

Diseminovaná intravaskulární koagulace

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC, lat. *dis-sēmināta* – roze-setá) je získaný stav vyznačující se patologicky zvýšenou koagulační aktivitou s tvorbou trombů v periferní cirkulaci a postupným **vyčerpáním koagulačních faktorů**, který následně vede k **zvýšení krvácivosti**. Vyskytuje se jak v akutní tak i v chronické formě.

DIC vzniká vždy sekundárně jako odpověď na určitý tkáňový inzult.

Rizikové faktory zapříčiňující vznik DIC

- sepsa,
- trauma, především neurotrauma,
- nádorové onemocnění,
- těžká potransfusní reakce,
- revmatologické onemocnění,
- gynekologicko-porodnické komplikace: embolie plodové vody, abrupce placenty, HELLP syndrom, eklampsie, syndrom mrtvého plodu;
🔍 *Podrobnější informace naleznete na stránce DIC (gynekologie a porodnictví).*
- těžké selhání jater,
- poruchy mikrocirkulace (šokové stavy),
- vystavení cirkulující krve cizorodým materiálům (mimotělní oběh).^[1]

Pravidlo čtyř P (orgány nejčastěji se podílející na vzniku DIC). Orgány, které jsou bohaté na trombokinázu.

- Plíce.
- Prostata.
- Pankreas.
- Placenta.^[2]

Za těchto patologických stavů se mohou dostat do cévního systému

- buňky z jiných tkání (např. během porodu (aspirace plodové tekutiny), těžkého poranění, operace nebo při proniknutí metastatických buněk do oběhu),
- patologické myelo/lymfoproliferační buňky,
- endotelie a monocyty aktivované cytokiny (hlavně TNF a IL-1) a endotoxinem (systémové záněty (hlavně septický šok způsobený gram-negativními bakteriemi, které ve své buněčné stěně nesou endotoxin)),
- cytoplazmatický tkáňový faktor uvolněný z lyzovaných erytrocytů.

Patofyziologie

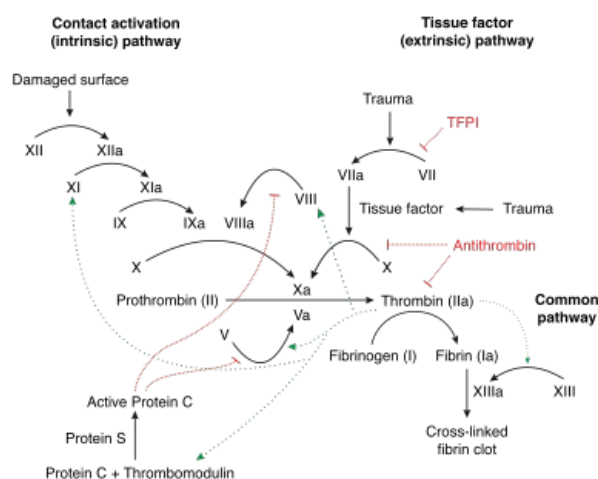
Fyziologická koagulace je lokální záležitost, avšak DIC (jak už z názvu vyplývá) je koagulace nekontrolovaně „rozšířena“ na mnohých místech cévního řečiště.

Zásadní faktory v patofyziologii DIC

- zvýšená produkce trombinu,
- suprese antikoagulačních mechanismů,
- porucha fibrinolýzy,
- aktivace zánětu.

Celý proces je nastartován aktivací "**vnějšího (extravaskulárního) systému**" koagulace – aktivací plazmatického koagulačního **faktoru VII** navázáním na **tkáňový faktor III**. Tkáňový faktor je látka obsažená ve fosfolipidové membráně buněk a v cirkulaci se za normálních okolností nevyskytuje. Je však přítomna extravazálně nebo v některých krvinkách, které ho ale neexprimují na svůj povrch. Kromě aktivace **faktoru IX** (aktivace vnitřního systému vnějším) a **X** je faktor VII schopen aktivovat i sám sebe.

Aktivace faktoru IX vede dále ke zvýšené produkci aktivovaného faktoru X. Aktivovaný faktor X pak vede k přeměně **protrombinu** na **trombin** a následnému štěpení **fibrinogenu** na fibrin monomer, který vytváří vlákna – fibrin polymer – a vede k tvorbě intravaskulární "fibrinové sítě". Trombin také aktivuje krevní destičky. Aktivace zahrnuje změny tvaru destiček, zvýšený pohyb, uvolnění obsahu jejich granul a agregaci^[3]. Tato diseminovaná koagulační aktivita způsobuje mikroembolizace do periferie, čímž výrazně narušuje orgánovou perfuzi a napomáhá rozvoji ischemie v postižených oblastech.



Koagulační kaskáda.

Koagulační a antikoagulační systém je za normální situace v rovnováze. Koagulace je regulována jednak zpětnou vazbou mezi jednotlivými stupni koagulační kaskády a dále pak cirkulujícími inhibitory koagulace. Nejúčinnější je **antitrombin III**, který svou vazbou na trombin a další faktory koagulační kaskády (IXa, Xa, XIa, XIIa) inhibuje jejich činnost. Účinek antitrombinu III představuje asi 75 % antitrombinové aktivity. Zbýlých 25 % představují faktory jako **α_2 -makroglobulin**, **heparin kofaktor II** a **α_1 -antitrypsin**^[3]. Aktivitu antitrombinu III zvyšuje přítomnost kyselých proteoglykanů jako je **heparin**. Heparin navázaný na antitrombin mění jeho konformaci a umožňuje vazbu na další substráty. Trombin se dále váže s **trombomodulinem** a přeměňuje **protein C** na aktivní protein C, který ve spojení s jeho kofaktorem **proteinem S**, degraduje aktivované koagulační faktory V a VIII^[3].

Vytvořené fibrinové řetězce jsou štěpeny aktivovaným produktem plasminogenu, **plasminem**, který je aktivován působením **tkáňového aktivátoru plasminogenu tPA**, na degradační produkty fibrinu.

Koagulační a antikoagulační děje jsou úzce spjaty se zánětlivou reakcí a mnohé proteiny zúčastněné v koagulačním řetězci jsou zároveň proteiny akutní fáze zánětlivé reakce. Při rozvoji DIC se uplatňuje jednak koagulační a antikoagulační aktivita, ale také zánětlivá reakce, která dále prohlubuje DIC. Antitrombin je během DIC spotřebováván na inhibici koagulace a zároveň je štěpen elastázou produkovanou neutrofily aktivovanými zánětlivou reakcí. Navíc může být narušena i produkce antitrombinu v játrech jako následek poškození jater nedostatečnou perfúzí a ischemií, způsobenou mikroembolizacemi v jaterních cévách^[4]. Antikoagulační aktivitu narušuje i spotřeba dalších faktorů koagulace a antikoagulace. Zánětlivé cytokiny snižují expresi trombomodulinu na buněčných membránách. Fibrinolýza a antikoagulace proto nemohou udržet krok s přibývajícím aktivitou koagulace, což vede k další mikroembolizaci do tkání, rozvoji ischemie, orgánovému poškození, rozvoji zánětu a SIRS a vzniku MODS, vyčerpání koagulačních a antikoagulačních faktorů a následnému krvácení s rozvojem šoku, ke kterému přispívá i zánětlivá aktivita zvýšenou permeabilitou cévních stěn a únikem tekutin z intravazálního prostoru.

Klinický průběh

Akutní forma

- etiologie: infekce, sepse, polytraumata, popáleniny, hemolytické transfúzní reakce, těžká jaterní onemocnění;
- rozvíjí se během několika minut až hodin;
- může převládat krvácivá nebo trombotická složka (dle charakteru základního onemocnění a výchozího stavu koagulace);
- krvácení může být mírné (z čerstvých vpichů a ran) i dramatické, život ohrožující – *purpura fulminans* – rozsáhlé krvácení do kůže spojené s horečkou a hypotenzí;
- trombózy v mikrocirkulaci → poškození ledvin, jater, plic a CNS → až multiorgánové selhání;
- okluze větších cév končetin → gangréna.^[5]

Akutní DIC probíhá ve čtyřech fázích:

1. **Iniciální stádium (triggerstadium):**
 - začátek aktivace koagulačního stavu při jednom z rizikových onemocnění, stádium hyperkoagulace zatím beze změn ve výsledcích laboratorních vyšetření,
2. **Kompenzovaná DIC (hyperkoagulační fáze):**
 - počínající změny laboratorních vyšetření, počínající fibrinolýza a zvýšená spotřeba koagulačních faktorů,
3. **Manifestní subakutní DIC (hyperfibrinolytická fáze):**
 - snížení koagulace, hemoragické diatézy, zvýšená spotřeba koagulačních faktorů a zvýšená fibrinolýza, typické změny laboratorních vyšetření,
4. **Dekompenzovaná DIC:**
 - masivně snížená koagulace, hemoragické diatézy, masivní fibrinolýza, typické změny laboratorních vyšetření.^[6]

Chronická forma

- etiologie: nádorová onemocnění, rozsáhlé cévní malformace, autoimunitní choroby;
- rozvíjí se během dní až týdnů;
- klinicky bývá asymptomatická;
- diagnostika laboratorní vyšetření koagulace;
- může za určitých okolností přejít do akutní formy.^[5]

Klinický obraz

Kombinace defektu koagulace (snížená koncentrace prokoagulačních faktorů) s defektem primární hemostázy (trombocytopenie) vede k poruchám v následujících orgánových systémech:

- **Cirkulace:** spontánní, těžce stavitelné krvácení, petechie a podkožní krvácení, difúzně lokalizované trombózy.
- **Kardiovaskulární systém:** hypotenze, tachykardie, rozvoj šoku.
- **Nervový systém:** ložiskové změny (následky mikroembolizace), poruchy vědomí.
- **GIT:** meléna, hemateméza.
- **Urogenitální systém:** hematurie, metroragie, oligurie.^[7]

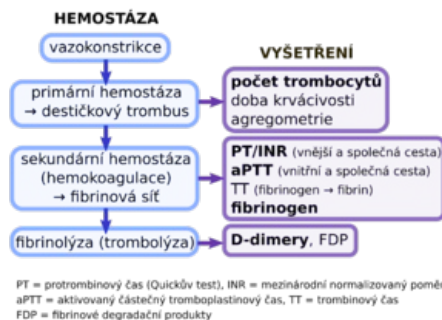
Komplikace

Tento stav může být komplikovaný embolizacemi do různých orgánových systémů. Hlavně: ledviny (akutní renální selhání), plíce (ARDS), CNS (cévní mozkové příhody), cirkulace (rozvoj šoku).

Diagnóza

Pro diagnózu DIC neexistuje žádný přímý laboratorní test. Diagnózu je proto nutné určit dle anamnézy, klinického stavu pacienta a pomocných laboratorních vyšetření.

- vyšetření koagulace aPTT a PT je prodloužené resp. zvýšené,
- hladina antitrombinu III a faktorů V a VII je snižena,
- zvýšená koncentrace FDP (fibrin degradation products, FDP) a D-dimerů, specificita těchto testů je však limitována tím, že oba markery jsou zvýšené u stavů jako trauma, operace, tromboembolismus,
- snížená koncentrace fibrinogenu,
- trombocytopenie.^[8]



Přehled vyšetření hemostázy.

Scoring pro diagnostiku DIC

Rizikové faktory	Sepse, trauma, gynekologicko-porodnické komplikace spojené s možným výskytem DIC
Laboratoř	Stanovení trombocytů, FDP's, fibrinogenu, AT III, aPTT, PT
Scoring	Trombocyty > 100 0 bodů, < 100 1 bod, < 50 2 body Markery degradace fibrinu (FDP) bez elevace 0 bodů, mírná elevace 2 body, masivní elevace 3 body Prodloužené PT < 3 s 0 bodů, 3-6 s 1 bod, > 6 s 2 body Fibrinogen > 1g/l 0 bodů, < 1g/l 1bod

Skóre 5 a více spolu s rizikovými faktory svědčí pro DIC – skóring opakujeme denně ^[8]

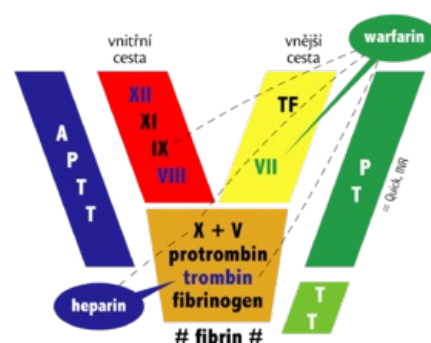


Schéma koagulace.

Diferenciální diagnóza

- jiné konsumpční koagulopatie,
- trauma, velké krevní ztráty, operace a následná náhrada ztrát (volumoterapie) spolu se zředěním koagulačních faktorů,
- trombocytopenie,
- hemolyticko uremický syndrom (HUS),
- idiopatická trombocytopenická purpura,
- heparinem navozená trombocytopenie^[8].

Léčba

- Terapie primárního onemocnění – odstranění příčiny DIC.
- Stabilizace oběhu, adekvátní ventilační podpora, zajištění diurézy.
- Léčba koagulační poruchy – přerušení aktivace (antitrombin, heparin – u chronické formy) a doplnění chybějících složek s cílem dosáhnout účinných hladin koagulačních faktorů, fibrinogenu a trombocytů:
 - trombokoncentrát – k udržení počtu trombocytů optimálně > 50 × 10⁹/l;
 - čerstvá mražená plazma – při krvácivých projevech a prodloužení PT;
 - fibrinogen – při poklesu pod 1 g/l;
 - antitrombin – u chronické formy DIC, s cílem dosáhnout 100-120% hladiny antitrombinu III;
 - heparin – kontroverzní, používá se u chronické formy DIC;
 - aktivovaný protein C;
 - rekombinantní aktivovaný faktor VII.^[5]

Čerstvá mražená plazma obsahuje všechny pro- a anti-koagulační faktory (závisí ale na koncentracích těchto faktorů v plasmě dárce). FFP ale také obsahuje značné množství vody, albuminu a ostatních plazmatických bílkovin, proto může transfuze velkého množství plasmy vyvolat dekompenzaci především u kardiálně nestabilních pacientů. Někteří autoři však považují podání heparinu za sporné. **Cave! Heparin nepodáváme krvácejícím pacientům.** Heparin účinkuje pouze pokud je dostatečná plasmatická koncentrace AT III (více než 70 % normy). Proto je nutné znát jeho koncentraci a případně je doplnit infuzí. Speciální koncentráty koagulačních faktorů (PPSB) atd. – mohou znovu nastartovat koagulaci. Nepodáváme nikdy pokud je nedostatečná koncentrace AT III^[6].

Souhrnné video



Odkazy

Související články

- DIC (gynekologie a porodnictví)

Reference

1. LEVI, M, E DE JONGE a T MAYES. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Annals of Medicine*. 2004, roč. 36, vol. 1, s. 41, ISSN 1365-2060.
2. HEROLD, Gerd, et al. *Herold Innere Medizin*. 1. vydání. 2008. 895 s. s. 123-4. ISBN 3890197043.
3. MURRAY, Robert K, Daryl K GRANNER a Peter A MAYES, et al. *The Harper's Illustrated Biochemistry*. 23. vydání. East Norwalk : Appelton & Lange, 1993. 872 s. s. 718. ISBN 80-7319-013-3.
4. LEVI, M a E DE JONGE. Disseminated intravascular coagulation: What's new?. *Critical Care Clinics*. 2005, roč. 21, vol. 3, s. 67, ISSN 07490704.
5. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 562-564. ISBN 978-80-7262-772-1.
6. HECK, Michael a Michael FRESENIUS. *Repetitorium Anästhesiologie*. 5. vydání. Heidelberg : Springer, 2007. 642 s. ISBN 978-3-540-46575-1.
7. BECKER, Joseph U. *Disseminated Intravascular Coagulation* [online]. Poslední revize 2009-09-10, [cit. 2010-05-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/199627-overview>>.
8. BECKER, Joseph U a Charles R WIRA. *Disseminated Intravascular Coagulation: Differential Diagnoses & Workup* [online]. Poslední revize 10.9.2009, [cit. 2010-06-30]. <<https://emedicine.medscape.com/article/199627-diagnosis>>.

Použitá literatura

- NEČAS, Emanuel, Karel ŠULC a Martin VOKURKA. *Patologická fyziologie orgánových systémů. Část I*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-0615-6.