



ТАРАСЕНКО С.О.^{1,2}, ДУБРОВ С.О.^{1,2},
СУСЛОВ Г.Г.^{1,2}

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ СИНДРОМУ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО ЗГОРТАННЯ ТА СЕПСИС-ІНДУКОВАНОЇ КОАГУЛОПАТІЇ

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

² Київська міська клінічна лікарня №17

Клінічні прояви синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (DIC) залежать від переважання суми векторів гіперкоагуляції та гіперфібринолізу і дуже пов'язані з основним захворюванням, на фоні якого формується DIC. Питання розуміння складного патогенезу, своєчасної діагностики явного DIC та ранніх проявів DIC залишаються актуальним викликом для лікарів інтенсивної терапії та провідних профільних товариств по вивченню проблем гемостазу та тромбоутворення. В наведеному огляді літератури проаналізовано шляхи розвитку DIC, сучасний стан можливості використання діагностичних маркерів для виявлення DIC, особливо при сепсисі. Окремим питанням висвітлена діагностика сепсис-індукованої коагулопатії на тлі розвитку поліорганної недостатності. Діагностичні шкали наведені у вигляді порівняльних таблиць для більш зручного сприйняття інформації і запам'ятовування і подальшого імплементації в клінічній практиці

Ключові слова: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, DIC, фенотипи DIC синдрому, сепсис-індукована коагулопатія, SIC, діагностичні шкали.

ВСТУП

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (англ. Disseminated intravascular coagulation (DIC)) - є клініко-патологічним синдромом. Це набуте захворювання, що характеризується генералізацією внутрішньосудинної коагуляції в ході різних захворювань або патологічних станів. Як причиною, так і наслідком DIC є порушення мікроциркуляції, які можуть проявлятися поліорганною недостатністю [1, 2]. Згідно концепції Міжнародного Товариства Тромбозів та Гемостазу (the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)) [3] DIC - це захворювання, яке характеризується утворенням продуктів, пов'язаних з фібрином (розчинний фібрин (РФ), продукти деградації фібрину (ПДФ), D-димер і т.д.), а також придбаними (запальними) або незапальними порушеннями в мікроциркуляторному руслі, які виникають у відповідь на гіперпродукцію пов'язаних з фібрином продуктів.

DIC може спостерігатися у 30-50% пацієнтів із сепсисом [4, 5], він розвивається приблизно у 1% усіх госпіталізованих пацієнтів, може розвинути у пацієнта будь-якого віку, у представників всіх рас і жодної особливої схильності до статі не зафіксовано. Прогноз пацієнтів із DIC залежить від тяжкості коагулопатії та основного захворювання (табл.1), що призвів до DIC. Статистичні показники до специфічної для DIC захворюваності та смертності відрізняються в залежності від використовуваних діагностичних критеріїв та основної патології [3, 6].

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезі DIC синдрому ключову роль відіграють наступні зміни в системі гемостазу [7]:

- надмірне утворення тромбіну, спричинене надмірною експресією тканинного фактора (ТФ), пов'язаною з основним процесом захворювання;
- активація тромбоцитів;

Для кореспонденції: ТАРАСЕНКО Сергій Олександрович, к.мед.н., асистент кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; e-mail: starasenko1@gmail.com; ORCID orcid.org/0000-0001-9970-4574

Таблиця 1. Клінічні стани, пов'язані з DIC

Клінічний стан	Причина (приклади)
Сепсис та важкі інфекції:	Потенційно будь-який мікроорганізм (бактеріальна, вірусна, протозойна, грибова, рикетсіоз тощо та ін.), включаючи важкий гострий респіраторний синдром
Травма	Тяжкі пошкодження тканин, опіки, множинні переломи кісток Черепно-мозкова травма Жирова емболія
Ушкодження органа	Тяжкий панкреатит
Злоякісні захворювання	Солідні пухлини Гематологічні злоякісні новоутворення (наприклад, гострий промієлоцитарний лейкоз)
Акушерство	Відшарування плаценти Емболія навколоплідних вод Синдром HELLP (гемоліз, підвищення ферментів печінки, тромбоцитопенія) Завмерла вагітність
Судинні аномалії	Гігантські гемангіоми (синдром Касабаха-Мерріта) Аневризми великих судин (наприклад, аорти)
Печінкова недостатність	Цирроз Гострий печінковий некроз
Важкі токсичні або імунологічні реакції	Укуси змії Переливання несумісної групи крові Реакція відторгнення трансплантата

- дефект природних антикоагулянтних шляхів, включаючи інгібітор шляху тканинного фактора (TFPI), антитромбін (АТ) та білок С (РС);
- недостатня деградація фібрину внаслідок порушення фібринолізу або перебільшеної деградації фібрину та фібриногену;
- супутня активація системного запального процесу.

Відбувається стійка активація систем згортання та фібринолізу в кровоносних судинах через збільшення «факторів порушення» або зменшення «факторів захисту» [6, 8].

Лейкемія, акушерські та гінекологічні захворювання – це стани, при яких DIC виникає внаслідок прямого вивільнення тканинного фактора (TF), оскільки велика кількість TF, яка присутня в лейкоцитних клітинах і плаценті, викидається в системний кровообіг (рис. 1).

Сепсис, опіки, травми та великі хірургічні втручання тощо можуть активувати клітини крові та ендотеліальні клітини судин та призвести до про-

дукції та вивільнення в кровотік хімічних медіаторів, таких як фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкін-1 (IL-1). Вивільнення ендотоксинів (ліпополісахаридів (LPS) грамнегативних бактерій та пептидогліканів грампозитивних бактерій, призводить до активації ядерного фактора транскрипції (NF κB) через toll-подібні рецептори (TLR) та CD-14 макрофагів з продукцією цитокінів. У моделі, індукованій LPS, спостерігались запальні реакції, такі як збільшення цитокінів, еластази та СРБ. У випадках сепсису, де високий рівень ЛПС, спостерігається також висока частота ускладнень DIC [9, 10]. Також спостерігалася вираженіша супресія фібринолітичної системи та значніші прояви поліорганної дисфункції за рахунок гіперцитокінемії на моделях DIC шурів, індукованої ЛПС, ніж у моделі DIC, індукованої TF [11, 12].

Вважається, що в перебігу DIC-синдрому активація зовнішнього каскаду згортання є ключовим механізмом подальших порушень. Під впливом факторів, таких як інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини (TNF), ендотоксини, раковий прокоагулянт, відбувається посилена активація тромбіну в шляху, залежному від TF, що призводить до збільшення продукції фібрину. Внутрішній шлях активації системи коагуляції не відіграє значної ролі в активації тромбогенезу при DIC [13]. При ДВЗ спостерігається зниження активності ендогенних інгібіторів згортання. Часто спостерігається зниження концентрації антитромбіну III (АТ III), що обумовлено як його споживанням у процесі генералізованої активації тромбіну, так і його розпадом під впливом нейтрофільних еластаз та протеаз, а також порушенням продукції інгібіторів тромбіну.

Іншим протеїном, дефіцит якого спостерігається при генералізованій активації згортання, є протеїн С. Його знижена продукція є наслідком порушення експресії тромбомодуліну на ендотеліальних клітинах судин під впливом прозапальних цитокінів, що ще більше посилює протромботичний стан. Інша причина DIC синдрому - пригнічення функції фібринолітичної системи. Відбувається значна активація процесів, що пригнічують фібриноліз як результат збільшення продукції інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1). В перебігу DIC синдрому існує двосторонній зв'язок між прозапальними цитокінами та елементами системи згортання крові. З одного боку, інтерлейкіни та TNF-α призводять до активації системи згортання за механізмом, описаним вище, і одночасно процеси згортання активують ендотеліальні клітини, стимулюючи їх до вироблення прозапальних цитокінів, що призводить до утворення «замкненого кола». Необхідно також пам'ятати, що не тільки протеази системи гемостаза стимулюють запальну реакцію, але також прозапальні цитокіни вплива-

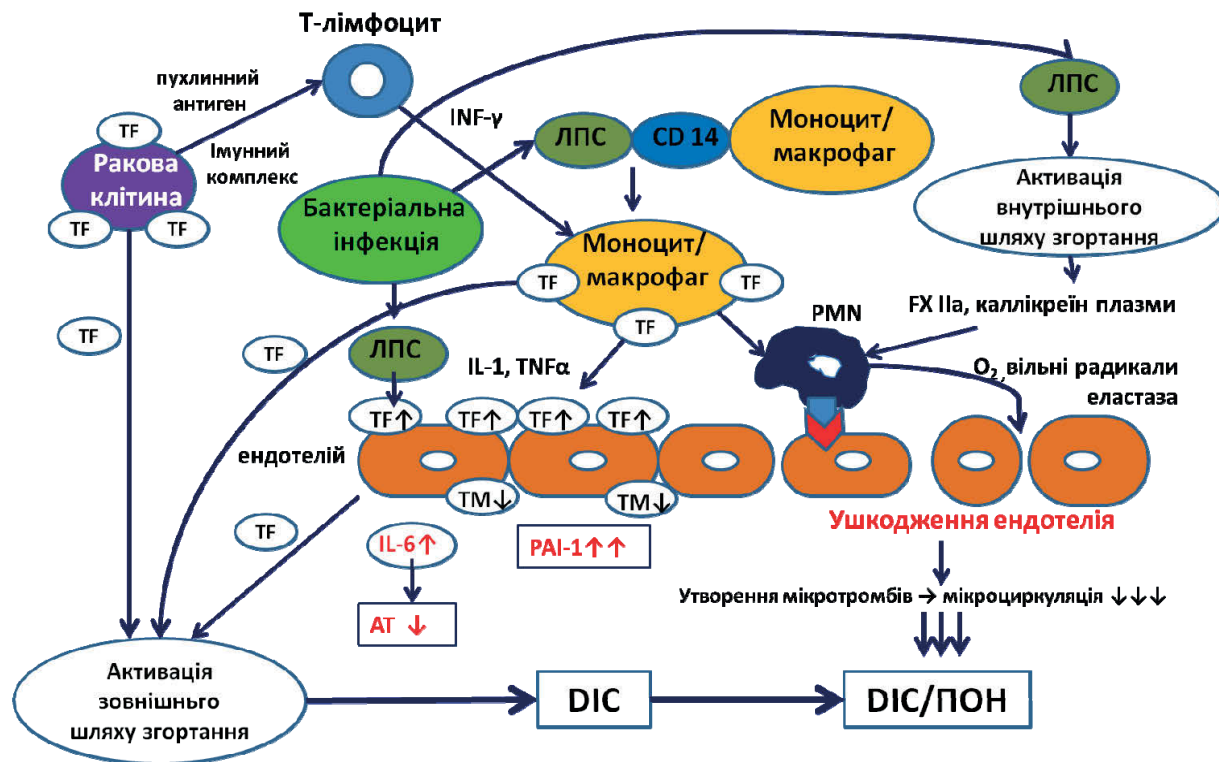


Рис. 1. Механізм запуску дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції у хворих на злоякісні пухлини та інфекційні захворювання. (адаптовано по [3]).

Примітки: АТ – антитромбін; IFN – інтерферон, IL-1, IL-6 – інтерлейкіни 1 та 6; ЛПС – ліпополісахариди; ПОН – поліорганна недостатність; РАІ-1 – інгібітор активатора плазміногена 1 типу; PMN – polymorphonuclear cell; TF – тканинний фактор; ТМ – тромбомодулін.

ють на реакції згортання та фібринолізу крові, наприклад TNF- α та IL-1 посилюють експресію TF та інгібують експресію тромбомодуліну (ТМ) на ендотеліальних клітинах судин. Генералізована активація системи згортання крові призводить до поступового споживання тромбоцитів, факторів згортання плазми та інгібіторів згортання, що може призвести до розвитку геморагічних ускладнень, включаючи загрозливі життю кровотечі, наприклад, у центральну нервову систему (ЦНС). З одного боку, згадані процеси призводять до утворення великої кількості тромбіну, який перетворює фібриноген у фібрин. Фібрин створює згустки в просвіті капілярів, споживаючи таким чином тромбоцити. Якщо згортання крові не зупинити вчасно, утворені згустки крові перекриють мікроциркуляцію та кровопостачання життєво важливих органів, викликаючи їх ішемію та призводячи до поліорганної недостатності [ПОН]. З іншого боку, утворення великої кількості згустків буде «споживати» фактори згортання крові і тромбоцити, що призведе до геморагічного діатезу. Більше того, продукти розкладання, що є результатом розпаду (деградації) фібриногену та фібрину (ПДФ), виявляють антикоагулянтні властивості, пригнічу-

ють функцію тромбоцитів, спричиняють цитотоксичну дію на судинний ендотелій та збільшують проникність капілярів, що ще більше порушує механізми гемостазу [14]. Схематично патогенез порушень системи гемостазу при DIC наведено на рис. 2.

Аномалії системи гемостазу у хворих на синдром DIC є результатом суми векторів гіперкоагуляції та гіперфібринолізу (рис. 3). Коли вектор гіперфібринолізу є помітним і домінуючим, кровотеча є основним симптомом; цей тип називається типом кровотечі або типом DIC з перевагою гіперфібринолізу. Ця форма синдрому DIC часто спостерігається у хворих на лейкемію (наприклад, гострий промієлоцитарний лейкоз); при акушерській патології або аневризмі аорти [15-17]. З іншого боку, коли більш суттєвий і домінуючий є вектор гіперкоагуляції, головний симптом симптомом є органна недостатність; цей тип синдрому DIC називається типом недостатності органів, типом DIC з переважанням гіперкоагуляції або типом гіпофібринолізу.

Ця форма синдрому DIC часто спостерігається у пацієнтів з інфекцією, особливо сепсисом. Повідомлялося, що підвищення рівня PAI-I, викликане

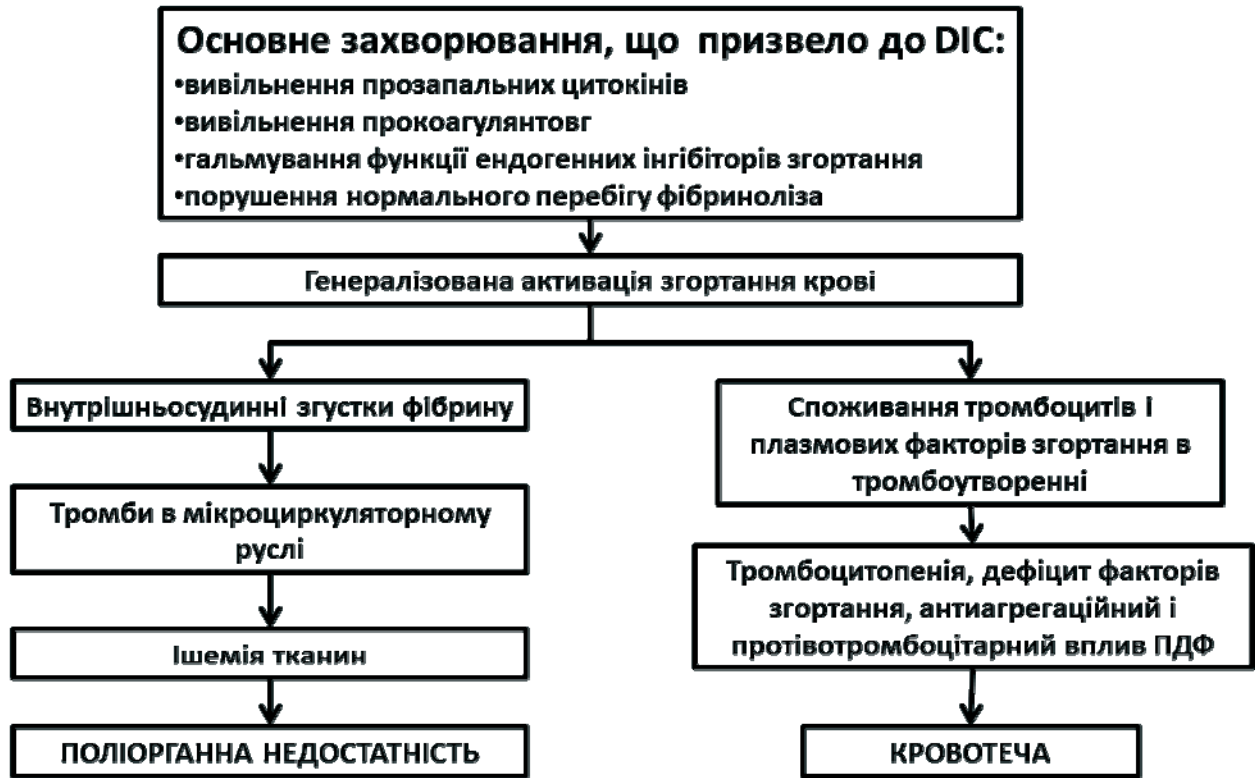


Рис. 2. Патофізіологія DIC – синдрому (адаптовано по [5, 6]).

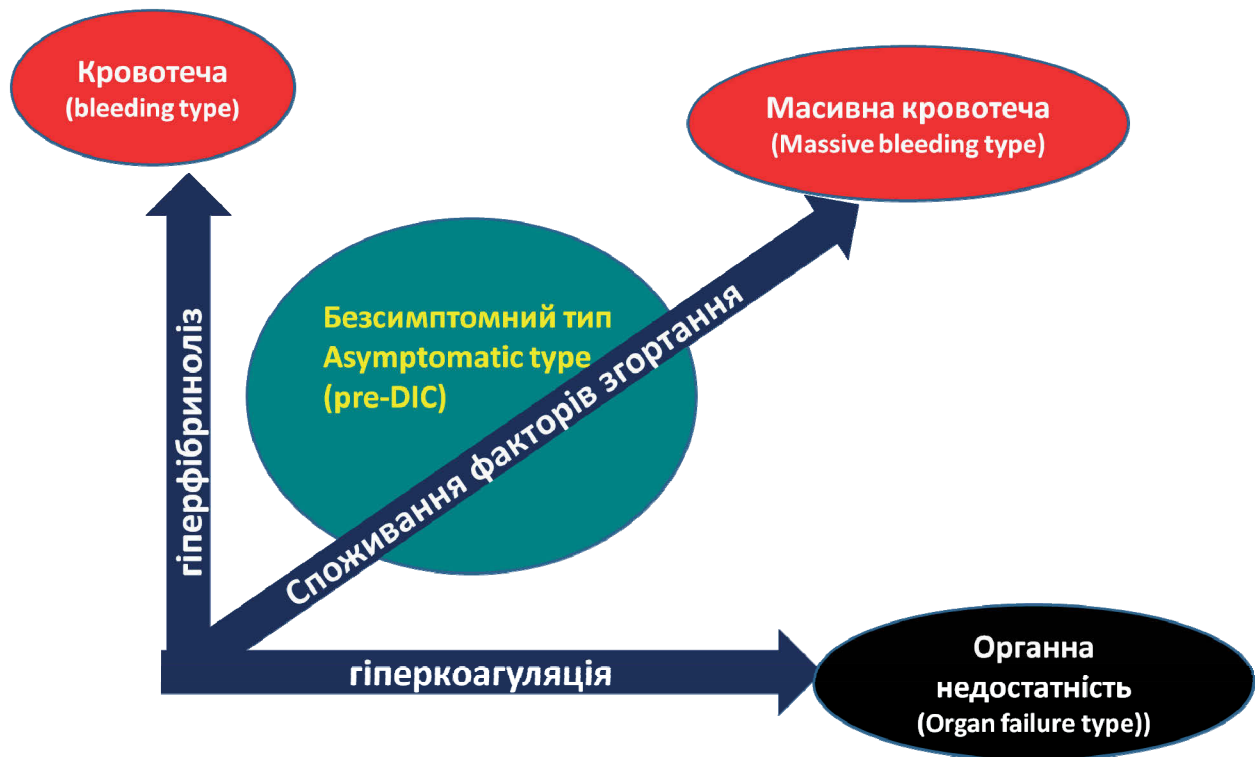


Рис. 3. Фенотипи клінічного перебігу синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (адаптовано за [17]).

помітно підвищеним рівнем цитокінів та ЛПС у крові, є причиною гіпофібринолізу. Більше того, нейтрофільні позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps, NET), які вивільняють ДНК з гістоном, нейтрофільною еластазою та катепсином G для захоплення та знищення патогенних мікроорганізмів, є у пацієнтів із сепсисом. Гістони сприяють апоптозу судинних ендотеліальних клітин та агрегації тромбоцитів [18, 19], тоді як нейтрофільна еластаза та катепсин G розкладають натуральний антикоагулянт - інгібітор шляху тканинного фактора (TFPI) для сприяння утворення тромбу [20]. Більше того, виділяється амфотерин (відомий також як High mobility group box 1 (HMGB1) з пошкоджених та мертвих клітин, посилюючи запальну реакцію [21].

Коли обидва вектори гіперкоагуляції та гіперфібринолізу значно виражені, відбувається масивна кровотеча, яка призведе до летального випадку, якщо своєчасно не компенсувати втрати трансфузією компонентів крові; такий тип синдрому DIC називається масивною кровотечею або споживчим типом DIC синдрому. Ця форма DIC синдрому спостерігається у пацієнтів з сильною кровотечею після травматичних великих операцій або у пацієнток з акушерськими кровотечами. Коли обидва вектори, гіперкоагуляції та гіперфібринолізу, слабкі, клінічні симптоми практично відсутні, хоча при лабораторних дослідженнях спостерігаються відхилення; такий тип DIC синдрому називається безсимптомним типом DIC синдрому або пре-DIC синдром [17]. Діагностика та лікування чотирьох типів DIC синдрому відрізняються [5]. Крім того, діагностика та лікування DIC синдрому ускладнюється тим фактом, що типи DIC синдрому можуть замінюватися або змінюватися. Пацієнти з DIC синдромом, спричиненим сепсисом (тип органної недостатності), гематологічною злоскісною пухлиною або акушерською патологією (тип кровотечі), можуть успішно лікуватися від DIC синдрому, тоді як DIC синдром на фоні солідного рака, може не відповідати на стандартні методи лікування. [17].

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ DIC

Згідно рекомендацій ISTH (2001) DIC синдром за клінічними проявами поділяють на гострий (явний) (overt-DIC) або хронічний (латентний) (non-overt-DIC) [1]. Картина розладів системи гемостазу залежить від основного захворювання, при якому спостерігається ДВЗ-синдром, та ефективності компенсаторних механізмів, тобто компенсаторне посилення синтезу факторів згортання в печінці, посилення тромбопоезу в кістковому мозку, а також збільшення кліренсу продуктів деградації фібрину [22]. При overt-DIC формі спостерігаються кровотечі з периферичних місць пункції,

посилення кровотечі з ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів і, в тяжких випадках, крововиливи в ЦНС. У той же час дисеміновані тромбоцитні зміни можуть призвести до поліорганної недостатності (печінкова недостатність, дихальна недостатність, ниркова недостатність, дисфункція ЦНС). При латентній формі ми маємо справу з помірно вираженими симптомами геморагічного діатезу у вигляді повторних кровотеч із носа та / або слизової оболонки рота та тенденцією до легкого розвитку підшкірних крововиливів. Ця форма DIC синдрому часто абсолютно безсимптомна, і єдиним доказом тривалої внутрішньосудинної коагуляції є відхилення, що спостерігаються під час лабораторних досліджень.

Явний DIC синдром має значно знижений гемостатичний потенціал. Характерною особливістю є відсутність нормальних регуляторних механізмів. Overt-DIC синдром пов'язаний як з кровотечами, так і з тромбоцитними проявами. Це може включати як мікросудинний тромбоз, так і тромбоз великих судин. У більшості випадків кровотеча обумовлена зниженою гемостатичною здатністю, побічним ефектом надмірного споживання факторів згортання крові та тромбоцитів під час активації коагуляції. Цей стан також відомий як «коагулопатія споживання». Латентний, non-overt-DIC, може прогресувати до явного DIC або перетворитися на хронічний стан.

Діагноз DIC синдрому ґрунтується на клінічній підозрі, пов'язаній із основною патологією, розладом в системі гемостазу та аномаліями тестів на згортання крові, включаючи протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), кількість тромбоцитів, рівень фібриногену, фібрину, ПДФ та ін. Загальноприйняті коагулологічні тести дозволяють отримати дані щодо ступеня активації та/або споживання факторів згортання. Хоча ПЧ подовжений приблизно у 50% пацієнтів із DIC синдромом у певний момент їхнього клінічного перебігу основної хвороби, потрібно пам'ятати, що відхилення ПЧ також досить часто спостерігаються у пацієнтів із захворюваннями печінки або дефіцитом вітаміну К [5, 17]. Зменшення кількості тромбоцитів або чітка тенденція до їх зниження є чутливою ознакою DIC синдрому, хоча подібні зміни спостерігається і в пацієнтів із захворюваннями кісткового мозку.

Знижений рівень фібриногену є вагомим показником щодо діагностики DIC синдрому у пацієнтів з лейкемією або акушерською патологією (див. табл.1); однак це не характерно у більшості випадків пацієнтів із DIC на тлі сепсису.

Підвищені фібрин-пов'язані маркери, (ФПМ), такі як ПДФ, D - димер або розчинний фібрин (РФ), відображають утворення фібрину. Аналізи

на рівень РФ більш точно відображають вплив тромбіну на фібриноген. Важливо врахувати, що багато станів, таких як травма, нещодавня операція, кровотеча або венозна тромбоемболія (ВТЕ), пов'язані з підвищеним ФПМ. Зниження рівня природних антикоагулянтів, таких як антитромбін (АТ) та протеїн С, часто зустрічається у пацієнтів із DIC. Ці зміни корелюють з функцією печінки та / або концентрацією альбуміну. Знижена активність ADAMTS 13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13), підвищений рівень розчинного тромбомодуліну (ТМ), PAI-1 та пропептиду фактора фон Віллебранда часто спостерігаються у пацієнтів із ДВЗ та мають прогностичне значення [23]. Різноманітність причин, які призводять до DIC, відмінності в клінічному розвитку та перебігу, які залежать від домінування гіперфібринолізу або/та гіперкоагуляції в процесі розвитку і прогресії DIC, унеможливають використання єдиного маркера для діагностики DIC (табл. 2) [5, 22, 24, 25].

Серед чотирьох типів DIC синдрому ПЧ, фібриноген і тромбоцити є важливими параметрами для діагностики типу масивної кровотечі, тоді як фібриноген, ПДФ та комплекс плазмін – інгібітор плазміну (ППК) мають важливе значення для виявлення типу кровотечі. В той час тромбоцити, ПЧ та АТ є важливими для діагностики DIC типу органної недостатності, а гемостатичні молекулярні маркери, такі як РФ та комплекс тромбін-АТ, важ-

ливі для діагностики безсимптомного типу DIC (табл.2). Не існує жодного стандартного діагностичного тесту на DIC синдром (табл.2); натомість діагностика повинна базуватись на діагностичних бальних системах, які оцінюють клінічні та лабораторні параметри. Профільними провідними асоціаціями світу по вивченню системи гемостазу та тромбозів для виявлення DIC синдрому рекомендується використання оціночних бальних шкал для полегшення діагностичного процесу [5, 22, 24, 25].

Існує кілька діагностичних оціночних шкал для DIC, створених ISTH, Міністерством охорони здоров'я та соціального забезпечення Японії (the Japanese Ministry Health and Welfare, JMHW), Японською асоціацією невідкладної медицини (the Japanese Association for Acute Medicine, JAAM), Британським комітетом зі стандартів в гематології (the British Committee for Standards in Hematology, BCSH) та Італійським товариством тромбозів та гемостазу (SISSET), шкала SIC (сепсис-індукована коагулопатія) та інші адаптації та модифікації шкал. Треба розуміти, що не існує єдиного діагностичного тесту, що відповідає «золотому стандарту» для діагностики DIC; однак комбінація декількох звичайних коагулологічних тестів може бути корисною для діагностики [22, 24-26].

Вперше стратифікована шкала оцінки DIC була представлена JMHW в 1983 році [27], подальший розвиток шкал відбувався як у напрям-

Таблиця 2. Лабораторні тести для DIC в залежності від його типу (адаптовано по [17])

Лабораторний маркер	Відхилення при DIC	Інші причини порушень	Для якого типу DIC характерно
Протромбіновий час	Пролонгація	Печінкова недостатність, дефіцит вітаміну К	OF, BL, MB
ПДФ, Д-димер	Підвищення	Венозний тромбоемболізм, операції	BL, NS, OF
Рівень фібриногену	Зниження	Печінкова недостатність	BL, MB
Кількість тромбоцитів	Зниження	Хвороби кісткового мозку	OF, MB, BL, NS
Антитромбін/протеїн С	Зниження	Печінкова недостатність, синдром капілярного витоку	OF
Розчинний фібрин/ТАТ комплекс	Підвищення	Венозний тромбоемболізм, операції	OF, MB, BL, NS
Тромбомодулін	Підвищення	Ниркова недостатність, ПОН	OF
Пропептид vWF, PAI-1	Підвищення	ПОН	OF
ADAMTS 13	Зниження	Печінкова недостатність, тромботична мікроангіопатія	OF
АЧТЧ	Двофазна крива	Інфекції	OF
Комплекс плазмін-інгібітор плазміна	Підвищення	Венозний тромбоемболізм, операції	BL, MB

Примітки: ПДФ – продукти деградації фібрину/фібриногену; ТАТ = тромбін-антитромбін комплекс; інгібітор активатора плазміногену 1 типу; ADAMTS 13=a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13; Типи DIC: OF=organ failure; MB=massive bleeding; BL=bleeding; NS=non-symptomatic

ку покращення валідності окремих їх складових або додаванням додаткових маркерів, або шляхом спрощення шкали для більш широкого практичного використання (рис. 4) [28]. Шкала оцінки JMHW DIC (табл. 3) включає стратифікуюче питання: «Чи основне захворювання предрисповує до DIC?» і тільки після позитивної відповіді використовується подальша оцінка типових клінічних проявів (а саме кровотечі або порушення функції органів, потенційно пов'язаних з тромбозом мікроциркуляторного русла) та оцінка 4 лабораторних параметрів (кількість тромбоцитів, ПЧ, рівень фібриногену та ПДФ). Плюс треба провести оцінку додаткових даних, таких як:

- (1) Виявлення розчинного мономеру фібрину
- (2) Збільшення рівня D-димерів
- (3) Збільшення рівня комплексу тромбін-анти-тромбін
- (4) Збільшення рівня комплексу плазмін-антиплазмін
- (5) Погіршення показників ПДФ, тромбоцитів, фібриногену протягом декількох днів
- (6) Покращення даних за допомогою антикоагулянтної терапії

Діагноз певного типу DIC синдрому за шкалою JMHW встановлюється за умови:

- (1) Більше 7 балів або 6 балів із > 2-х додаткових даних для пацієнтів, у яких немає лейкемії,

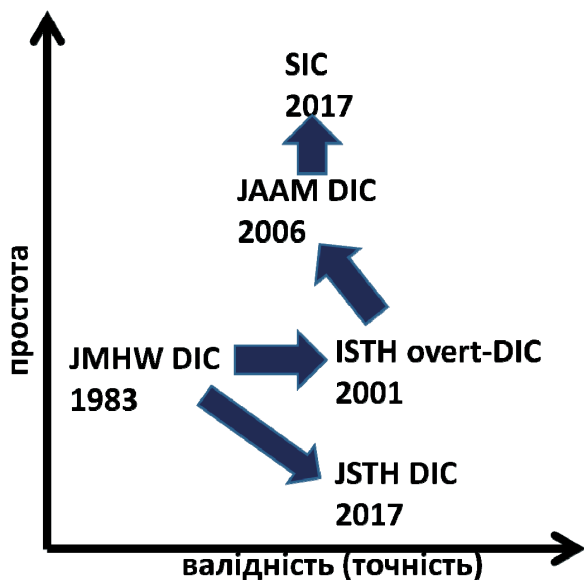


Рис. 4. Валідність та простота шкал оцінки наявності синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання при сепсисі (адаптовано по [28]).

Примітки: ISTH – Міжнародне товариство з тромбозів та гемостазу; JAAM – Японська асоціація невідкладної медицини; JMHW – Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення Японії; JSTH – Японське товариство з тромбозів та гемостазу; SIC – сепсис-індукована коагулопатія.

перніціозної анемії, цирозу печінки або які не отримують хіміотерапію з приводу раку.

- (2) Більше 4 балів або 3 балів із > 2-х додаткових даних для пацієнтів, які страждають на лейкемію, перніціозну анемію або отримують хіміотерапію з приводу раку; бали за схильність до кровотеч та рівня тромбоцитів не враховуються.
- (3) 10 балів або 9 балів із > 2-х додаткових даних для пацієнтів, які страждають на цироз печінки.

Діагноз DIC є можливим, якщо пацієнт відповідно певним критеріям (1), (2) та (3) має 6, 3 та 9 балів [26].

В дослідженні [29] було встановлено, що шкала JMHW DIC має найвищі прогностичні показники щодо 28-денної смертності серед бальних систем DIC (JSTH, JAAM) при тяжкій травмі. Аналіз ROC-кривої показав, що площа під кривою (AUC) для шкали JMHW DIC достовірно більша у порівнянні з іншими бальними шкалами для діагностики DIC у цієї когорти пацієнтів.

Шкала ISTH overt-DIC (табл. 3) базується на шкалі JMHW DIC з деяким спрощенням оціночних критеріїв. Передумовою для використання оцінки за шкалою ISTH overt-DIC є питання щодо наявності типового основного захворювання, схильного до ДВЗ. Використовується термін «фібрин-пов'язані маркери» (ФПМ), що включає РФ та D-димер, замість терміну «продукти розпаду фібриногену / фібрину». Цей підхід є кращим порівняно з оцінкою ПДФ, оскільки аналізи ПДФ в даний час широко не доступні за межами Японії і в даний час найбільш поширеним ФПМ є D-димер. Модифікована шкала ISTH (табл.3) використовується для оцінки пацієнтів з сепсисом, в ній не враховується рівень фібриногену, який часто є підвищеним у цієї категорії пацієнтів [30]. Однак, як тільки рівень фібриногену у пацієнтів із сепсисом виявляється значно нижчим, це може свідчити про утворення великої кількості мікротромбів у мікроциркуляторному руслі; це спостерігається, коли відбувається перехід від гіперкоагуляції до споживчої коагулопатії і часто свідчить про поганий прогноз. Тому рівень фібриногену не був включений як індикатор до шкали JAAM (табл.3). Відповідно були переглянуто критерії шкали ISTH overt-DIC [31] з виключенням рівня фібрину з ISTH, і результати показали, що модифікована шкала ISTH була порівняльна зі шкалою ISTH overt-DIC при прогнозуванні смертності для пацієнтів з сепсисом в відділенні інтенсивної терапії; однак модифікована шкала ISTH є більш чутливою, ніж ISTH overt-DIC, при діагностиці явного DIC (більше пацієнтів із сепсисом відповідали модифікованим критеріям ISTH для встановлення

Таблиця 3. Порівняння діагностичних критеріїв для DIC синдрому (адаптовано по [31]).

бали	JMHW	ISTH	Modified ISTH	JAAM	SIC
Клінічні симптоми основного захворювання	1 б	0 б (суттєвий критерій)*	0 б (суттєвий критерій)*	0 б (суттєвий критерій)*	0 б
	Кровотеча: 1 б	0 б	0 б	SIRS score ≥ 3 ***: 1 б	0 б
1	ПОН: 1 б	0 б	0 б	0 б	4 складові SOFA**
2					1 бал SOFA
					≥ 2 балів SOFA
Тромбоцити ($\times 10^9/l$)	1 80 \leq \leq 120	50–100	50–100	80 \leq 120 або $> 30\%$ зниження за 24 год	100–150
2	50 \leq \leq 80	< 50	< 50		< 100
3	≤ 50			< 80 або $> 50\%$ зниження за 24 год	
фібрин-пов'язані маркери	ПДФ(μg/ml)	ПДФ, Д-димер, РФ	ПДФ, Д-димер, РФ	ПДФ(μg/ml)	Не має
1	10 \leq – < 20			10 \leq – < 25	
2	20 \leq – < 40	Помірне підвищення 0,4-4,0 рази	Помірне підвищення 0,4-4,0 рази		
3	≥ 40	Значне підвищення $> 4,0$ рази	Значне підвищення $> 4,0$ рази	≥ 25	
Фібриноген (г/л)	1 1.0 $<$ \leq 1.5	< 1.0	Не має	Не має	Не має
2	≤ 1.0				
Протромбінний час або INR	INR	Подовження ПЧ (сек)	Подовження ПЧ (сек)	INR	INR
1	1.25 \leq $<$ 1.67	3–6	3–6: 1 б	≥ 1.2 : 1 б	1.2–1.4
2	≥ 1.67	> 6	> 6 : 2 б		> 1.4
	Немає	Немає	Немає	Немає	
	≥ 7	≥ 5	≥ 4	≥ 4	≥ 4 (коагулопатія)

Примітки: ПДФ – продукти деградації фібриногену; РФ – розчинний фібрин; SIRS – системний запальний синдром; SOFA – sequential organ failure assessment, INR = international normalized ratio

* суттєвий критерій – без позитивної відповіді на наявність основного захворювання подальша оцінка не проводиться

** 4 складові SOFA це респіраторна SOFA, кардіоваскулярна SOFA, печінкова SOFA, ниркова SOFA.

*** критерій SIRS: температура < 36 C або > 38 C; ЧСС > 90 ск/хв; частота дихання > 20 на хв або PaCO₂ < 32 mmHg; лейкоцити $> 12\ 000/mm^3$ або $< 4000/mm^3$ або більше 10% незрілих форм

діагнозу синдрому DIC порівняно зі шкалою ISTH overt-DIC: 36,1 проти 15,9% відповідно). Тому Модифікована шкала ISTH може бути корисна для ранньої діагностики DIC та своєчасної антикоагулянтної терапії сепсис-асоційованої DIC.

Критерії оцінки за шкалою JAAM DIC, що зведені в табл. 3, включають кількість тромбоцитів, ПЧ, фібрин / ПДФ та критерії синдрому системної запальної відповіді (SIRS). Це забезпечує шкалі JAAM DIC більш високий ступінь валідазації для діагностики DIC, пов'язаної з травмою, з гіперфібринолітичним фенотипом DIC та вищою чутливістю, ніж явні критерії ДВС - інфекції ISTH у пацієнтів з травмою. Однак, хоча діагностичні критерії шкали JAAM DIC демонструють високу чутливість до DIC, шкала ISTH overt-DIC демонструє більш високу специфічність для діагностики DIC [17, 25].

В італійських рекомендаціях щодо діагностики та лікування DIC пропонується використовувати діагностичні шкали ISTH, JMNW або JAAM, ніж окремі коагулологічні тести [25].

Нещодавно було запропоновано новий набір критеріїв на основі критеріїв JAAM DIC, включаючи активність протеїну С та рівня PAI-1 як додаткові параметри. [32] (табл. 4).

Таблиця 4. Нові оновлені критерії шкали JAAM DIC (адаптовано по [32])

	Параметр	Критерії	Бали
A	SIRS	≥ 3	1
B	Тромбоцити ($\times 10^9/l$)	$80 \leq < 120$ < 80	1 3
C	ПДФ ($\mu g/ml$)	$10 \leq < 25$ ≥ 25	1 3
D	ПЧ (МНО)	$\geq 1,2$	1
E	Активність протеїну С	20%-40% $< 20\%$	1 3
F	PAI-I (ng/mL)	> 150	3
A+B+C+D+E+F		≥ 9 балів – явний DIC; < 9 балів – негативний	

Шкала JMNW добре корелює з тяжкістю DIC і може бути використана для прогнозування результату захворювання [17]. Шкала ISTH overt-DIC корисна та специфічна для діагностики DIC як інфекційної, так і неінфекційної етіологію [21, 22]. Оцінка JAAM є чутливою для виявлення септичного ДВЗ-синдрому та корелює з показниками ISTH та JMNW та результатами захворювання [33]. Проспективне дослідження [34] в Японії не повідомило про значні відмінності у співвідношенні шансів для прогнозування DIC серед цих трьох діагностичних шкал (JMNW, ISTH, JAAM). Використання комбінації тестів, повторених протягом певного часу у пацієнтів із підозрою DIC,

може бути використано для діагностики розладу з достатньою достовірністю у більшості випадків.

В 2017 році була запропонована шкала оцінки сепсис-індукованої коагулопатії (SIC), табл.3 [35], яка стала першою системою підрахунку балів, спеціально розробленою для порушень коагуляції при сепсисі після впровадження нової дефініції сепсису-3 [36]. Згідно дефініції Наукового та стандартаційного комітетів по DIC при ISTH, SIC - це індукована інфекцією органна дисфункція з коагулопатією; це рання фаза DIC синдрому у пацієнтів з сепсисом [37]. Однією з характерних ознак сепсис-асоційованого DIC є надмірне пригнічення фібринолізу, спричинене надмірною продукцією PAI-1, що може спричинити пов'язані з цим протромботичні ефекти. І навпаки, така супресія рідко спостерігається при DIC, пов'язаному зі злов'язними захворюваннями. Як наслідок, дисфункція органів часто розвивається при сепсис-асоційованому DIC внаслідок зменшення перфузії тканин, тоді як системні кровотечі є більш поширеною рисою при несептичному гіперфібринолітичному фенотипі DIC синдрому [38].

Отже, гіпофібриногенемія не часто зустрічається при сепсисі, а підвищення рівня маркерів, пов'язаних з фібрином, не пов'язане з тяжкістю сепсису. На відміну від цього, зниження кількості тромбоцитів і подовження ПЧ корелюють із збільшенням рівня смертності при сепсисі. Шкала SIC є простішою, і включає лише три пункти: кількість тромбоцитів, міжнародне нормалізоване співвідношення (INR) та оцінку SOFA за її 4 складовими (респіраторна, кардіоваскулярна, печінкова, ниркова). Оцінка SOFA була включена для підтвердження наявності сепсису, але не відображає тяжкості сепсису; отже, оцінка в шкалі SIC за SOFA була обмежена двома балами, навіть якщо оцінка SOFA була більше двох. Для діагностики SIC мінімально повинно бути 4 бали (з них мінімум 2 бали за рахунок змін в кількості тромбоцитів або/та INR) [31]. Смертність за шкалою SIC при 4 балах перевищує 30% і зростає до $> 45\%$ при максимальній оцінці в 6 балів [39].

В дослідженні [37] шкала SIC прогнозувала вищий рівень 28-денної летальності у порівнянні зі шкалою JAAM DIC (38,4% проти 34,7%). В дослідженні [31] SOFA мала найбільшу потужність для прогнозування смертності у пацієнтів відділення інтенсивної терапії (BIT); шкала ISTH overt-DIC або модифікована шкала ISTH має більшу прогностичну силу, ніж шкала SIC. Відмічені сильні кореляційні зв'язки між шкалами SIC та ISTH overt-DIC ($p < 0,0001$), модифікованою ISTH ($p < 0,0001$), APACHE-II ($p = 0,012$) та SOFA ($p < 0,0001$). Шкала ISTH overt-DIC, модифікована шкала ISTH та шкала SIC були незалежними факторами ризику смерті

ності в ВІТ. Корисність оцінки SIC підтверджена інших дослідженнях [31, 39-42].

Запропоновано спрощену «двоступеневу» послідовну систему оцінювання для раннього виявлення DIC, що складається з першого скринінгу з бальною оцінкою за шкалою SIC, а для пацієнтів, які відповідають критеріям SIC, обчислення балу за шкалою ISTH overt-DIC як другого кроку (рис. 5).

Також в 2017 році, Японське товариство тромбозу та гемостазу (the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, JSTH), враховуючи, що не було значущих відмінностей у корисності серед трьох різних діагностичних шкал DIC, таких як ISTH overt DIC, JMHW DIC, JAAM DIC [43], запропонувало проект діагностичних критеріїв власної шкали JSTH DIC, в якій використовуються класифікація на «тип гемопоетичного розладу», що опускає оцінку кількості тромбоцитів, «інфекційний тип», який не включає бали фібриногену, та «базовий тип» на основну патологію (табл. 5) [44, 45]. Шкала складається з оцінки параметрів глобального коагуляційного тесту (ПЧ/INR, фібриноген, кількість тромбоцитів, ПДФ/Д-димер), молекулярних маркерів гемостазу (рівень АТ та один з наступних маркерів: РФ, ТАТ комплекс, фрагменти протромбіна 1+2 (PF1 + 2), а також наявність/відсутність печінкової недостатності. До бальної системи додається додатковий 1 бал, якщо кількість тромбоцитів знижується на 30% і більше протягом останніх 24 годин (бал додається при рівні тромбоцитів більше 50 Г/л, якщо менше - то 3 бали максимально за цей пункт). З метою захисту від помилкового діагностування DIC віднімається 3 бали, якщо у пацієнта печінкова недостатність [45, 46].

Аналіз ROC-кривої показав, що оцінка в 4 бали була адекватною граничним значенням для гемопоетичних типів DIC синдрому з чутливістю 97,2% та специфічністю 96,0%; позитивна прогностична цінність (PPV) 95,4; негативна прогностична цінність (NPV) 97,6%, тоді як оцінка в 5 балів підходить для діагностики DIC інфекційного типу (чутливість 93,7%; специфічність 97,8%; позитивна прогностична цінність (PPV) 98,3; негативна прогностична цінність (NPV) 91,7%), а оцінка в 6 балів підходила для діагностики ДВС основного типу (табл.6).

В 2018 році JSTH затвердила модифікацію базової шкали 2017 року – «спрощену шкалу JSTH DIC» (див. табл. 6) для більш зручного та швидкого використання в діагностиці сепсис-асоційованої DIC [46]. В цій модифікації залишилась тільки антитромбінова активність, а занадто складні для використання в умовах екстреної та критичної допомоги додаткові маркери активації згортання, такими як комплекс ТАТ, РФ, PF1+2 були усунені. Застосування спрощеної шкали JSTH DIC для пацієнтів із сепсис-асоційованою DIC у порівнянні з базовою шкалою JSTH-DIC продемонструвало подібну прогнозовану 28-денну смертність у пацієнтів із септичною коагулопатією; чутливість та специфічність склали відповідно 80,3% та 34,3% для спрощеної шкали JSTH DIC, для базової шкали JSTH-DIC чутливість та специфічність 77,7% та 34,4% відповідно без достовірної різниці між шкалами. Ані показник діагностики DIC синдрому (69,7% проти 70,7%), ані рівень смертності (38,1% проти 38,8%) не відрізнялися між базовою та спрощеною шкалами JSTH-DIC. Менша кількість лабораторних маркерів, що використову-

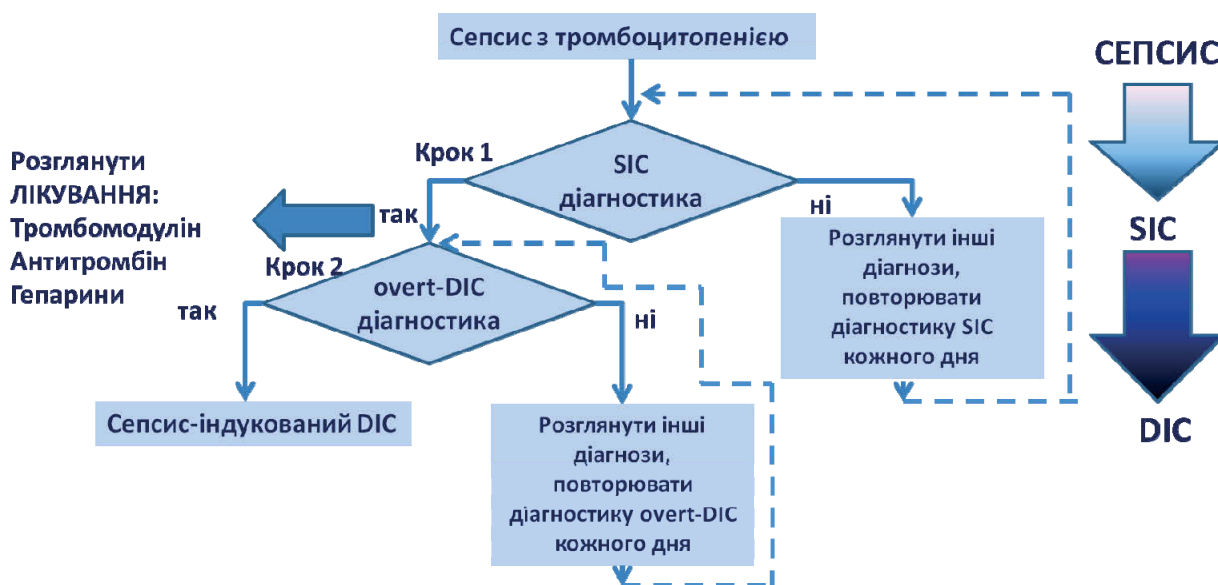


Рис. 5. Алгоритм діагностики сепсис-індукованої DIC. (адаптовано по [37, 39]).

Пацієнтів із сепсисом обстежують за допомогою діагностичних критеріїв сепсис-індукованої коагулопатії (SIC) (Крок 1). Якщо оцінка становить 4 і більше, пацієнтів слід обстежувати, використовуючи діагностичні критерії шкали ISTH overt-DIC (Крок 2)

Таблиця 5. Діагностичні критерії за шкалою JSTH DIC (адаптовано по [45])

Параметр	Базова шкала JSTH DIC	JSTH DIC гемопоеетичного розладу	Інфекційна JSTH DIC		
ГКТ	Тромбоцити ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	>120	0 б	>120	0 б
		80 < - < 120	1 б	80 < - < 120	1 б
		50 < - < 80	2 б	50 < - < 80	2 б
		≤ 50	3 б	≤ 50	3 б
		$\geq 30\%$ decrease w/in 24 h (*1)	+1 б	$\geq 30\%$ decrease w/in 24 h (*1)	+1 б
ПДФ (µg/ml)		<10	0 б	<10	0 б
		10 \leq - < 20	1 б	10 \leq - < 20	1 б
		20 \leq - < 40	2 б	20 \leq - < 40	2 б
		≥ 40	3 б	≥ 40	3 б
		>150	0 б	НЕ ОЦІНЮЄТЬСЯ	НЕ ОЦІНЮЄТЬСЯ
Фібриноген (mg/dl)		100 < - < 150	1 б	100 < - < 150	1 б
		≤ 100	2 б	≤ 100	2 б
		<1.25	0 б	<1.25	0 б
		1.25 \leq - < 1.67	1 б	1.25 \leq - < 1.67	1 б
		≥ 1.67	2 б	≥ 1.67	2 б
ГММ	Антитромбін(%)	>70	0 б	>70	0 б
		≤ 70	1 б	≤ 70	1 б
	ТАТ, РФ або PF ₁₊₂	<2- кратної верхньої межі норми	0 б	<2- кратної верхньої межі норми	0 б
		≥ 2 - кратної верхньої межі норми	1 б	≥ 2 - кратної верхньої межі норми	1 б
	Печінкова недостатність(*2)	Немає	0 б	Немає	0 б
	так	-3 б	так	-3 б	
Діагноз DIC	≥ 6 б	≥ 4 б	≥ 5 б	≥ 5 б	

Примітки: ЗКТ – загальний коагуляційний тест, ГММ – гемостатичні молекулярні маркери; АТ – антитромбін; ПДФ – продукти деградації фібриногену; PF1+2 – фрагменти протромбіну 1+2; РФ – розчинний фібрин; ТАТ – тромбін-антитромбін комплекс;

(*1): не додається додатковий бал за кількість тромбоцитів $\leq 50-103/\text{мкл}$. Максимальний бал для кількості тромбоцитів – 3 бали.

Для установ, які не вимірюють ПДФ (установи, які вимірюють лише D-димер), буде додано 1 бал, якщо D-димер збільшиться у ≥ 2 рази від верхньої межі норми. DIC може бути виключений у випадку, якщо в межах нормального діапазону ПДФ або D-димер.

DIC може бути виключений у разі підвищеного співвідношення протромбінового часу через дефіцит вітаміну К.

Нормальний контрольний діапазон 56–213 рто/L для PF1+2; 0–3.2 µg/ml для РФ та 0.3–1.5 µg/ml для комплексу ТАТ.

(*2) Печінкова недостатність: Відповідає «активності протромбінового часу $\leq 40\%$ або величини INR ≥ 1.5 внаслідок важкої дисфункції печінки, що спостерігається протягом 8 тижнів з моменту появи початкових симптомів після печінкової недостатності, яка розвилася в нормальній печінці або печінці, яка вважалась нормально функціонуючою до того часу ((гостра печінкова недостатність) або цироз печінки В або С за класифікацією Чайлд-П'ю (≥ 7 балів) (хронічна печінкова недостатність).

Навіть якщо є сильна підозра на DIC синдром, але ці діагностичні критерії не виконуються, то тільки на підставі закінчення лікаря не повинно призначати антикоагулянтну терапію, необхідна повторна оцінка за шкалою.

Таблиця 6. Порівняння базової та спрощеної шкал JSTH-DIC (адаптовано по [46]).

	Базова шкала JSTH-DIC	бали	Спрощена шкала JSTH-DIC	бали
тромбоцити ($\times 10^9/L$)	$\geq 120, < 80$	1	$\geq 120, < 80$	1
	$\leq 80, < 50$	2	$\geq 80, < 50$	2
	≥ 50	3	≥ 50	3
ПДФ ($\mu g/mL$)	$\geq 10, < 20$	1	≥ 20	1
	$\geq 20, < 40$	2		
	≥ 40	3		
INR	$\geq 1.25, < 1.67$	1	$\geq 1.25, < 1.67$	1
	≥ 1.67	2	≥ 1.67	2
активність АТ (%)	≤ 70	1	≤ 70	1
ТАТ комплекс, РФ, PF1+2	≥ 2 -fold of upper limit in normal range	1	немає	–
Печінкова недостатність	Якщо наявна	–3	немає	–
Діагноз DIC		≥ 6		≥ 4

Примітки: АТ – антитромбін; ПДФ – продукти деградації фібриногену; PF1+2 – фрагменти протромбіну 1+2; РФ – розчинний фібрин; ТАТ – тромбін-антиромбін комплекс.

ються у спрощеному JSTH-DIC, може підвищити їх застосовність та узагальненість у випадках невідкладної та критичної допомоги. Терапевтичні стратегії для контролю та попередження DIC синдрому лімітовані в часі і повинні орієнтуватися на пацієнтів з гіперкоагуляцією та високим ризиком смерті [46].

ВИСНОВКИ

DIC синдром завжди вторинний до основного захворювання. Своєчасне та адекватне лікування основної патології – запорука попередження розвитку DIC.

В патогенезі DIC відбувається надмірне утворення тромбіну, з тромбоутворенням в мікроциркуляторному руслі, що може призвести до ПОН; з іншої сторони, споживання тромбоцитів та факторів згортання та тлі неадекватного фібринолізу може призвести до геморагічного діатезу та кровотечі. В залежності від домінування гіперфібринолізу або/та гіперкоагуляційної складової виділяють 4 фенотипи DIC: кровотеча, масивна кровотеча, органна недостатність та безсимптомний.

Не існує єдиного лабораторного маркера для діагностики DIC, потрібно використовувати діагностичні шкали. Шкала ISTH overt-DIC розроблена відповідно до суті визначення DIC, є міжнародним

стандартом діагностики як для інфекційних, так і неінфекційних DIC.

Оскільки ISTH overt-DIC не підходить для ранньої діагностики, ISTH створив ще одну категорію, яка визначає статус pre-DIC, а саме SIC – як індуковану інфекцією органну дисфункцію з коагулопатією. Запропоновано двоетапну діагностичну стратегію DIC з використанням SIC та overt-DIC.

Японські шкали (JAAM DIC, JMNW DIC, JSTH DIC) включають більше специфічних маркерів для виявлення DIC та мають деяку специфічність щодо різних типів DIC. Так, шкала JAAM DIC була спеціально розроблена для діагностики гострого DIC, включаючи сепсис-асоційовану DIC. Шкала JMNW DIC продемонструвала переваги для пацієнтів з масивною травмою. Шкала JSTH DIC має кілька модифікацій, які більш специфічно валідизують наявність DIC при гематологічних або інфекційних захворюваннях. Слід розуміти характерні відмінності між діагностичними шкалами, щоб вибрати оптимальні критерії відповідно до конкретного пацієнта.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 07.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.06.2021

Опубліковано онлайн / Published online: 30.06.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327-30. PMID: 11816725
2. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg.* 2019;6(3):223-232. Published 2019 Apr 1. doi:10.1002/ams2.411
3. T. Kaneko and H. Wada. Diagnostic Criteria and Laboratory Tests for Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 51(2) : 67-76, 2011
4. Marcel M Levi and Alvin H Schmaier Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). [Internet]. Available at; <https://emedicine.medscape.com/article/199627-overview#8>. Last view 11.06.2021
5. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol.* 2009 Apr; 145(1):24-33.
6. B. Chyżyński, B. Sikorska-Fic, E. Niewiadomska, M. Matysiak. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia – pathophysiology, clinical picture, diagnostics and treatment. *Nowa Pediatr* 2018; 22(3): 89-95 DOI: <https://doi.org/10.25121/NP.2018.22.3.89>
7. Ch. Papageorgiou, G. Jourdi, Eu. Adjambri et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Dec; 24(9 Suppl): 8S–28S. doi: 10.1177/1076029618806424
8. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus

- formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 231–41. DOI: 10.1111/jth.13911
9. Taylor FB, Haddad PA, Hacke E, Chang AC, Peer GT, et al.: Twostage response to endotoxin infusion into normal human subjects: Correlation of blood phagocyte luminescence with clinical and laboratory markers of the inflammatory, hemostatic response. *Crit Care Med* 29:326-334, 2001
 10. Asakura H, Suga Y, Aoshima K, Ontachi Y, Mizutani T, et al.: Marked difference in pathophysiology between tissue factor and lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation models in rats. *Crit Care Med* 30:161-164, 2002
 11. Ahamed J, Niessen F, Kurokawa T, et al. Regulation of macrophage procoagulant responses by the tissue factor cytoplasmic domain in endotoxemia. *Blood*. 2007;109(12):5251-5259.
 12. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(2):104-107
 13. Windyga J: Patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie rozlanego krzepnięcia wewnątrzkrążeniowego. *Hematologia* 2011; 2(4): 326-331
 14. de Jonge E., Friederich P.W., Levi M., van der Poll T. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin-6 and interleukin-8 release in healthy humansubjects. *Clin. Diagn. Lab. Immun.* 2003; 10: 495-497
 15. Wada H, Matsumoto T, Hatada T: Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol* 2012, 5:643–652
 16. Wada H: Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta* 2004, 344:13–21
 17. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014 Feb 20;2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.
 18. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004, 303:1532–1535.
 19. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD: Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:15880–15885.
 20. Massberg S, Grahl L, von Bruhl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, Brinkmann V, Lorenz M, Bidzhekov K, Khandagale AB, Konrad I, Kennerknecht E, Reges K, Holdenrieder S, Braun S, Reinhardt C, Spannagl M, Preissner KT, Engelmann B: Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med* 2010, 16:887–896
 21. Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, Uemoto S, Yamada S, Maruyama I: Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2005, 94:975–979
 22. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155. Epub ahead of print. PMID: 23379279.
 23. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001, 345:408–416
 24. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I Yoshioka A, Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010, 125:6–11.5.
 25. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A, Italian Society for Thrombosis and Haemostasis: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012, 129:e177–e184.
 26. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol*. 2003;74(1):17-22.
 27. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonnori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 1983; 49:265–275
 28. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019;6(3):223-232. Published 2019 Apr 1. doi:10.1002/ams2.411
 29. Lee DH, Lee BK, Jeung KW, et al. Performance of 5 disseminated intravascular coagulation score systems in predicting mortality in patients with severe trauma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11912. doi:10.1097/MD.00000000000011912
 30. Koami H, Sakamoto Y, Sakurai R, et al. The thromboelastometric discrepancy between septic and trauma induced disseminated intravascular coagulation diagnosed by the scoring system from the Japanese association for acute medicine. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4514. doi:10.1097/MD.00000000000004514
 31. Ding R, Wang Z, Lin Y, Liu B, Zhang Z, Ma X. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):551-558. doi:10.1097/MBC.0000000000000755
 32. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, et al. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(2):153-160
 33. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006;34:625–631
 34. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011;105:40–44. doi: 10.1160/TH10-05-0293.
 35. Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-017046
 36. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10
 37. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31410983.
 38. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019;6(3):223-232. Published 2019 Apr 1. doi:10.1002/ams2.411
 39. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin T, Levi M. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis in duced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1265-1268. <https://doi.org/10.1111/jth.14482>
 40. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al. Newly Proposed Sepsis Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med*. 2018; 885066618773679. <https://doi.org/10.1177/0885066618773679>.
 41. Iba T, Arakawa M, Levy JH, Yamakawa K, Koami H, Hifumi T, et al. Sepsis Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:1020–6.
 42. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. *Thromb Haemost*. 2019;119:203–12
 43. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011;105:40–4.
 44. Aota T, Wada H, Fujimoto N, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N. Evaluation of the Diagnostic Criteria for the Basic Type of DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Oct;23(7):838-843. doi: 10.1177/1076029616672582]

45. Wada H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2017;15:17. Published 2017 Jul 3. doi:10.1186/s12959-017-0142-4
46. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(3):439-445. doi:10.1177/1076029617720069

TARASENKO S.O., DUBROV S.O., SUSLOV G.G.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION SYNDROME AND SEPSIS-INDUCED COAGULOPATHY

The clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) depend on the predominance of the sum of the vectors of hypercoagulation and hyperfibrinolysis and are strongly associated with the underlying disease, against which DIC is formed. The issue of understanding the complex pathogenesis, timely diagnosis of overt DIC and early manifestations of DIC remain an urgent challenge for intensive care physicians and leading specialized societies to study the problems of hemostasis and thrombus formation. This review of the literature analyzes the pathways of DIC development, the current state of the possibility of using diagnostic markers to detect DIC, especially in sepsis. The diagnosis of sepsis-induced coagulopathy against the background of the development of multiple organ failure is highlighted as a separate issue. Diagnostic scales are presented in the form of comparative tables for a more convenient perception of information, memorization and further implementation in clinical practice.

Key words: disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC, phenotypes of DIC syndrome, sepsis-induced coagulopathy, SIC, DIC diagnostic scores.

ТАРАСЕНКО С.А., ДУБРОВ С.А. СУСЛОВ Г.Г.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ И СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ

Клинические проявления синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) зависят от преобладания суммы векторов гиперкоагуляции и гиперфибринолиза и сильно связаны с основным заболеванием, на фоне которого формируется DIC. Вопрос понимания сложного патогенеза, своевременной диагностики явного DIC и ранних проявлений DIC остаются актуальным вызовом для врачей интенсивной терапии и ведущих профильных обществ по изучению проблем гемостаза и тромбообразования. В приведенном обзоре литературы проанализированы пути развития DIC, современное состояние возможности использования диагностических маркеров для выявления DIC, особенно при сепсисе. Отдельным вопросом освещена диагностика сепсис-индуцированной коагулопатии на фоне развития полиорганной недостаточности. Диагностические шкалы приведены в виде сравнительных таблиц для более удобного восприятия информации, запоминания и дальнейшего имплементирования в клинической практике

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, DIC, фенотипы DIC синдрома, сепсис-индуцированная коагулопатия, SIC, диагностические шкалы

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Дубров С.О. – концепція статті, науковий інтерес та керунок роботи, назва роботи, пошук літератури, підготовка матеріалів з питань патогенезу DIC

Суслов Г.Г. – пошук літератури та підготовка матеріалів на тему SIC

Тарасенко С.О. – Пошук літератури, підготовка розділу клінічний перебіг та діагностичні шкали, написання статті та висновків.