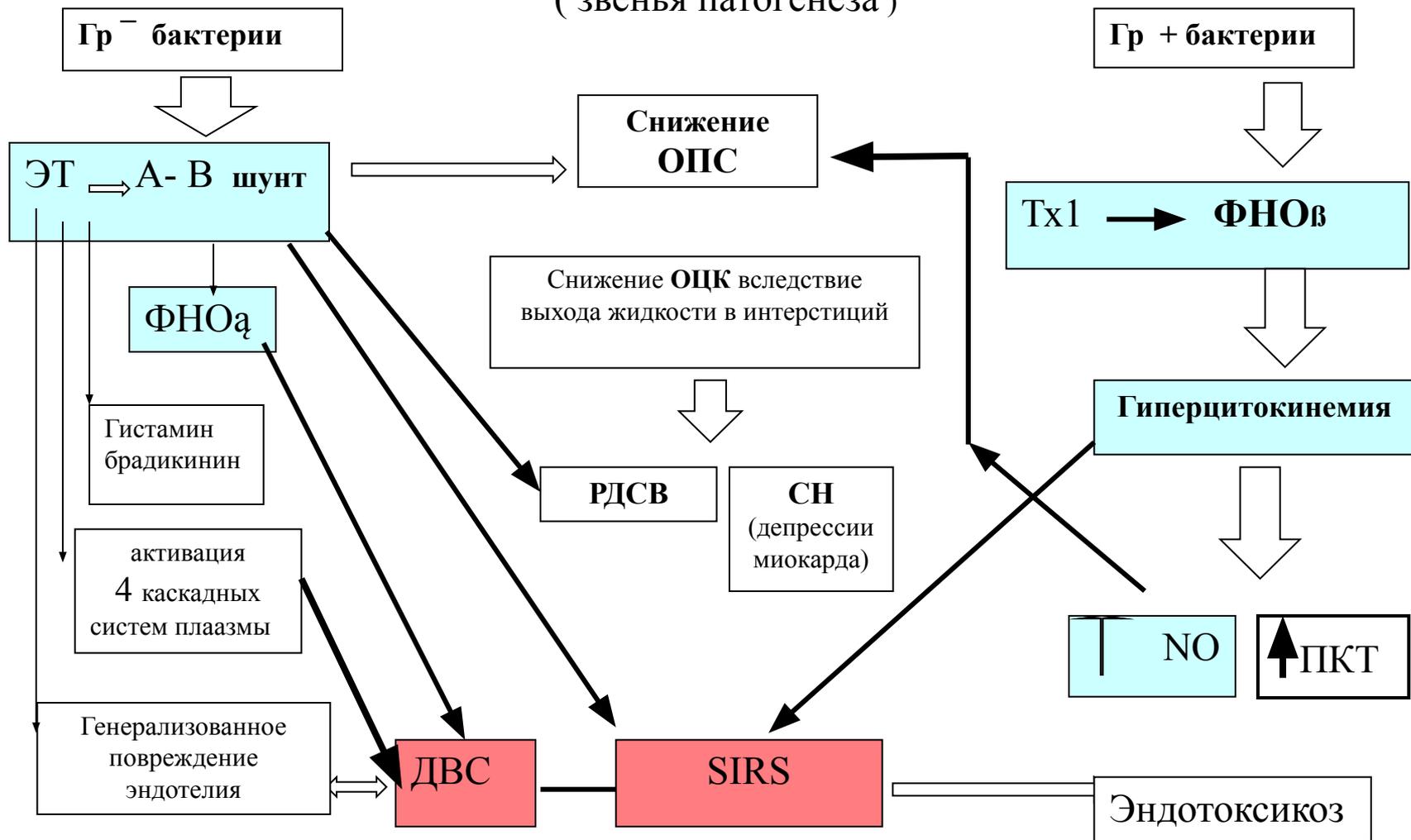
Лечение больных с ДВС-синдромом

- **Патогенетическая активная терапия:**

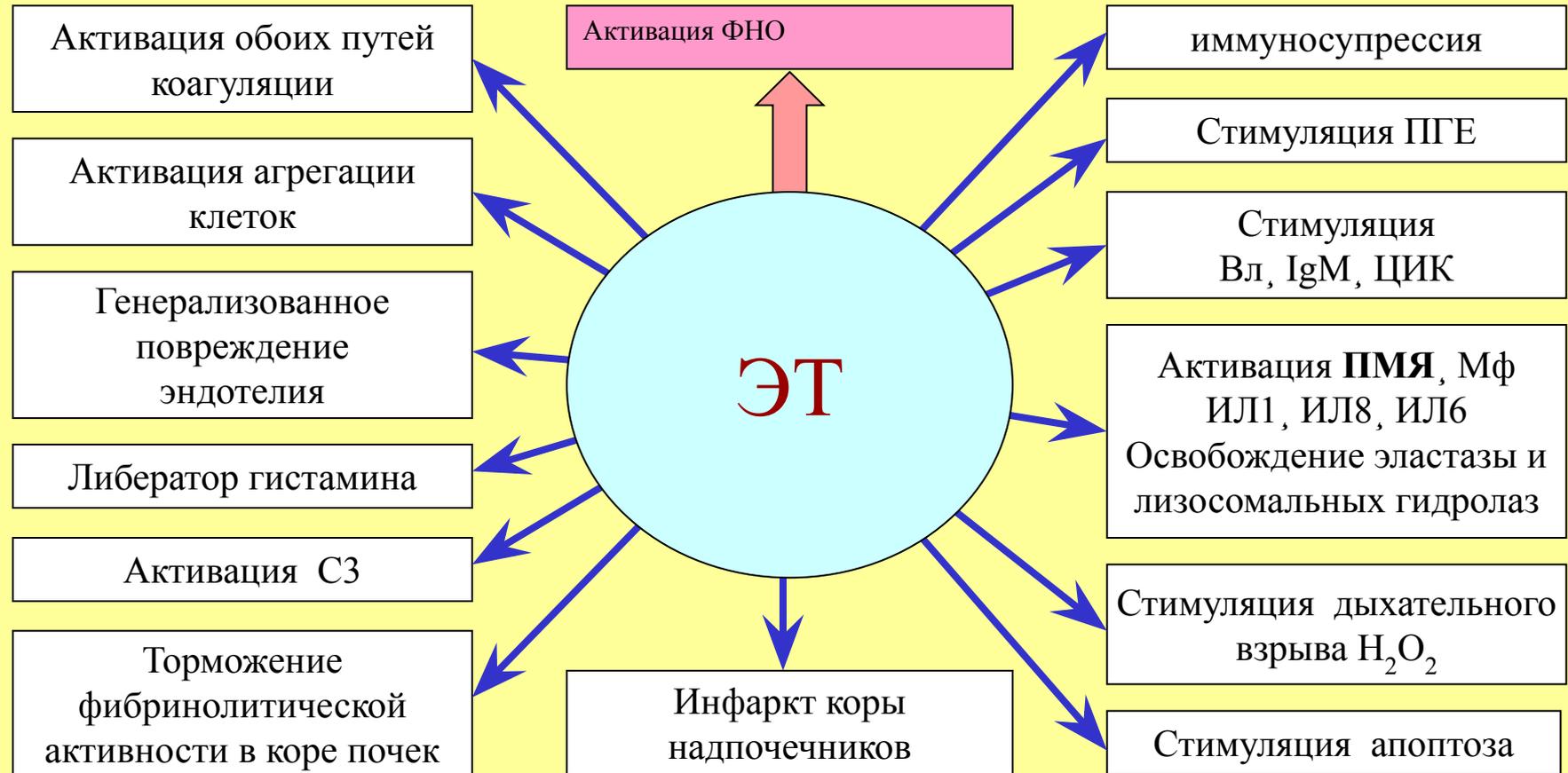
- **1. гипоксемии** (вентиляция - вспомогательная или искусственная, контролируемая кислородотерапия);
- **2. гиповолемии и анемии** - переливание свежезамороженной плазмы или альбумина, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера и др., а при тяжелой анемии - отмытой эритроцитной массы);
- **3. артериальной гипотензии** (допамин без или в сочетании с добутамином, адреналин или (при надпочечниковой недостаточности - глюкокортикоиды);
- **4. ацидоза** (вентиляция, а при необходимости - натрия гидрокарбонат);
- **5. инфекции** (антибиотики, пентаглобин, специфическая иммунотерапия);
- **6. эндотоксикоза** (поддержание адекватного диуреза, гемосорбция или плазмаферез)

Септический шок

(звенья патогенеза)



Эффекты эндотоксина (ЭТ\ЛПС)



МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

артериол
а

венула

α -Adr

A – B шунт

—

— ЭНДОТОКСИН

α -Adr

α -Adr

+

+

—

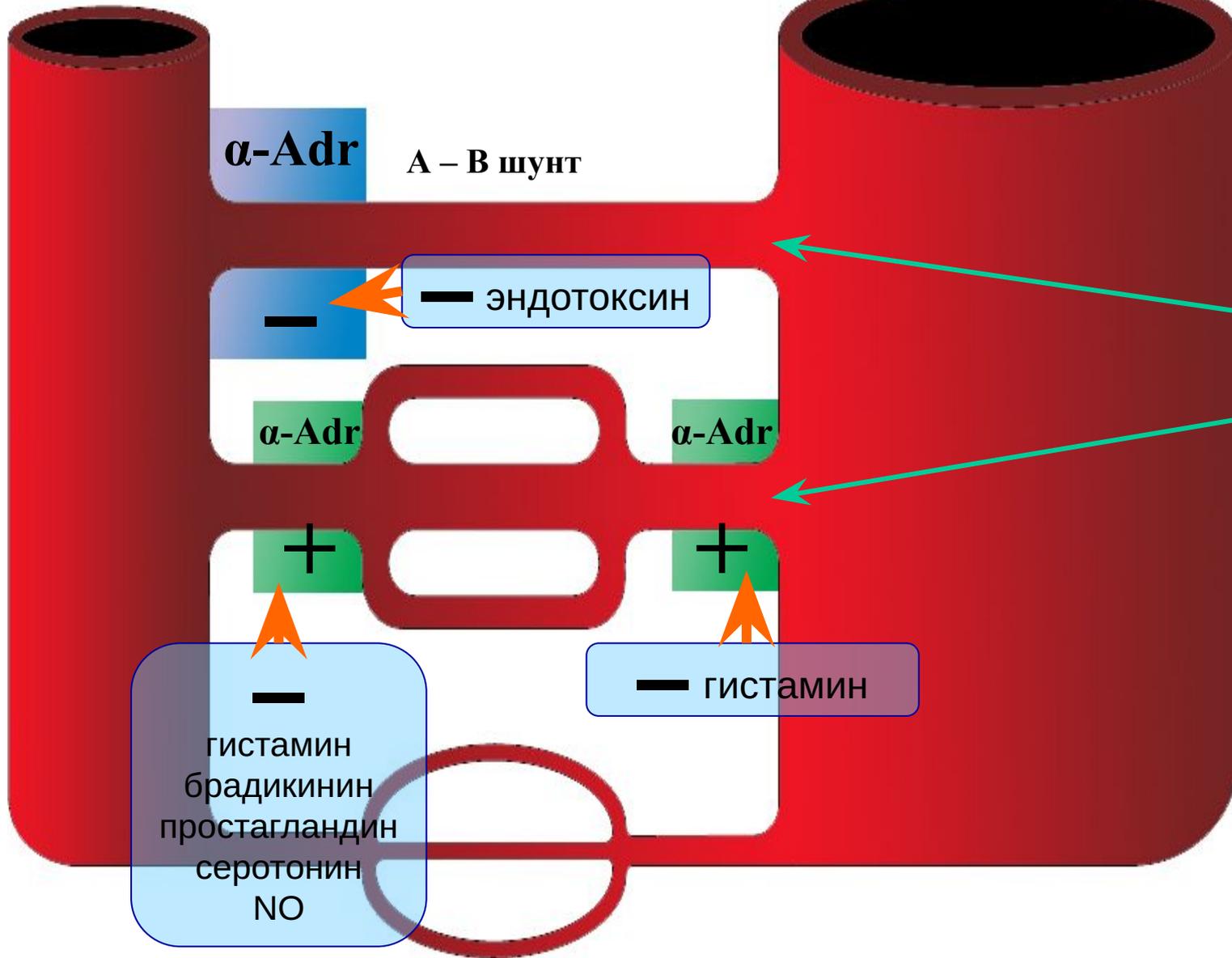
гистамин
брадикинин
простагландин
серотонин
NO

—

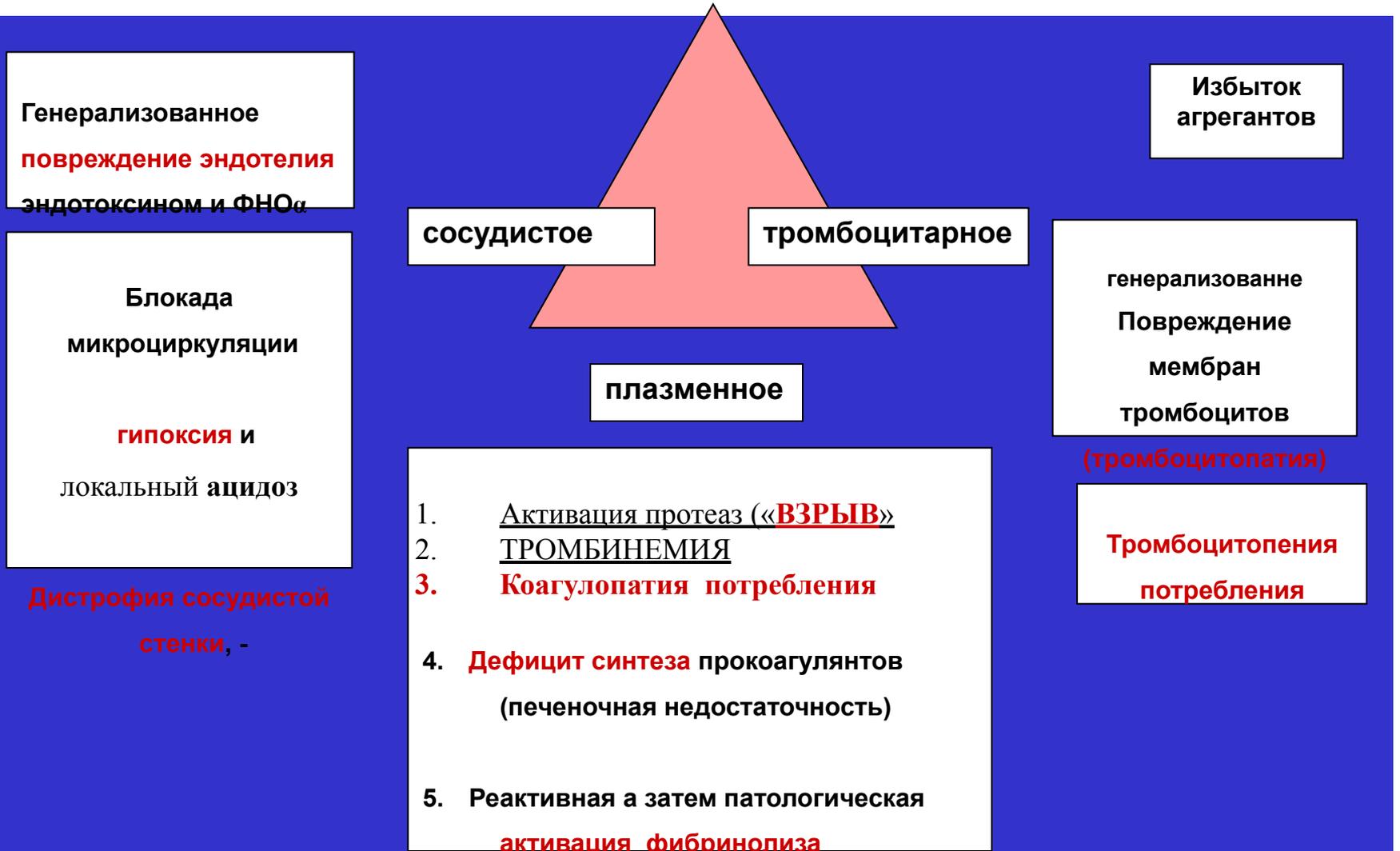
— ГИСТАМИН

уровня шунтирования

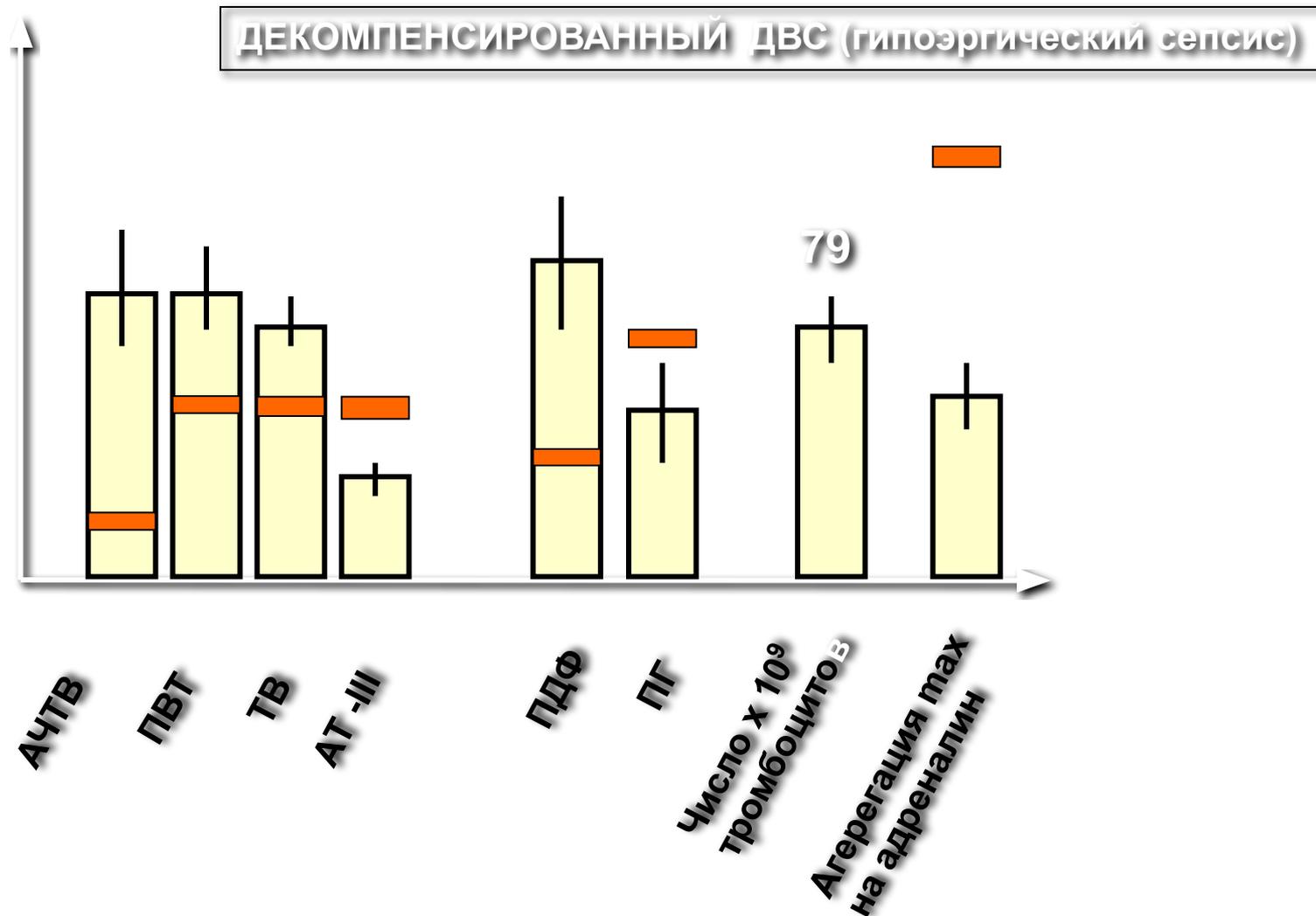
2



при ДВС- нарушены все 3 звена системы гемостаза

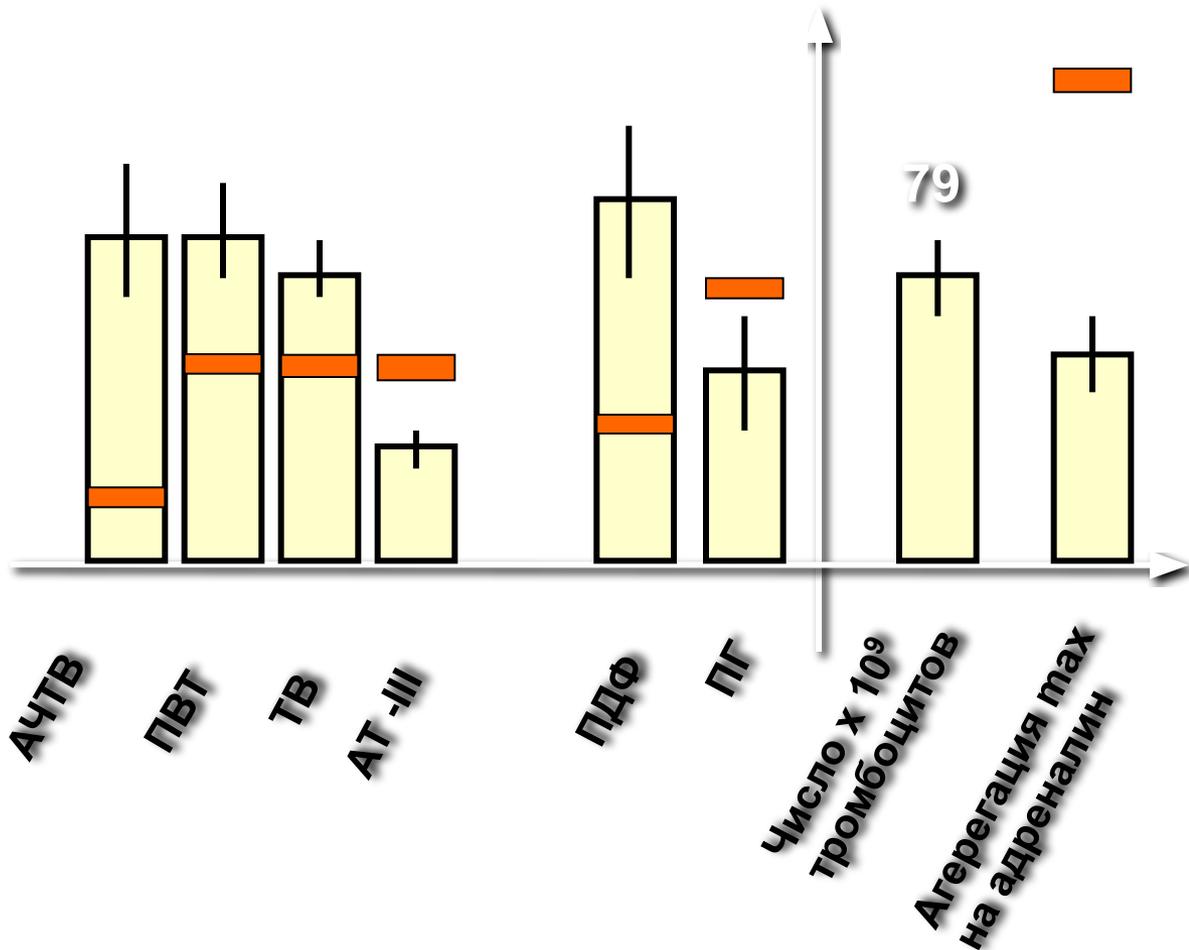


НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДВС СИНДРОМА

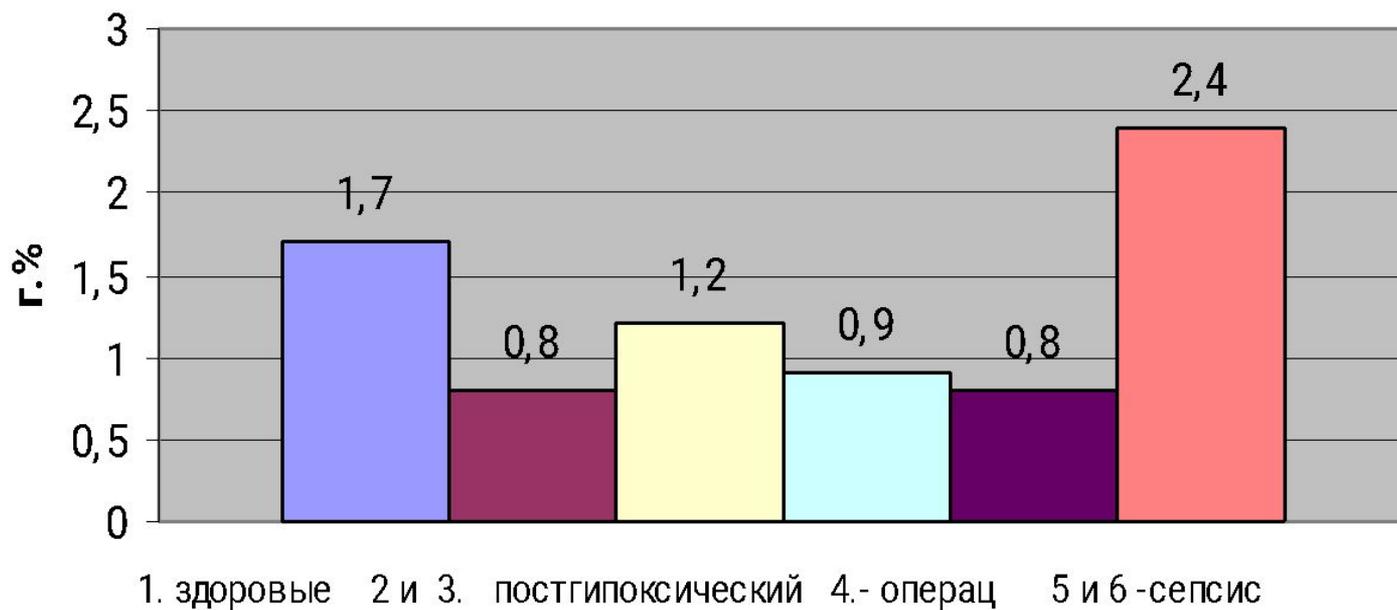


НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДВС СИНДРОМА

ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫЙ ДВС (гипоэргический сепсис)

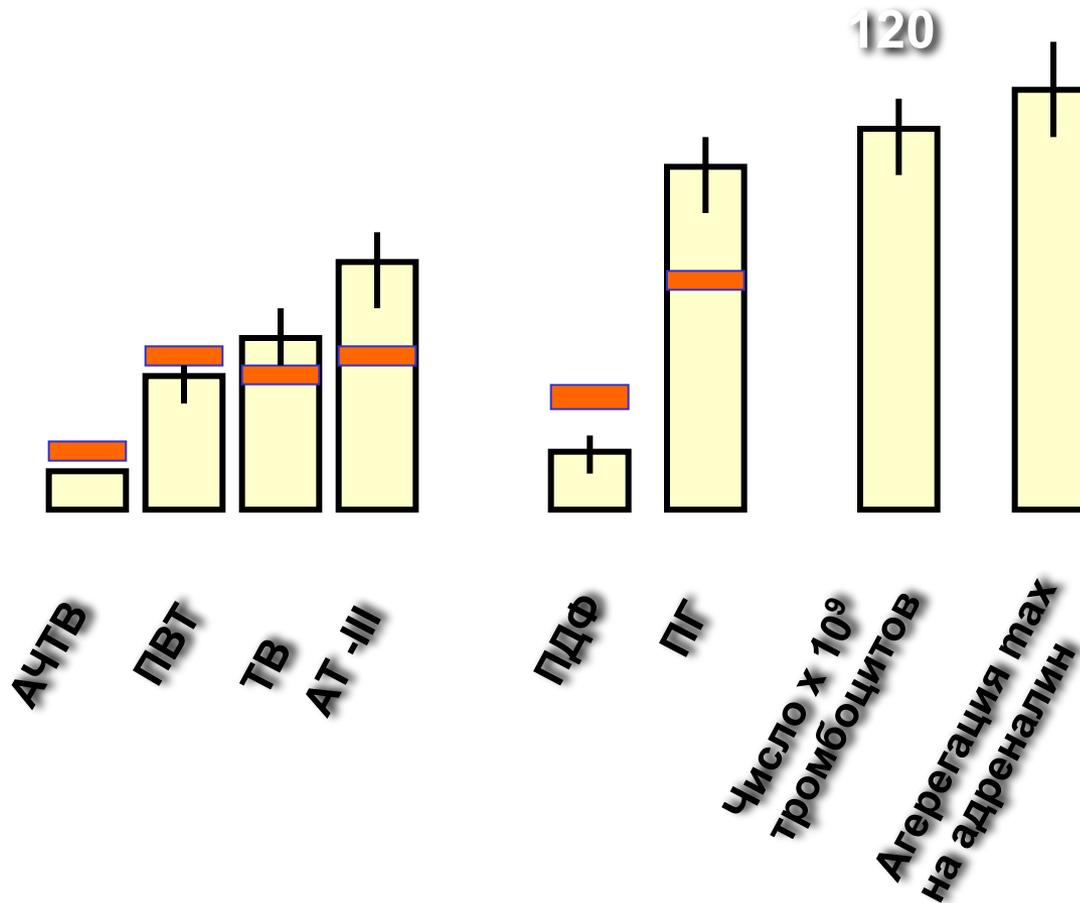


АТ III при ДВС различного генеза



НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДВС СИНДРОМА

СВЕРХОКОМПЕНСИРОВАННЫЙ ДВС (гиперэргический сепсис)



Патогенез гемостазиологических расстройств при ДВС

Гиперкоагуляция,

вследствие активации обоих путей коагуляции, при ведущей роли **ВНЕШНЕГО системного поражения эндотелия**

"Протеолитический взрыв"-

вследствие активации 4-х плазменных систем:

свертывающей-



фибринолитической)



калликреин-кининовой



Комплемента



поступления **клеточных** протеаз,

сгустки, тромбы

тромботический синдром

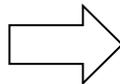
ПДФ

геморрагический синдром

↓ АД

повышение **сосудистой** проницаемости
стимуляция **всех** звеньев гемостаза

Коагулопатия и тромбоцитопения потребления с истощением про- и антикоагулянтов (I, II, V, VIII, XIII AT III, протеинов C, S Увеличение. ПДФ

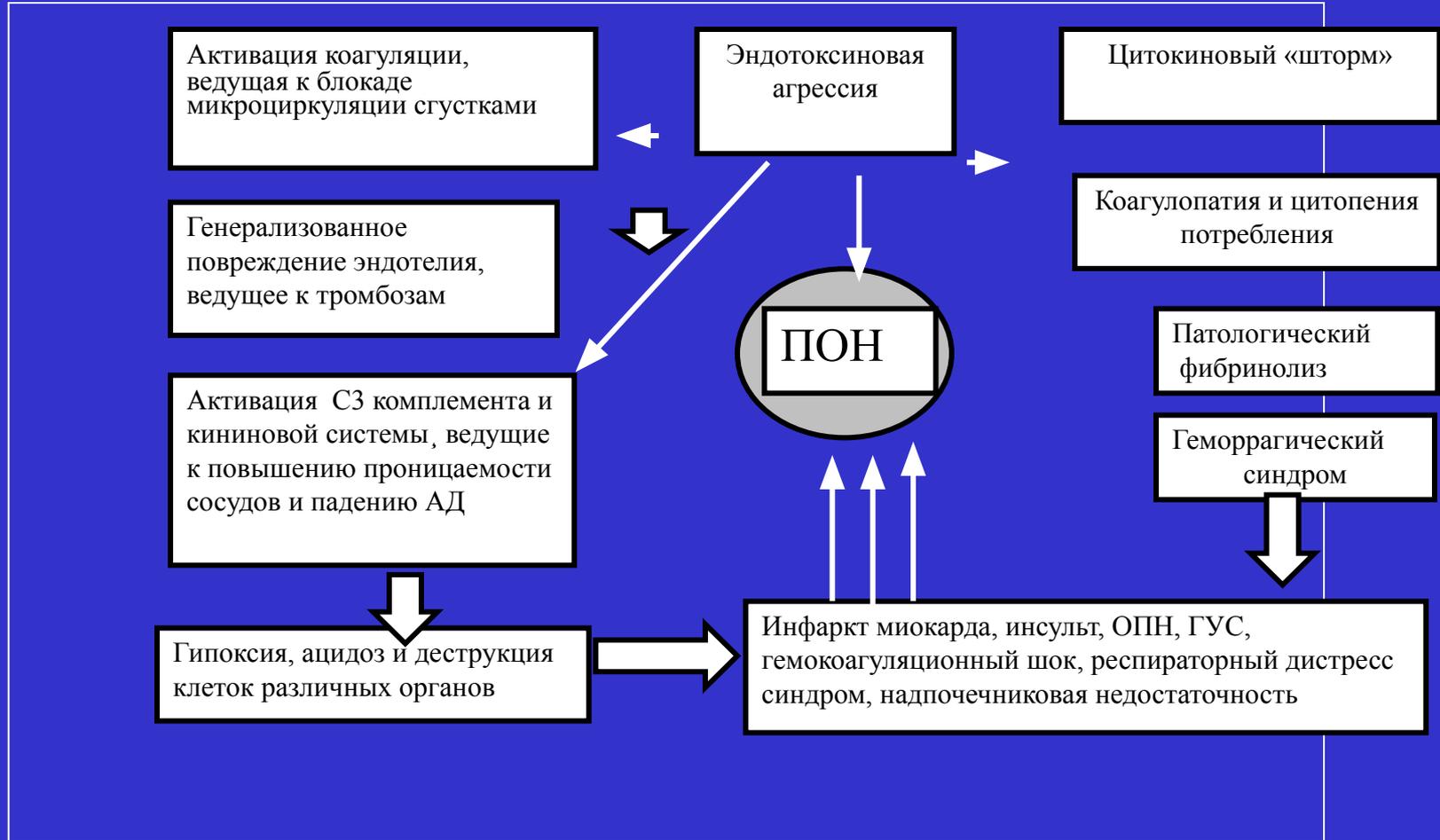


**эндотоксинемия
Эндотоксикоз
Цитокиновый «шторм»**

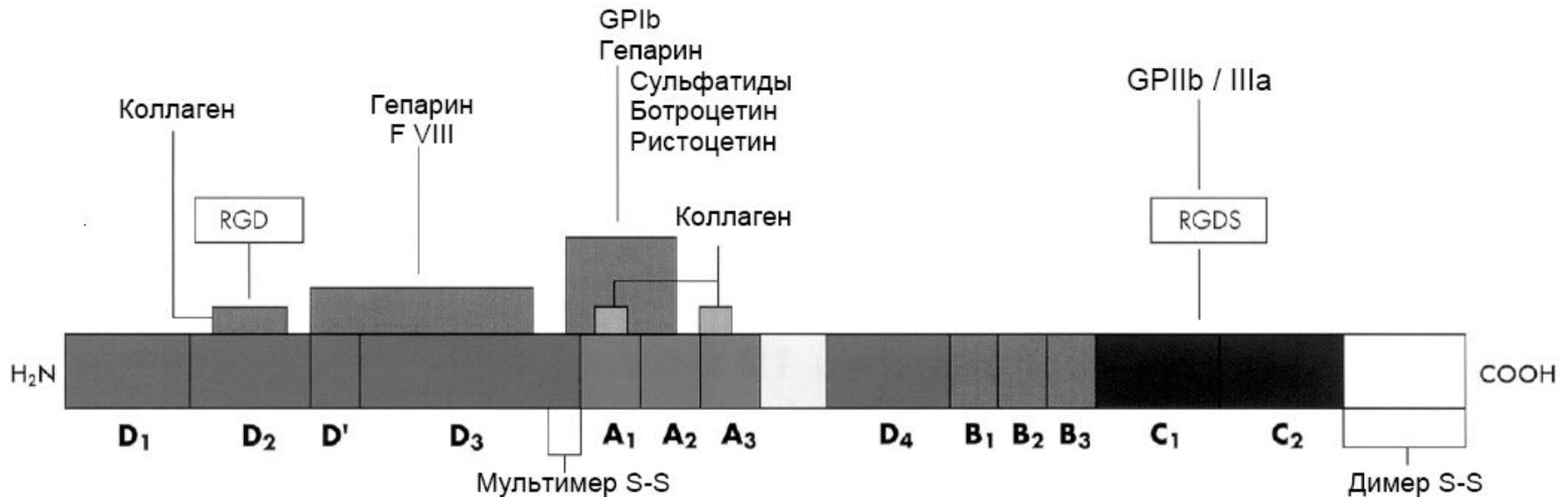
Патологический фибринолиз

Тромбо - геморрагический синдром

Патогенез полиорганной недостаточности при ДВС

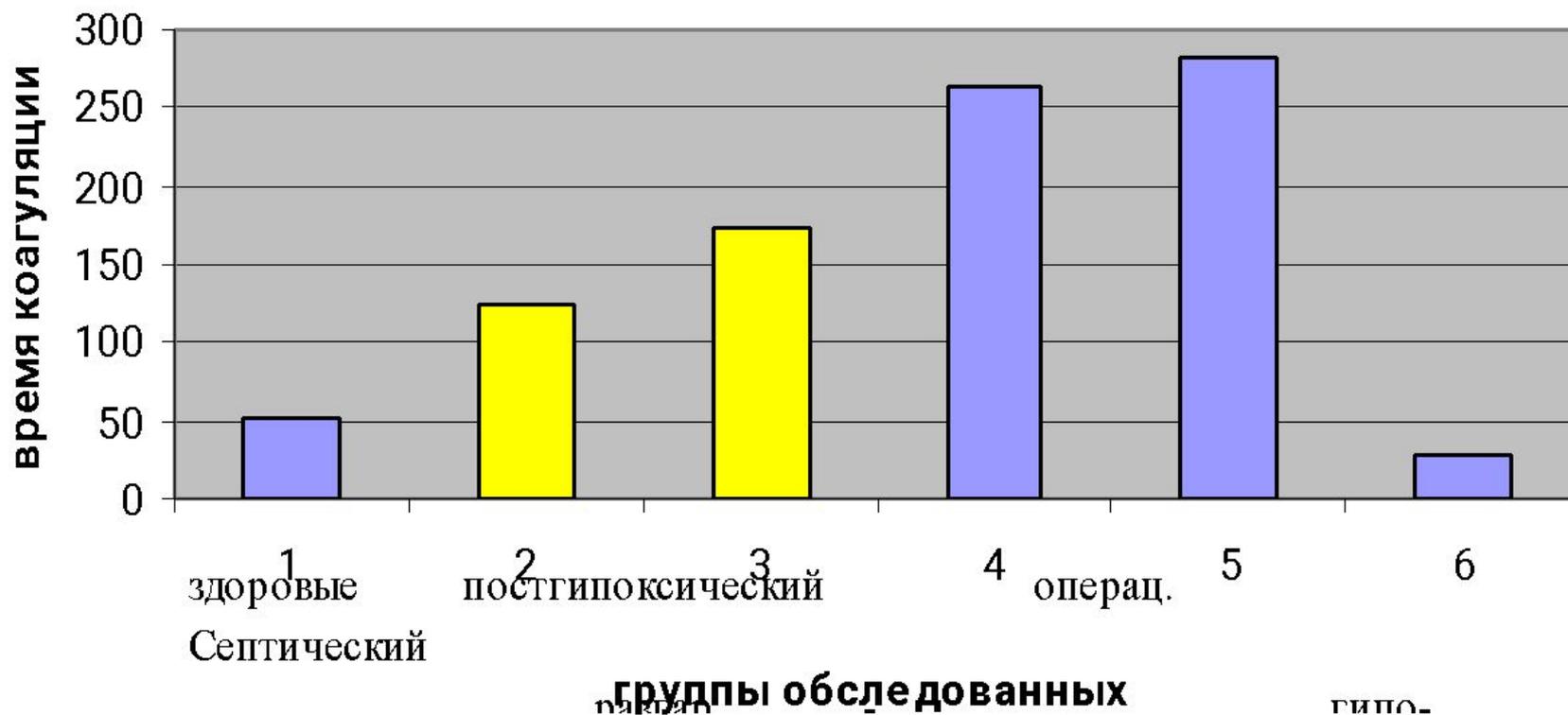


Структура фактора Виллебранда



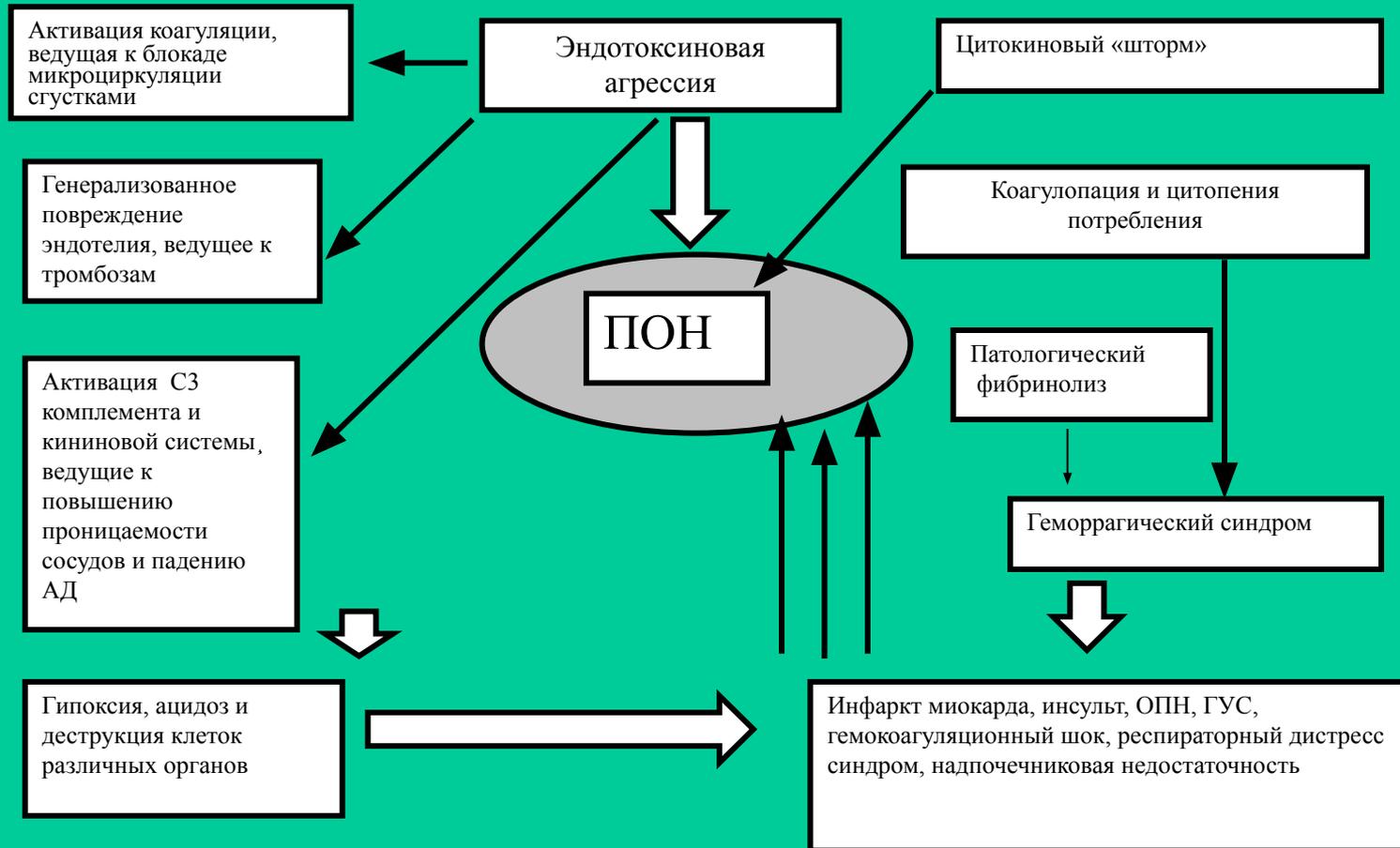
Структурно-функциональная модель фактора Виллебранда. Основные элементы связывания: A₁, A₂, A₃, D₂, D', D₃, C₁

АЧТВ при различных вариантах ДВС синдрома



ПОН

Патогенез полиорганной недостаточности при ДВС синдроме



ДВС

- **Синдром полиорганной недостаточности, вызванный блокадой микроциркуляции сгустками и тромбами, эндотоксикозом и дисфункцией клеток в связи с внутрисосудистой активацией коагуляции с последующим потреблением про- и антикоагулянтов, тромбоцитов, сопровождающийся клиникой тромбозов и геморрагий.**