

# 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).<sup>[1]</sup>

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

- Plíce.
- Prostata.
- Pankreas.
- Placenta.<sup>[2]</sup>

## 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

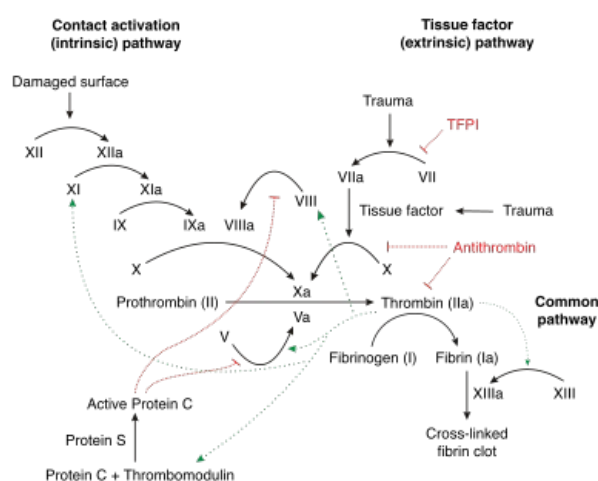
Fyziologická koagulace je lokální záležitost, avšak DIC (jak už z názvu vyplývá) je koagulace nekontrolovaně „rozšířena“ na mnohých místech cévního řečiště.

## 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<sup>[3]</sup>. Tato diseminovaná koagulační aktivita způsobuje mikroembolizaci 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  **$\alpha_2$ -makroglobulin**, **heparin kofaktor II** a  **$\alpha_1$ -antitrypsin**<sup>[3]</sup>. 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<sup>[3]</sup>.

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<sup>[4]</sup>. 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, seps, 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.<sup>[5]</sup>

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.<sup>[6]</sup>

### Chronická forma

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

## 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.<sup>[7]</sup>

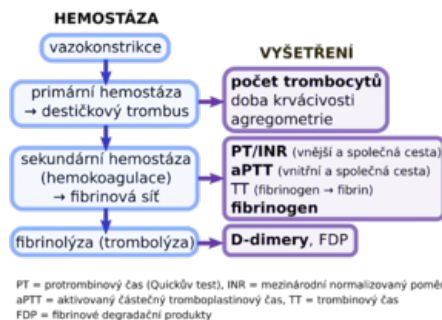
# Komplikace

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.<sup>[8]</sup>



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	<b>Trombocyty</b> > 100 0 bodů, < 100 1 bod, < 50 2 body <b>Markery degradace fibrinu (FDP)</b> bez elevace 0 bodů, mírná elevace 2 body, masivní elevace 3 body <b>Prodloužené PT</b> < 3 s 0 bodů, 3-6 s 1 bod, > 6 s 2 body <b>Fibrinogen</b> > 1g/l 0 bodů, < 1g/l 1bod

Skóre 5 a více spolu s rizikovými faktory svědčí pro DIC – skóring opakujeme denně<sup>[8]</sup>

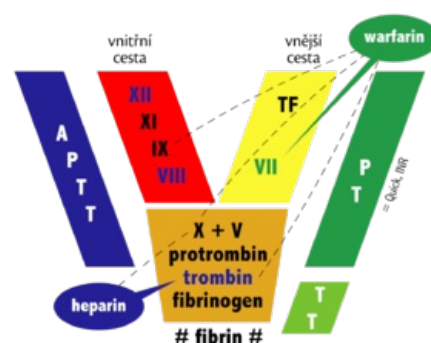


Schéma koagulace.

## 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<sup>[8]</sup>.

## 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 × 10<sup>9</sup>/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.<sup>[5]</sup>

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<sup>[6]</sup>.

## 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.