

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: magisterský, intenzivní péče (MIP)



Bc. Jana Kasperová

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace v intenzivní medicíně

(Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome in Critical Care)

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Praha 2010

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

Souhlasím – ~~Nesouhlasím~~*

V Praze, 30. 4. 2010

Jana Kasperová

* Nehodící se škrtnete

Poděkování

Chtěla bych poděkovat panu prof. MUDr. Janu Kvasničkovi, DrSc. za odbornou pomoc, rady a připomínky při vedení diplomové práce a za jeho čas, který mi věnoval při jednotlivých konzultacích.

Dále bych chtěla poděkovat všem pracovníkům Centrálních hematologických laboratoří VFN za poskytnutí cenných informací a materiálů týkající se problematiky syndromu diseminované intravaskulární koagulace.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat primářům Gynekologicko-porodnické kliniky, I. chirurgické kliniky hrudní, břišní a úrazové chirurgie VFN a 1.LF UK, II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie, I. interní kliniky hematoonkologie VFN a 1.LF UK, II. interní kliniky kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, III. interní kliniky endokrinologie a metabolismu VFN a 1. LF UK, IV. interní kliniky gastroenterologie a hepatologie VFN a 1.LF UK a Kliniky nefrologie VFN a 1. LF UK za umožnění nahlédnout do lékařských zpráv vybraných pacientů na jejich pracovišti.

Identifikační záznam:

KASPEROVÁ, Jana. *Syndrom diseminované intravaskulární koagulace v intenzivní medicíně [Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome in Critical Care]*. Praha, 2010. 84 s., 7 příl. Diplomová práce (NMgr). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Centrální hematologické laboratoře VFN. Vedoucí závěrečné práce Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá problematikou syndromu diseminované intravaskulární koagulace (DIC) v intenzivní medicíně.

Teoretická část poskytuje informace o epidemiologii, patofyziologii, etiologii, klinické klasifikaci a diagnostice syndromu diseminované intravaskulární koagulace a shrnuje možnosti léčby tohoto patologického procesu.

Praktická část informuje o výsledcích výzkumu zaměřeného na určení patologických stavů, které vyvolaly syndrom DIC, analýzu vývoje vybraných hematologických parametrů v čase, stanovení míry korelace vybraných veličin a ověření správnosti diagnostiky syndromu DIC dle ISTH kritérií pro stanovení diagnózy DIC u souboru 29 pacientů se syndromem DIC hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v letech 2006 až 2009.

Výsledky výzkumu potvrzují hypotézy, že se hemokoagulační nález syndromu DIC nebude zásadně lišit pohlavím ani věkem, že mortalita pacientů, u nichž vznikla akutní forma syndromu DIC na podkladě sepse, bude minimálně 50 % a že korelace mezi věkem, pohlavím pacientů se syndromem DIC a hematologickými parametry nebude statisticky významná.

Naopak hypotéza, že u všech pacientů s akutní formou DIC bude počet trombocytů menší nebo roven $100 \times 10^9 /l$, INR větší nebo rovno 1,2, aPTT delší než 40 sec, hladina fibrinogenu menší než 2 g/l a že bude více než dvojnásobně zvýšená hladina D-dimerů a dále hypotéza, že všichni pacienti s akutní formou syndromu DIC budou splňovat diagnostická kritéria Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) pro stanovení diagnózy akutní formy DIC, potvrzeny nebyly.

Výsledky výzkumu dokazují, že i přes včas zahájenou adekvátní léčbu je mortalita pacientů se syndromem DIC stále vysoká. Proto doporučujeme, aby mělo každé zdravotnické pracoviště vypracovaný algoritmus léčby pacientů se syndromem DIC, se kterým bude seznámen každý zdravotnický pracovník daného pracoviště. Dále doporučujeme u ISTH kritérií pro stanovení diagnózy akutní formy DIC zaměnit vyšetření hladiny degradačních produktů fibrinogenu za vyšetření D-dimerů.

Klíčová slova: diseminovaná intravaskulární koagulace, epidemiologie, etiologie, laboratorní diagnóza, Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu, léčba

Abstract

We have conducted a retrospective study on disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) in critical care.

The theoretical part of the study focusses on the epidemiology, pathogenesis, etiology, clinical features, laboratory diagnosis, differential diagnosis, and medical complications of the disseminated intravascular coagulation syndrome, and describes the major therapeutic approaches.

The aim of this study is to determine the etiology and outcome of the treatment of 29 patients hospitalized because of a DIC diagnosis in General University Hospital in Prague between January 2006 and December 2009, to analyse the changes of the laboratory test values over time, to see if there is any correlation between the chosen variables, and to assess confidence in the diagnosis of DIC according to the ISTH criteria for the diagnosis of DIC.

The hypotheses that there will not be a significant difference between the gender, age and the laboratory values of DIC patients, that the mortality of septic patients with DIC will be a minimum of 50 %, and that the correlation between age, gender and the laboratory values in DIC patients will not be significant, were confirmed. On the contrary, the hypothesis that the platelet count of all the DIC patients will be smaller or equal to $100 \times 10^9 /l$, prothrombin time (INR) bigger or equal to 1,2, activated partial thromboplastin time longer than 40 sec, fibrinogen levels bigger than 2 g/l, that D-dimers will be twice as big as the normal level, and the hypothesis that all of the overt DIC patients will meet the criteria for the diagnosis of DIC according to the ISTH criteria, were rejected.

The outcomes measured in the above-mentioned study suggest that the mortality of DIC patients is still high, reaching almost 45 %, despite the early diagnosis and treatment.

We recommend each ward to have an algorithm for the DIC treatment, which would be introduced to the ward staff. We also recommend changing the fibrinogen degradation products criterion for D-dimers criterion in the ISTH criteria for the diagnosis of DIC.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, epidemiology, etiology, laboratory diagnosis, International Society on Thrombosis and Hemostasis, treatment

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Teoretická část	10
2.1	Definice.....	10
2.2	Epidemiologie.....	10
2.2.1	Incidence.....	10
2.2.2	Mortalita.....	11
2.3	Patofyziologie	11
2.3.1	Syndrom DIC při sepsi	11
2.3.2	Syndrom DIC při masivním poškození tkání	12
2.4	Etiologie.....	12
2.4.1	Neoplazmata	13
2.4.2	Masivní poškození tkání	13
2.4.3	Porodnické komplikace.....	13
2.4.4	Vaskulární onemocnění	14
2.4.5	Infekce	14
2.4.6	Další možné příčiny	15
2.5	Klinická klasifikace syndromu DIC	15
2.6	Klinické projevy	16
2.7	Diagnostika syndromu DIC	17
2.7.1	Počet trombocytů	17
2.7.2	Testy prokazující fibrinolýzu.....	18
2.7.3	PT, aPTT a TT	18
2.7.4	Hladina fibrinogenu a ostatní vyšetření.....	19
2.7.5	Laboratorní nálezy u jednotlivých forem DIC.....	19
2.7.6	Diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy DIC.....	20
2.7.7	Diagnostika syndromu DIC v porodnictví.....	24
2.8	Diferenciální diagnóza.....	25
2.9	Komplikace.....	26
2.10	Léčba.....	27
2.10.1	Substituční léčba	27
2.10.2	Antikoagulancia	28
2.10.3	Koncentráty antikoagulačních faktorů.....	29
2.10.4	Antifibrinolytická léčba	30
2.10.5	Další možnosti léčby.....	31
2.10.6	Léčba akutního syndromu DIC v porodnictví	31

3	Praktická část	35
3.1	Cíl.....	35
3.2	Hypotézy	35
3.2.1	Hypotéza 1	35
3.2.2	Hypotéza 2	35
3.2.3	Hypotéza 3	35
3.2.4	Hypotéza 4	35
3.2.5	Hypotéza 5	35
3.3	Metodika	36
3.3.1	Výběr souboru pacientů	36
3.3.2	Ověření správnosti diagnostiky akutní formy syndromu DIC	36
3.3.3	Stanovení krevních vzorků	37
3.3.4	Statistické zpracování	40
3.4	Výsledky	41
3.4.1	Popis souboru pacientů	41
3.4.2	Ověření správnosti diagnostiky syndromu DIC.....	45
3.4.3	Analýza vývoje vybraných laboratorních parametrů.....	47
3.4.4	Míra korelace vybraných veličin	67
3.5	Diskuze	68
3.6	Závěr	71
4	Soupis bibliografických citací	73
5	Seznam příloh	77
6	Přílohy.....	78

1 Úvod

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC) můžeme definovat jako dynamicky se rozvíjející patologický proces, který je charakterizován intravaskulární aktivací koagulačního systému s následnou tvorbou mnohočetných trombů, spotřebou hemostatických činitelů, což vede k sekundární aktivaci fibrinolýzy, která dále prohlubuje vznikající krvácivý stav (Klener, 2003; Marek, 2005).

Incidence diseminované intravaskulární koagulace představuje 1 pacienta z 1 000 hospitalizovaných pacientů (Greer, 2008).

V letech 1993 - 2005 byla provedena retrospektivní studie, která se zabývala výskytem dekompenzovaného syndromu DIC u gravidních pacientek. Dekompenzovaný syndrom DIC byl zjištěn u 25 pacientek z celkového počtu 33 875 porodů. Na následek syndromu DIC pak zemřelo 6 pacientek (24 %) z celkového souboru 25 pacientek s dekompenzovaným syndromem DIC (Kor-anantakul, 2007).

Mortalita DIC závisí jak na závažnosti primárního onemocnění, které DIC doprovází, tak na závažnosti koagulopatie. Těžké trauma komplikované syndromem diseminované intravaskulární koagulace přibližně zdvojnásobuje míru mortality, zatímco DIC u septických pacientů způsobuje úmrtnost 34,7 %. U septického abortu s klostridiovou infekcí, šokem a DIC je mortalita 50 % (Becker, 2009).

V současné době není možné diagnostikovat, nebo naopak vyvrátit přítomnost syndromu DIC na základě jediného vyšetření. Kritéria užívaná pro diagnostiku DIC, jsou stejně jako názory na léčbu, nejednotná. Přesnou diagnostiku syndromu DIC komplikuje i jeho značná klinická a laboratorní varieta (Levi, 2010).

Cílem diplomové práce je určit patologické stavy, které vyvolaly syndrom DIC, analyzovat vývoj vybraných hematologických parametrů v čase, stanovit míru korelace vybraných veličin a ověřit správnost diagnostiky syndromu DIC dle ISTH kritérií pro stanovení diagnózy DIC u souboru 29 pacientů se syndromem DIC hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v letech 2006 až 2009.

2 Teoretická část

2.1 Definice

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC) můžeme definovat jako dynamicky se rozvíjející patologický proces, který je charakterizován intravaskulární aktivací koagulačního systému s následnou tvorbou mnohočetných trombů, spotřebou hemostatických činitelů, což vede k sekundární aktivaci fibrinolýzy, která dále prohlubuje vznikající krvácivý stav (Klener, 2003; Marek, 2005).

Pro syndrom diseminované intravaskulární koagulace se dříve používala synonyma jako konsumpční koagulopatie, tromboticko-hemorragická koagulopatie či defibrinační syndrom (Marek, 2005).

Syndrom DIC se nikdy nevyskytuje izolovaně, vždy doprovází jiný patologický stav. Nejedná se tedy o samostatnou nosologickou jednotku, nýbrž o sekundární stav (Kitchens, 2009).

2.2 Epidemiologie

Míra incidence a prevalence DIC u mužů a u žen se zásadně neliší. Stejně tak nebyla u syndromu DIC shledána korelace mezi věkem a těmito epidemiologickými ukazateli (Becker, 2009).

2.2.1 Incidence

Co se incidence diseminované intravaskulární koagulace týče, DIC se vyskytuje u 1 pacienta z 1 000 hospitalizovaných pacientů (Greer, 2008).

V letech 1993 - 2005 byla provedena retrospektivní studie, která se zabývala výskytem dekompenzovaného syndromu DIC u gravidních pacientek. Dekompenzovaný syndrom DIC byl zjištěn u 25 pacientek z celkového počtu 33 875 porodů. Příčinou rozvinutí syndromu DIC byla u 6 pacientek abrupce placenty (24 %), u 5 pacientek gestační hypertenze (20 %), u 4 pacientek embolie plodovou vodou (16 %). Akutní steatóza jater zapříčinila vznik DIC u 4 pacientek (16 %), HELLP syndrom pak u 3 pacientek (12 %). U dvou pacientek (8 %) byla za vyvolávající příčinu DIC označena infekce, u jedné pacientky (4 %) zamlklý potrat (Kor-anantakul, 2007).

2.2.2 Mortalita

Mortalita DIC závisí jak na závažnosti primárního onemocnění, které DIC doprovází, tak na závažnosti koagulopatie. Mortalita u DIC doprovázející idiopatickou purpuru fulminans představuje 18 %. Těžké trauma komplikované syndromem diseminované intravaskulární koagulace přibližně zdvojnásobuje míru mortality. DIC doprovázející trauma končí letálně v 10,5 %, zatímco DIC u septických pacientů způsobuje úmrtnost 34,7 %. U septického abortu s klostridiovou infekcí, šokem a DIC je mortalita 50 % (Becker, 2009).

Z celkového souboru 33 875 gravidních patientek zemřelo na následek DIC 6 patientek (24 %). U tří patientek byla příčinou smrti embolie plodovou vodou, u zbývajících tří to pak byla fulminantní hepatitida po herpetické infekci, akutní steatóza jater a HELLP syndrom (Kor-anantakul, 2007).

2.3 Patofyziologie

Patofyziologie syndromu DIC je komplexní. Mechanismy, které vyvolávají syndrom DIC, jsou typické i pro fyziologicky probíhající hemostázu. V případě syndromu DIC však adaptivní mechanismy nestačí tento stav, vzniklý dlouhodobým působením daného inzultu, kompenzovat (Greer, 2009). Syndrom DIC je nejčastěji vyvolán zánětlivou reakcí provázející sepsi nebo masivním poškozením tkání. Tyto stavy však mohou působit také souběžně (Kvasnička, 2003).

2.3.1 Syndrom DIC při sepsi

Endotoxiny nebo exotoxiny uvolněné při sepsi způsobí nadměrné uvolnění cytokinů, zejména tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α), interleukinu 1 (IL-1) a interleukinu 6 (IL-6) (Zeelerder, 2005). Tyto mediátory nejsou inhibovány svými přirozenými inhibitory a vyvolají zánětlivou aktivaci endotelu.

Aktivovaný endotel uvolňuje tkáňový faktor (TF), tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a to včetně jejich inhibitorů TFPI a PAI-1. Dále dochází k expresi adhezivních molekul; po několika minutách od aktivace endotelu dochází k expresi selektinů P. Při pokračující stimulaci endotelu cytokiny se za 4-6 hodin začnou uvolňovat selektin E a ICAM-1.

Leukocyty se pomocí svých receptorů pro kolagen (VLA-1, VLA-2), fibronektin (VLA-4, VLA-5) a laminin (VLA-6) přichytí na endotel. Pevného spojení je pak dosaženo pomocí vazby leukocytového integrinu (LFA-1) na ICAM-1. Pokud aktivace adherovaných leukocytů pokračuje, začnou uvolňovat faktor aktivující destičky (PAF) a katepsin, leukocytovou

elastázu a heparanázu, které narušují ochrannou vrstvu proteoglykanů na cévním povrchu. Dochází k selhání antitrombotické funkce endotelu.

Endotel začíná uvolňovat růstové faktory pro krve tvorbu, zejména granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF), granulocytární a makrofágové kolonie stimulující faktor (GM-CSF), destičkový růstový faktor (PDGF), transformující růstový faktor (TGF- β) a fibroblastový růstový faktor (FGF- β), dále IL-1 a IL-6. Dochází k progresi zánětu. Leukocyty prostupují cévní stěnou a migrují extravazálně, což vede k rozšíření zánětlivé reakce do okolí (Pařízek, 2006).

Zvyšuje se hladina pozitivních proteinů akutní fáze (fibrinogenu, koagulačního faktoru F VIII, von Willebrandova faktoru vWF, PAI-1), zvyšují se hladiny dalších proteinů akutní fáze (CRP, orosomukoidu, ceruloplazminu), snižuje se hladina antitrombinu a negativních proteinů akutní fáze (transferinu, antitrombinu a prealbuminu). Uvolňuje se ve zvýšené míře tromboplastin, který tvorbou komplexu s koagulačním faktorem VII zahajuje vnější systém koagulace. Tvoří se trombin. Jeho tvorba je však excesivní a nekontrolovaná, tudíž není dostatek inhibitorů trombinu. Vytváří se fibrinové mikrotromby, dochází k aktivaci trombocytů a k inhibici fibrinolýzy trombinem aktivovaným inhibitorem fibrinolýzy (TAFI). Dochází k reaktivní aktivaci plazminogenu a k excesivní tvorbě plazminu. Hyperkoagulační stadium syndromu DIC přechází do stadia hemorrhagického (Kvasnička, 2003).

2.3.2 Syndrom DIC při masivním poškození tkání

Při masivním poškození tkání se z narušených buněk do oběhu uvolňují „neinhibovaný TF a další tromboplasticky aktivní fosfolipidy, které v mikrovaskulatuře vyvolají okamžitou generaci velkého množství trombinu“ (Kvasnička, 2003, s. 181). K uvolnění trombinu dochází ale také z hematomů. Zde je trombin navázán na fibrin a je tudíž chráněn před svou inhibicí. Dochází k rozsáhlé intravaskulární koagulaci. Po vyčerpání zásob protrombinu, fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů dochází k sekundární aktivaci plazminogenu, k tvorbě plazminu a k masivnímu krvácení bez tvorby koagul. Tento stav je označován jako dekompenzovaný syndrom DIC (Kvasnička, 2003).

2.4 Etiologie

Na etiologii DIC se podílí celá řada faktorů. Mezi patologické stavy, které mohou vyvolat DIC, řadíme neoplazmata, masivní poškození tkání, porodnické komplikace, vaskulární onemocnění, infekce a další příčiny (Greer, 2008; Kitchens, 2009).

2.4.1 Neoplazmata

Vznik syndromu DIC u rakoviny prostaty, pankreatu, prsu, plic, ovarí a dále u akutní promyelocytární leukémie je vysvětlován expresí velkého množství tkáňového faktoru. Ke vzniku syndromu DIC dále přispívají tkáňovému tromboplastinu podobné enzymy, které jsou produkovány nádorovými buňkami. Některé nádorové buňky mohou sekretovat intracelulární proteiny, které přímo aktivují faktor X (Kaplinska, 2009).

Masivní exprese annexinu II u akutní promyelocytární leukémie může také zapříčinit vznik syndromu DIC (Adam, 2008).

Solidní tumory – incidence DIC u pacientů se solidními tumory představuje téměř 7 %, u akutních lymfoblastických leukémií může dosahovat až 15 % (Micco, 2005). Nejčastěji se jedná o adenokarcinomy pankreatu, prsu a prostaty (John, 2005).

Syndrom DIC byl popsán také ve spojitosti s rhabdomyosarkomy, neuroblastomy, s intrakardiálním mesoteliomem, metastatickým karcinoidem a s tumor lysis syndromem (Greer, 2008).

2.4.2 Masivní poškození tkání

S patologickým uvolněním velkého množství tkáňového faktoru jsou spojena také traumata, crush syndrom, stavy po rozsáhlých chirurgických intervencích a popáleniny. Syndrom DIC se může vyskytnout i u poranění mozku (Greer, 2008).

2.4.3 Porodnické komplikace

Abrupce placenty patří mezi nejčastější příčiny DIC způsobené porodnickými komplikacemi. Z celkového souboru 100 pacientek s abrupcí placenty byl u 7 pacientek diagnostikován syndrom DIC. Střední věk pacientek činil 27,5 let a střední gestační věk pak 33,1 týdnů. Jednalo se především o multipary s paritou mezi 5 – 11. Fetální mortalita činila 85,7 %. Tato byla přímo úměrná objemu krevní ztráty, počáteční hladině hemoglobinu matky a gestačnímu věku (Khooharo, 2009).

Vznik syndromu DIC při eklampsii je připisován patologické aktivaci destiček smykovou a tlakovou zátěží trombocytů a endotelu při průtoku krve zúženými spirálovitými arteriemi v myometriu a decidui (Kvasnička, 2003).

Jestliže dojde u gravidní pacientky k hyalinní přestavbě jaterních arteriol, může preeklapsie vyústit v HELLP syndrom, který se projevuje okamžitým poklesem koagulačních faktorů. Tato okolnost může později vést ke krvácení, zvláště při ukončení těhotenství

císařským řezem (Kvasnička, 2003).

Při embolii plodovou vodou a při syndromu mrtvého plodu dochází k narušení kompenzačních mechanismů bránících trombotizaci během gravidity zejména neinhibovanou expresí většího množství tkáňového faktoru (Kvasnička, 2003).

Syndrom DIC může také vzniknout při těhotenské hepatopatii, při placentě praevia, accreta, increta a percreta, při mola hydratidoza, při atonii dělohy, při instrumentální nebo manuální revizi dělohy, při manuálním odlučování lůžka, dále při těhotenské hepatopatii, při intraovulární infekci, při sepsi a endotoxinemii, u vícečetných těhotenství, polyhydramnionu a při Couvelairově děloze. Zvýšené riziko výskytu syndromu DIC představují hyperstimulace oxytocinem nebo prostaglandiny, protražovaný porod, ruptura dělohy a uterinní abort (Kvasnička, 2003).

Septický šok a syndrom DIC se může objevit také po amniocentéze, byť se jedná o velmi vzácnou komplikaci. Její incidence se pohybuje mezi 0,03 – 0,19 % (Kim, 2005).

2.4.4 Vaskulární onemocnění

Syndrom DIC se může vyskytovat také v souvislosti s některými malformacemi (Kasabach-Merrittův syndrom, aneurysma aorty, koarktace aorty a jiných velkých cév, cyanotické vrozené vývojové vady, Takayasu aortitis), dále u kolageno-vaskulárních onemocnění, u hypotermie, hypoxie a hypoperfúze, při infarktu myokardu, srdeční zástavě a různých formách šoku (Greer, 2008).

2.4.5 Infekce

Syndrom DIC často doprovází septikémií způsobenou především gramnegativními, ale také grampozitivními bakteriemi (Greer, 2008). Syndrom DIC se však může objevit také po infekcích způsobenými:

- viry (parvovirus B19, herpesvirus, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, hepatitis B virus, variola virus, rubeola virus, Ebola virus, HIV, arboviry)
- bakteriemi (rickettsie, Neisseria meningitidis, Brucella melitensis, spirochety)
- mykózami (Histoplasma capsulatum, Aspergillus, Candida albicans). I přes značný pokrok v léčbě invazivní plicní aspergilózy dosahuje mortalita u imunosuprimovaných pacientů 85 %. Z retrospektivní studie provedené v Národní univerzitní nemocnici Taiwan v letech 1999 – 2005 vyplývá, že z 26 pacientů s invazivní plicní aspergilózou byl syndrom DIC přítomen

v 15 případech (58 %). Z těchto 15 pacientů 14 zemřelo (93 %) (Lai, 2007).

- parazity (Leishmania, Plasmodium, Trypanosoma)

2.4.6 Další možné příčiny

Uštknutí hadem - prevalence DIC vyvolané uštknutím hadem čítá 52 % (Kim, 2008). Některé hadí jedy obsahují enzymy, které jsou podobné trombinu, nebo látky, které specificky aktivují faktor X nebo protrombin (Greer, 2008).

Syndrom DIC se může vyskytovat v souvislosti s tukovou embolií, intravaskulární hemolýzou po transfúzi inkompatibilní krve, u paroxysmální noční hemoglobinurie, dále po rejekci transplantátu a po akutní intoxikaci železem. Výskyt syndromu DIC je také popisován u hemolyticko-uremického syndromu, u ARDS, Lyellova syndromu, diabetické acidózy, akutní pankreatitidy, u úpalu, při status epilepticus a při homozygotním deficitu proteinu C (Greer, 2008).

Antifosfolipidový syndrom – z celkového souboru 176 pacientů s antifosfolipidovým syndromem se u 23 pacientů (13 %) vyvinul syndrom DIC. Deset z nich (43 %) mělo primární antifosfolipidový syndrom, devět (39 %) pak systémový lupus erytematoides, tři pacienti (13 %) lupus-like disease a jeden pacient (4 %) polychochodritis (Asherson, 2005).

Syndrom DIC byl také popsán u pacienta léčeného se psoriázou (Agrawal, 2008).

2.5 Klinická klasifikace syndromu DIC

U syndromu DIC lze z klinického hlediska rozlišovat akutní a chronickou formu. Toto rozdělení je však spíše teoretické, neboť se konkrétní pacient může nacházet kdekoli mezi těmito dvěma extrémami. Tyto formy také mohou jedna v druhou přecházet.

Akutní forma syndromu DIC je charakterizována dramatickými změnami koagulace, které není organismus schopen kompenzovat. Tato forma DIC se proto také nazývá dekompenzovaná či overt DIC. Tato forma DIC je typická pro sepsi, šokové stavy, metabolické rozvraty, porodnické komplikace, otravy a komplikace provádějící operační výkony (Alušík, 2005).

U chronické formy DIC (také kompenzované či non-overt formy DIC) působí vyvolávající příčina buď slabě, nebo intermitentně; produkce a spotřeba koagulačních faktorů a trombocytů je tudíž vyrovnaná (Greer, 2008). Onemocnění často probíhá nepoznaně, diagnostikovat jej lze často pouze na základě dynamiky vývoje laboratorních ukazatelů (Alušík, 2005). Tato forma DIC je typická například pro intrauterinní smrt plodu,

adenokarcinomy a další neoplazmata, pro hepatopatie, hemangiomy, aneurysmata cév a pro některé typy vaskulitid (Kumar, 2001).

2.6 Klinické projevy

Klinické projevy syndromu DIC se liší dle stadia syndromu DIC, dle příčiny, která syndrom DIC vyvolala a dle charakteru průběhu onemocnění.

Hyperkoagulační stadium může probíhat latentně, pacient nemusí mít žádné potíže. Většinou lze zaznamenat laboratorní známky hyperkoagulace, dysfunkce endotelu a zvýšení proteinů akutní fáze (Kvasnička, 2003).

Při klinické manifestaci hyperkoagulačního stadia v popředí stojí ischemie orgánů, klinický obraz systémové zánětlivé odpovědi organismu (teplota nad 38 °C, tachykardie > 90/min, tachypnoe > 20/min, leukocyty > 12 x 10⁹ /l nebo < 4 x 10⁹ /l nebo > 10 % nezralých forem leukocytů), abnormální funkce renálního, respiračního a centrálního nervového systému a patologické změny metabolismu a krvetvorby. Pro toto stadium není typické krvácení (Kvasnička, 2003).

Pro hemorrhagické stadium jsou charakteristické krvácivé projevy. Mohou se projevovat krvácením do podkoží ve formě petechií, sufuzí, krvácením do vnitřních orgánů, kdy typickými projevy jsou hemateméza, meléna, hemorrhagie, metrorrhagie a nebo hematurie (Kvasnička, 2003).

Klinická manifestace syndromu DIC se liší dle příčiny, která onemocnění vyvolala. Dle klinické studie provedené v roce 2000 v Japonsku 95,5 % pacientů s aneurysmatem aorty nevykazovalo žádné klinické projevy syndromu DIC. Při vzniku syndromu DIC na podkladě porodnických komplikací 100 % patientek vykazovalo nějakou formu krvácení, avšak pouze u 20 % patientek bylo přítomno orgánové selhání. Oproti tomu u pacientů, u kterých se vyvinul syndrom DIC kvůli probíhající infekci, bylo krvácení přítomno pouze v 15,4 % a 76,9 % těchto pacientů orgánově selhávalo (Greer, 2008).

Pro akutní formu syndromu DIC je typické krvácení z dásní, okolo invazivních vstupů, dále petechie, sufuze, epistaxe, krvácení z gastrointestinálního traktu, hematurie a plicní hemorrhagie. Může se objevit akrální cyanóza (Greer, 2008).

Chronická forma syndromu DIC se projevuje intermitentními, nebo perzistujícími povrchovými, ale rozsáhlými ekchymózami končetin, často bez přítomnosti petechií. Mohou se objevit rekurentní epizody epistaxe nebo slizniční krvácení.

U syndromu DIC vzniklého na podkladě malignit se může vyskytnout Trousseauův

příznak. Pro Trousseauův příznak jsou charakteristické migrující tromboflebitidy objevující se na neobvyklých místech (vena subclavia, povrchové žíly krku, hrudníku či abdomenu, viscerální nebo mozkové žíly), které nereagují na léčbu warfarinem. Obvykle reagují na léčbu heparinem, avšak po vysazení léčby může dojít k relapsu. Tromboflebitidy se mohou vyskytovat v souvislosti s nebakteriální trombotickou endokarditidou, nebo současně s arteriální trombózou a hemorrhagií. Neexistuje žádný laboratorní test, který by byl dostatečně sensitivní a specifický pro průkaz Trousseauova syndromu. Může se objevit zkrácený parciální tromboplastinový čas, snížený počet trombocytů, snížená hladina antitrombinu III a změny erytrocytů (Kitchens, 2009).

2.7 Diagnostika syndromu DIC

V současné době není možné diagnostikovat, nebo naopak vyvrátit přítomnost syndromu DIC na základě jediného vyšetření. Kritéria užívaná pro diagnostiku DIC, jsou stejně jako názory na léčbu, nejednotná. Přesnou diagnostiku syndromu DIC komplikuje i jeho značná klinická a laboratorní varieta (Levi, 2010).

Z analýzy pěti studií vyplývá, že z celkového počtu 900 pacientů se syndromem DIC byla v sestupném pořadí nejvíce přítomna trombocytopenie, zvýšené degradační produkty fibrinogenu (FDP), prolongovaný tromboplastinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a snížená hladina fibrinogenu (Levi, 2010).

2.7.1 Počet trombocytů

Počet trombocytů představuje sensitivní, ne však specifický marker pro diagnostiku syndromu DIC. Trombocytopenie je přítomna u 98 % pacientů se syndromem DIC, přičemž počet trombocytů nižší než $50 \times 10^9/l$ je přítomen u přibližně 50 % pacientů (Levi, 2010). Hodnoty počtu trombocytů však mohou být v některých případech fyziologické. Nízký počet trombocytů silně koreluje s markery tvorby trombinu. Plynulý pokles trombocytů, byť stále ve fyziologickém rozmezí, může značit aktivní tvorbu trombinu. Naopak v čase se neměnicí počet trombocytů může být známkou zástavy tvorby trombinu (Levi, 2010).

Zároveň je třeba mít na paměti, že nízká, nebo postupně se snižující hladina trombocytů může být spojena s akutní leukémií nebo se sepsí, a to bez přítomnosti syndromu DIC.

2.7.2 Testy prokazující fibrinolýzu

Mezi testy prokazující fibrinolýzu řadíme vyšetření hladiny degradačních produktů fibrinogenu, D-dimerů a fibrinových monomerů.

Stanovení hladiny FDP se provádí kvantitativními metodami, například aglutinací z plné krve, latex fixačními metodami nebo ELISA metodami. Pro syndrom DIC je charakteristická zvýšená hladina FDP. U některých pacientů se však může hladina FDP pohybovat ve fyziologickém rozmezí. Falešně pozitivní výsledky se mohou objevit u pacientů s dysfibrinogenemií (Greer, 2008).

Stanovení hladiny D-dimeru je v současné době považováno za nejvíce sensitivní a specifické vyšetření pro diagnostiku syndromu DIC. D-dimer test lze s výhodou použít při odlišení syndromu DIC od koagulopatie vzniklé na podkladě jaterního onemocnění. Při stanovení D-dimerů pomocí latex fixačních metod se mohou objevit falešně pozitivní výsledky u pacientů se zvýšenými hladinami imunoglobulinu M (Greer, 2008).

Kombinace vyšetření D-dimeru a FDP by mohly být současně velmi sensitivní a velmi specifické pro syndrom DIC (Saba, 2006).

Stanovení solubilních komplexů fibrinových monomerů je pro syndrom DIC velmi sensitivní; sensitivita se pohybuje mezi 90 – 100 % (Levi, 2010). Toto vyšetření je ale méně specifické než testy pro stanovení hladiny FDP. Výsledky etanol gelifikačního testu jsou i při přítomnosti syndromu DIC často negativní; oproti tomu protamin-sulfátový precipitační test vychází často pozitivní (Greer, 2008).

2.7.3 PT, aPTT a TT

PT nebo aPTT je v 50 – 60 % některé fáze DIC prodlouženo (Levi, 2010). Tato skutečnost je připisována konzumci koagulačních faktorů, které nejsou v dostatečné míře syntetizovány, dále abnormální funkci jater a s ní souvisejícímu deficitu vitamínu K, nebo masivnímu krvácení. U 40 – 50 % pacientů se PT a aPTT pohybuje ve fyziologickém rozmezí, nebo je dokonce zkrácen.

Přítomnost štěpných produktů fibrinogenu způsobuje prodloužení trombinového času (TT). Vyšetření TT není běžným postupem při diagnostice syndromu DIC. Lze ho však s výhodou použít k vyloučení heparinové kontaminace vzorku krve u pacientů s prodlouženým aPTT (Levi, 2010).

2.7.4 Hladina fibrinogenu a ostatní vyšetření

Plazmatická hladina fibrinogenu se může pohybovat dlouhou dobu ve fyziologickém rozmezí i přes pokračující konzumpci. Bylo zjištěno, že sensitivita pro syndrom DIC je pouze 28 %, přičemž snížená hladina fibrinogenu byla zjištěna pouze u těžkých forem DIC (Levi, 2010).

Faktor V a faktor XIII jsou u syndromu DIC signifikantně sníženy. Hladina faktoru X je většinou nižší než hladiny faktorů VII, IX a XI, které se většinou pohybují ve fyziologickém rozmezí. U mnoha pacientek s abrupcí placenty, která vyústila v syndrom DIC, nalézáme normální hladinu protrombinu. Naopak nízké hladiny protrombinu jsou charakteristické pro syndrom DIC vzniklý na podkladě sepse (Greer, 2008).

Hladiny proteinu C a jeho kofaktoru S jsou často sníženy. Stejně tak se mohou objevit snížené hladiny antitrombinu a α_2 -antiplazminu.

Proteáza von Willebrandova faktoru (ADAMTS 13 proteáza) je signifikantně snížena u syndromu DIC vzniklého na podkladě sepse (Kitchens, 2009).

Komplexy trombin-antitrombin III (TAT) a plazmin- α_2 -antiplazmin (PAP) jsou často zvýšeny u syndromu DIC vzniklého na podkladě sepse.

V krevním nátěru se u syndromu DIC vyskytují v přibližně 50 % fragmenty erytrocytů, čili schystocyty. Dále se můžeme setkat se zvýšenou hladinou laktát dehydrogenázy a se sníženou hladinou haptoglobinu (Greer, 2008).

K posouzení preexistující trombofilní zátěže lze využít genetické vyšetření faktoru V Leiden, mutace protrombinu (PT20210A), dále vyšetření inhibiční aktivity antitrombinu, lipoproteinu A, homocysteinu, trombomodulinu a rezistence na aktivovaný protein C (APC-R). Z dalších vyšetření připadají v úvahu vyšetření inhibitoru aktivátoru plazminogenu I (PAI-1), testy na průkaz lupus antikoagulační (LA), u podezření na antifosfolipidový syndrom také testy na průkaz antikardiolipinových protilátek (ACLA) a anti- β_2 glykoproteinu I (Alušík, 2005).

2.7.5 Laboratorní nálezy u jednotlivých forem DIC

Laboratorní nálezy se u jednotlivých forem DIC liší (viz Tab. 2.1).

Pro akutní formu DIC jsou charakteristické prodloužené PT a aPTT. TT může být prodloužený nebo normální. Dále se objevuje snížený počet trombocytů, snížené hladiny fibrinogenu, antitrombinu, koagulačních faktorů V a VIII a pozitivní FDP a D-dimery. Fibrinové monomery mohou být pozitivní nebo negativní.

U chronické formy DIC jsou PT, aPTT, TT většinou normální, stejně jako hladiny antitrombinu a koagulačních faktorů V a VIII. Počet trombocytů se pohybuje ve fyziologickém rozmezí nebo mírně pod tímto rozmezím. Fibrinové monomery, FDP a D-dimery jsou pozitivní (Alušík, 2005).

Tab. 2.1 Laboratorní nálezy u jednotlivých forem DIC

	overt DIC	non-overt DIC
PT, aPTT	obvykle ↑	normální
TT	↑ nebo normální	obvykle normální
trombocyty	obvykle ↓	normální nebo lehce ↓
fibrinogen	obvykle ↓	obvykle normální
fibrinové monomery	pozitivní nebo negativní	pozitivní
FDP	pozitivní	pozitivní
D-dimery	pozitivní	pozitivní
antitrombin	↓	normální nebo ↓
F V, F VIII	↓	normální

(Převzato z: Alušík, 2005)

2.7.6 Diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy DIC

Vědecký podvýbor pro DIC Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu navrhl skórovací systém pro diagnostiku DIC. Tento skórovací systém sestává z algoritmu o pěti krocích (viz Schéma 2.1) a je použitelný jak pro akutní, tak pro chronickou formu syndromu DIC. Pro diagnostiku akutní formy DIC je tento skórovací systém z 91 % sensitivní a z 97 % specifický (Levi, 2010).

Nezbytnou podmínkou pro aplikaci tohoto algoritmu je přítomnost patologického stavu, který je běžně spojován s výskytem syndromu DIC. Vyšetřuje se počet trombocytů, PT, hladina fibrinogenu, fibrinových monomerů a FDP. Na základě výsledků těchto vyšetření je stanoven počet bodů, jež koreluje se závažností patologického stavu. Pro akutní formu syndromu DIC svědčí takový celkový počet bodů, který je roven nebo vyšší než pět. Jednotlivá vyšetření by se v tomto případě měla opakovat denně do té doby, než dojde k normalizaci stavu (Franchini, 2006).

V roce 2006 byla provedena retrospektivní komparativní studie zaměřená na diagnostiku syndromu DIC užitím skórovacího systému navrženého Mezinárodní společností

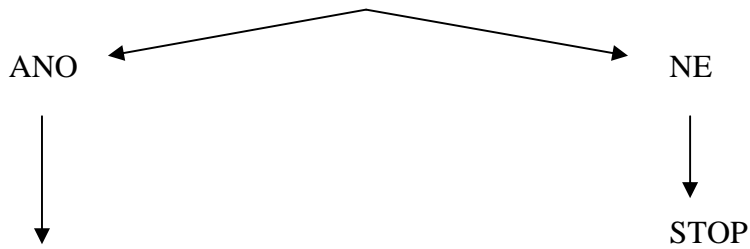
pro trombózu a hemostázu (ISTH) a Korejskou společností pro trombózu a hemostázu (KSTH). Autoři studie doporučují změnu přidělení počtu bodů pro jednotlivé hladiny fibrinogenu při užití skórovacího systému ISTH. Hladinám fibrinogenu v rozmezí 1 – 1,5 g/l bude přiřazen 1 bod a hladinám pod 1 g/l dva body. Tím bude dosaženo větší sensitivity tohoto skórovacího systému pro diagnostiku DIC (Lee, 2007).

Japonská společnost akutní medicíny (JAAM) taktéž navrhla skórovací systém pro DIC. Oproti skórovacímu systému ISTH nestanovuje hladinu fibrinogenu a fibrinových monomerů, navíc pak obsahuje hodnocení parametrů systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS) (viz Tab. 2.2). Pro syndrom DIC svědčí počet bodů vyšší nebo roven čtyřem. Tento skórovací systém je velmi sensitivní, ale málo specifický pro diagnostiku syndromu DIC (Saba, 2006). Toto tvrzení potvrzuje také studie provedená v roce 2006 studijní skupinou pro DIC společnosti JAAM. Z celkového souboru 273 pacientů, u kterých bylo podezření výskytu syndromu DIC, byl tento syndrom diagnostikován pouze u 77 pacientů dle ISTH kritérií a u 184 pacientů dle JAAM kritérií (Gando, 2006). Na druhou stranu syndrom DIC u kriticky nemocných pacientů lze pomocí JAAM kritérií zachytit již v časných stádiích (Gando, 2008).

Schéma 2.1 Algoritmus pro diagnostiku DIC dle ISTH

Krok 1

Je u pacienta přítomný patologický stav běžně spojovaný s DIC?



Krok 2

Kontrola koagulačních testů (trombocyty, PT, fibrinogen, fibrinové monomery, FDP)



Krok 3

Přidělení bodů jednotlivým laboratorním nálezům

Trombocyty ($\times 10^9/l$)	> 100	0 bodů
	< 100	1 bod
	< 50	2 body
PT (sec)	< 3	0 bodů
	3 – 6	1 bod
	> 6	2 body
Fibrinogen (g/l)	> 1	0 bodů
	< 1	1 bod
FM a FDP	žádné zvýšení	0 bodů
	mírné zvýšení	2 body
	velké zvýšení	3 body

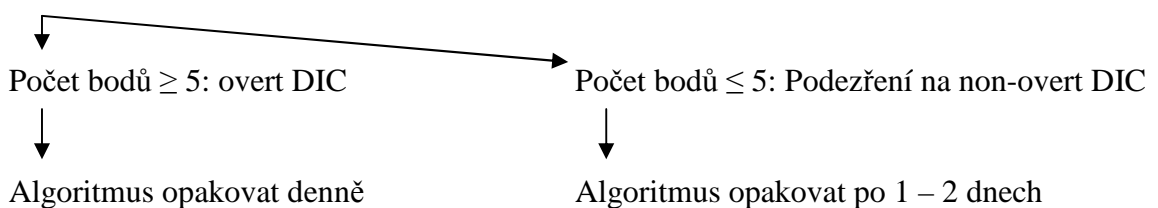


Krok 4

Součet bodů



Krok 5



(Převzato z: Franchini, 2006)

Tab. 2.2 Algoritmus pro diagnostiku DIC dle JAAM

I. Patologické stavy asociované se syndromem DIC		
A	Sepse, těžká infekce	
B	Trauma, popáleniny, chirurgický zákrok	
C	Cévní abnormality	
D	Těžké toxické nebo imunologické reakce	
E	Nádorová onemocnění	
F	Porodnické komplikace	
G	Stavy spojené se SIRS	
H	Jiné	
II. Klinické jednotky, které musí být vyloučeny		
A	Trombocytopenie (dílce nebo abnormální distribuce krve, zvýšená destrukce trombocytů, snížená produkce trombocytů, pseudotrombocytopenie, jiné)	
B	Prodloužený PT (antikoagulační terapie, deficit vit. K, jaterní cirhóza, transfúze)	
C	Zvýšená hladina FDP (trombóza, hemostáza, hematomy, ascites)	
D	Jiné	
III. Algoritmus pro diagnostiku SIRS		
A	Tělesná teplota	> 38 °C nebo < 36 °C
B	Tachykardie	> 90 tepů/min
C	Dechová frekvence	> 20 dechů/min nebo PaCO ₂ < 32 torr
D	Počet leukocytů	> 12 x 10 ⁹ /l nebo < 4 x 10 ⁹ /l nebo > 10 % nezralých forem
IV. Algoritmus pro diagnostiku syndromu DIC		
Kritéria SIRS	≥ 3	1 bod
	0 – 2	0 bodů
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	< 80 nebo 50% pokles během 24 hodin	3 body
	≥ 80 a < 20 nebo 30% pokles během 24 hodin	1 bod
	≥ 120	0 bodů
PT (INR)	≥ 1,2	1 bod
	< 1,2	0 bodů
FDP (mg/l)	≥ 25	3 body
	≥ 10 a < 25	1 bod
	< 10	0 bodů

(Převzato z: Gando, 2008)

2.7.7 Diagnostika syndromu DIC v porodnictví

Při stanovení diagnózy syndromu DIC v porodnictví se vychází z klinického pozorování. Můžeme taktéž využít skórovací systém pro diagnostiku DIC v porodnictví (viz Tab. 2.3). Tento skórovací systém umožňuje stanovit diagnózu DIC ihned, bez nutnosti čekání na výsledky laboratorních testů, poněvadž skóre větší nebo rovno osmi již svědčí pro syndrom DIC (Kobayashi, 2009).

Skórovací systém hodnotí vyvolávající příčinu patologického stavu (abrupce placenty, embolie plodovou vodou, postpartální krvácení při DIC, eklampsie, závažná infekce), klinické symptomy (akutní renální nebo respirační selhání, orgánové selhání, hemoragická diatéza, symptomy šoku) a laboratorní nálezy (FDP v séru, trombocyty, fibrinogen, PT a FW).

„Základní klinickou diagnózu DIC syndromu při krvácení v průběhu porodu nebo po něm může podpořit orientační test srážení krve trombinem (zjištění afibrinogenemie).“ (Kvasnička, 2003, s. 206).

Tab. 2.3 Kritéria pro diagnostiku DIC v porodnictví

I. Vyvolávající příčina (do bodování zahrnujeme pouze jednu z uvedených možností)		
1. abrupce placenty		
a) kontrahovaná děloha, smrt plodu		5 b
b) kontrahovaná děloha, živý plod		4 b
c) potvrzení diagnózy abrupce placenty pomocí UZ a CT		4 b
2. embolie plodovou vodou		
a) akutní cor pulmonale		4 b
b) nutnost umělé plicní ventilace (UPV)		3 b
c) potřeba asistovaného dýchání		2 b
d) O ₂ inhalace		1 b
3. postpartální krvácení při DIC		
a) nízká koagulace krve při krvácení z dělohy		4 b
b) krvácení ≥ 2 000 ml/24 hod (od počátku krvácení)		3 b
c) krvácení v rozmezí 1 000 – 2000 ml/24 hod (od počátku krvácení)		1 b
4. eklampsie		
a) záchvat eklapsie		4 b
5. těžká infekce		
a) provázená horečkou, dále šokem, bakteremií a endotoxinemií		4 b
b) kontinuální nebo intermitentní febrilie		1 b
6. jiná		1 b

II. Klinické symptomy		
1. akutní renální selhání		
a) anurie ≤ 5 ml/hod		4 b
b) oligurie 5 – 20 ml/hod		3 b
2. akutní respirační selhání (s výjimkou embolie plodovou vodou)		
a) nutnost UPV nebo občasná potřeba asistovaného dýchání		4 b
b) O ₂ inhalace		1 b
3. orgánové selhání		
a) srdce (krvavé nebo pěnovité sputum, atd.)		4 b
b) játra (viditelný ikterus, atd.)		4 b
c) mozek (zastřené vědomí, křeče, atd.)		4 b
d) GIT (nekrotická enteritis, atd.)		4 b
e) jiné těžké orgánové selhání		4 b
4. hemorrhagická diatéza		
a) makroskopická hematurie a meléna, purpura, krvácení ze sliznic, krvácení z dásní, krvácení po aplikaci injekce, atd.		4 b
5. symptomy šoku		
a) tachykardie ≥ 100 /min		1 b
b) hypotenze ≤ 90 mm Hg (systola) nebo pokles TK ≥ 40 %		1 b
c) studený pot		1 b
d) bledost		1 b
III. Laboratorní nález		
1. sérové FDP ≥ 10 mg/l		1 b
2. trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$		1 b
3. fibrinogen $\leq 1,5$ g/l		1 b
4. PT ≥ 15 sec (≤ 50 %)		1 b
5. FW ≤ 4 mm/15min nebo ≤ 15 mm/hod		1 b

(Převzato z: Kobayashi 2009)

2.8 Diferenciální diagnóza

Při podezření zejména na chronickou formu DIC je nutno vyloučit DIC like syndromy (mikroangiopatickou hemolytickou anémii, trombocytopenickou purpuru, hemolyticko-uremický syndrom, hemangiomy), jaterní postižení bez DIC, heparinem indukovanou trombocytopenii, fulminantní systémové onemocnění (lupus angikoagulans) a primární chorobnou fibrinolýzu (viz Tab. 2.4). V úvahu je třeba vzít také hemodiluce, masivní krevní převody a změny způsobené použitím mimotělního oběhu. (Penka, 2001).

Tab. 2.4 Laboratorní nálezy u vybraných koagulopatií

	Disseminovaná intravaskulární koagulace	Primární chorobná fibrinolýza	Jaterní poškození bez DIC
Trombocyty	↓	obvykle normální	někdy ↓
PT	↑	někdy ↑	↑
aPTT	různé	někdy ↑	↑
TT	↑	↑	obvykle ↑
Fibrinogen	↓	někdy ↓	někdy ↓
Protrombin	různé	obvykle normální	↓
Faktor V	obvykle ↓	někdy ↓	obvykle ↓
Faktor VII	různé	obvykle normální	↓
Faktor VIII	obvykle ↓	někdy ↓	obvykle ↑
vWF	někdy ↑	různé	obvykle ↑
Faktor IX	různé	obvykle normální	↓
Faktor X	někdy ↓	obvykle normální	↓
Faktor XI	obvykle normální	obvykle normální	někdy ↓
Faktor XIII	obvykle ↓	někdy ↓	někdy ↓
FDP	↑	↑	obvykle ↑
Plazminogen	↓	↓	někdy ↓
α2-antiplazmin	různé	někdy ↓	někdy ↓
Plazmin	obvykle ↑	obvykle ↑	někdy ↑
D-dimer	↑	obvykle normální	obvykle normální
Antitrombin	↓	obvykle normální	↓
Protein C	různé	obvykle normální	↓
Protein S	různé	obvykle normální	↓

(Převzato z: Greer, 2009)

2.9 Komplikace

Průběh syndromu DIC závisí na povaze primárního onemocnění, na časně diagnostice a včasné zahájené léčbě. Zvládnutím základního onemocnění a intenzivní léčbou koagulopatie lze dosáhnout trvalé úpravy (Klener, 2003).

Vystupňovaná odpověď organismu na primární onemocnění, které je podkladem syndromu

DIC, může vést k sekundárnímu multiorgánovému selhání (MODS). Sekundární MODS se zpravidla vyvíjí v souvislosti se sepsí, traumatem, šokem nebo rozsáhlými chirurgickými výkony (Ševčík, 2003). Postupné selhávání orgánů se rozvíjí řádově v týdnech. Prvním postiženým orgánem bývají ve většině případů plíce. Dochází k rozsáhlému krvácení do intersticia a do alveolů a k rozvoji akutního syndromu dechové tísně (ARDS). ARDS bývá zpravidla komplikován sekundární plicní infekcí (Ševčík, 2003).

Trombózy a krvácení do ledvin vedou k jejich ischemii, k poškození tkání a progresi orgánového selhání. Tento stav dále zhoršuje hypotenze. Dochází k poklesu glomerulární filtrace, stoupají plazmatické hodnoty urey a kreatininu, objevuje se oligurie (Ševčík, 2003).

V souvislosti s nemožností příjmu enterální výživy se může objevit paralytický ileus. Dále se setkáváme s krvácením do gastrointestinálního traktu. S jaterní dysfunkcí souvisí ikterus, zvýšená hladina jaterních enzymů a hypoalbuminémie.

Srdeční abnormality se projevují elevací kardiálních enzymů v séru nebo arytmiemi. Postižení centrálního nervového systému se projevuje kvalitativní, později i kvantitativní poruchou vědomí a fokálními neurologickými deficity. Mezi kožní projevy řadíme petechie a purpuru fulminans. Dochází k hemorhagickým kožním nekrotázám (Labelle, 2005).

2.10 Léčba

Léčbu syndromu DIC je třeba v první řadě zaměřit především na léčbu základního onemocnění, které tento syndrom doprovází. Zvládnutím základního onemocnění lze v mnoha případech dosáhnout spontánní úpravy syndromu DIC. V některých případech je však potřeba zahájit také léčbu koagulopatie, a to prostřednictvím substituční léčby, podávání antikoagulancií, koncentrátů koagulačních faktorů a antifibrinolytické léčby (Levi, 2010).

2.10.1 Substituční léčba

Substituční léčbu bychom neměli zahajovat pouze na základě laboratorních výsledků, je třeba zhodnotit celkový klinický stav pacienta. Substituční léčba je indikována u pacientů s projevy krvácení, před plánovaným invazivním zákrokem a dále u pacientů, u nichž hrozí krvácivé komplikace (Levi, 2010).

Obecně se trombocytární koncentráty podávají při poklesu počtu trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ u pacientů s krvácivými projevy a při poklesu počtu trombocytů pod $10 - 20 \times 10^9/l$ u pacientů bez krvácivých projevů (Levi, 2010). U pacientů s rizikem vzniku krvácivých projevů podáváme trombocytární koncentráty při poklesu počtu trombocytů pod $20 - 30 \times 10^9/l$ tam,

kde je snižená produkce trombocytů; tato hranice je však nižší u pacientů se zkrácenou dobou přežívání trombocytů (Kitchens, 2009). Doporučená počáteční dávka je $> 240 \times 10^9/l$ trombocytů, čili 1 – 2 TU/10 kg (Levi, 2010).

Na korekci koagulačních poruch podáváme čerstvě mraženou plazmu v počáteční dávce 15 ml/kg. Bylo však dokázáno, že počáteční dávkou 30 ml/kg lze navodit ucelenější korekci hladin koagulačních faktorů (Levi, 2010). Jiní autoři uvádějí, že indikace užití čerstvě mražené plazmy by měla být omezena pouze na léčbu koagulačních poruch spojených s výměnou celkového objemu krve, a to zejména kvůli zvýšenému riziku vzniku transfúzí navozeného akutního poškození plic (Kitchens, 2009).

Nejlepším zdrojem fibrinogenu je kryoprotein. Cílové hodnoty fibrinogenu jsou 0,5 – 1,0 g/l (Kitchens, 2009). Podání 3 g koncentráту fibrinogenu obecně zvýší plazmatickou hladinu fibrinogenu o 1 g/l u dospělých (Greer, 2008). Podání kryoproteinu je indikováno při poklesu hladiny fibrinogenu pod 0,8 g/l.

Při krevních ztrátách podáváme jako prevenci posthemorrhagického hypovolemického šoku krystaloidy a převody erytrocytové masy (Kvasnička, 2003). Cílová hladina hemoglobinu činí 60 – 100 g/l (Kitchens, 2009).

2.10.2 Antikoagulancia

Užití heparinu při léčbě syndromu DIC je stále kontroverzní. Malé nekontrolované studie sice dokazují pozitivní účinek heparinu v léčbě syndromu DIC, dosud však nebyla provedena žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by tento pozitivní účinek potvrdila (Greer, 2008).

Heparin potencuje účinek antitrombinu III. Váže na sebe trombin, čímž zabraňuje jeho vazbě na fibrinogen a tím i přeměnu fibrinogenu na fibrin. Dále inhibuje koagulační faktory IXa a Xa (Greer, 2008). Může zhoršit průběh krvácení, zejména pokud je současně podáván antitrombin III.

Indikacemi pro aplikaci heparinu jsou:

- a) riziko vzniku nebo přítomnost arteriální či venózní trombembolie
- b) chronická forma syndromu DIC na podkladě maligního onemocnění (Trousseau syndrom)
- c) přetrvávající konzumpce koagulačních faktorů a krvácení i po zahájení substituční léčby
- d) syndrom mrtvého plodu
- e) excesivní krvácení spojené s obrovským hemangiomem (Saba, 2006).

Dávky heparinu jsou v těchto případech titrované dle hmotnosti; kontinuální infúzí podáváme 10 j/kg/hod. Nezbytná je neustálá monitorace koagulačních parametrů (Levi, 2010).

U pacientů bez krvácivých projevů je doporučeno aplikovat heparin nebo nízkomolekulární heparin jako prevenci tromboembolie (Levi, 2010). Nízkomolekulární hepariny aplikujeme v dávce 5000 j s. c. jedenkrát denně (Marek, 2005).

2.10.3 Koncentráty antikoagulačních faktorů

Jednotný konsensus chybí i co se léčby antitrombinem III týče. V roce 2006 byla provedena retrospektivní studie potvrzující pozitivní efekt léčby vysokými dávkami antitrombinu III (celkem 30 000 j i.v. během 4 dní) bez současného podávání heparinu u pacientů s diagnózou syndromu DIC vzniklého na podkladě sepse. Z celkového počtu 20 pacientů s akutní formou syndromu DIC, kteří byli léčeni antitrombinem III, bylo 28. den dosaženo 16,4% redukce mortality, 90. den pak 10,9% redukce mortality oproti skupině 22 pacientů, která antitrombin III neužívala. U pacientů s chronickou formou syndromu DIC bylo ze 113 pacientů léčených antitrombinem III dosaženo 28. den 15,2% redukce mortality, 90. den pak 17,2% redukce mortality oproti 110 pacientům neléčených antitrombinem III (Kienast, 2006).

Ze studie provedené v roce 2008 však vyplývá, že nízké dávky antitrombinu III jsou při léčbě syndromu DIC na podkladě SIRS nebo sepse stejně efektivní jako aplikace vysokých dávek antitrombinu III. Z celkového počtu 23 pacientů, u nichž byl diagnostikován syndrom DIC na podkladě SIRS nebo sepse, bylo 11 pacientů léčeno nízkými dávkami antitrombinu III (30 j/kg/den) a 12 pacientů vysokými dávkami antitrombinu III (60 j/kg/den) bez současného podávání heparinu. U obou skupin bylo 7. den dosaženo stejného zlepšení co se protrombinového času, počtu trombocytů, koagulačních a fibrinolytických markerů a JAAM DIC skóre týče. Mortalita 28. den taktéž nevykazovala významný statistický rozdíl (Sawamura, 2009).

Pozitivní efekt antitrombinu III byl prokázán také při léčbě 28 pacientů s těžkými popáleninami a syndromem DIC. Infúze antitrombinu III snížily mortalitu o 25 % oproti kontrolní skupině bez léčby antitrombinem III (Lavrentieva, 2008).

U pacientů s vrozeným deficitem antitrombinu nebo u syndromu DIC, který nevznikl na podkladě sepse, jsou doporučovány dávky antitrombinu III v počtu 20 – 50 j/kg/den po dobu 1 – 2 dní (Sawamura, 2009).

Aktivovaný protein C (APC) inaktivuje faktory Va a VIIIa a tím inhibuje tvorbu trombinu,

dále také interaguje s PAI, čímž stimuluje fibrinolýzu. Aktivovaný protein C také tlumí aktivitu zánětlivých cytokinů typu interleukinu IL-1, adhezivních molekul ICAM-1, VCAM-1 a E-selektinů. „Léčba APC tak u nemocných se sepsí potlačuje nejen intravaskulární koagulaci, ale také zánětlivou reakci.“ (Kvasnička, 2003, s. 189).

V roce 2002 byla provedena randomizovaná, prospektivní, dvojité zaslepená studie, která srovnávala účinnost léčby nefrakcionovaným heparinem a APC u 132 pacientů se syndromem DIC. 63 pacientům byl podáván APC v dávce 2,5 µg/kg/hod a 69 pacientům byl kontinuálně podáván heparin v dávce 8 j/kg/hod po dobu 6 dní. Zhoršení projevů krvácení se projevilo u 8 pacientů léčených heparinem a u žádného pacienta léčeného APC. Zmírnění projevů krvácení bylo signifikantně vyšší u pacientů léčených APC. Nebyl shledán zásadní rozdíl mezi oběma skupinami, co se kompletního uzdravení týče. Po 28 dnech léčby dosahovala mortalita 40 % u pacientů léčených heparinem a 20,4 % u pacientů léčených APC. Podávání nízkých dávek APC je tedy efektivnější než podávání heparinu, výrazně snižuje mortalitu a nezvyšuje krvácení (Aoki, 2002).

U pacientů s těžkou sepsí a syndromem DIC je doporučeno kontinuální podávání aktivovaného rekombinantního lidského proteinu C v množství 24 µg/kg po dobu 4 dní. Tento by měl být vysazen 20 minut před invazivním zákrokem a znovu nasazen několik hodin po této proceduře. Aktivovaný rekombinantní lidský protein C není indikován u pacientů s vysokým rizikem krvácení a dále u pacientů s počtem trombocytů nižším než $30 \times 10^9/l$ (Levi, 2010).

S úspěchem byl při léčbě meningokové sepse s deficitem proteinu C, purpury fulminans a syndromu DIC použit koncentrát neaktivovaného proteinu C (Kvasnička, 2003).

2.10.4 Antifibrinolytická léčba

Antifibrinolytická terapie obecně není u léčby syndromu DIC doporučována z důvodu velké pravděpodobnosti vzniku trombembolických komplikací. Vyjímkou jsou stavy, při kterých v klinickém obraze dominuje primární nebo sekundární hyperfibrinolýza se závažným krvácením. S tímto případem se můžeme setkat u syndromu DIC vzniklého na podkladě akutní promyelocytární leukémie nebo karcinomu prostaty. Lékem volby jsou pak analogy lysinu, například kyselina tranexamová nebo kyselina ε-aminokaproová, v dávce 1g, podávané každých 8 hodin. Analoga lysinu by vždy měla být podávána vždy v kombinaci s heparinem, a to až po vyčerpání ostatních možností léčby (Levi, 2010; Saba, 2006).

2.10.5 Další možnosti léčby

Další možností léčby je užití rekombinantního lidského aktivovaného faktoru VII (rhFVIIa). Je poslední metodou volby tam, kde potřebujeme zvýšit produkci trombinu u hemorrhagického pacienta, u něhož selhaly všechny ostatní možnosti terapie.

Je popsán pozitivní účinek rhFVIIa při léčbě pacientů s fulminantním syndromem DIC na podkladě těžké sepse. Došlo k zástavě krvácení, neobjevily se trombembolické komplikace (Schmid, 2007). Lze diskutovat validitu výsledků této studie kvůli malému vzorku pacientů.

Pozitivní účinek rhFVIIa byl popsán také při léčbě pacienta s DIC na podkladě sepse a pooperačního břišního krvácení (Martínez, 2005) a u syndromu DIC na podkladě postpartálního krvácení (Nohira, 2008).

V roce 2007 byla sesbírána data z 27 studií, které prezentovaly užití rhFVIIa při léčbě syndromu DIC s těžkým krvácením, refrakternímu ke standardní léčbě. Ve většině případů se jednalo o syndrom DIC na podkladě postpartálního krvácení, rakoviny, traumatu, sepse nebo hepatálního selhání. Byl dokázán pozitivní účinek rhFVII; výsledek je však třeba potvrdit ve větších, randomizovaných studiích (Franchini, 2007).

Další možností léčby syndromu DIC je rekombinantní trombomodulin (ART-123). Dvojitě zaslepená, randomizovaná studie s 234 pacienty se syndromem DIC na podkladě hematologických malignit nebo infekce dokazuje lepší výsledky užití ART-123 ve srovnání s léčbou heparinem. U 66,1 % pacientů léčených ART-123 v dávce 0,06 mg/kg/den došlo ke zmírnění příznaků DIC a krvácení ve srovnání s 49,9 % pacientů léčených 8 j/kg/hod heparinu po dobu 6 dní. Léčba ART-123 má méně nežádoucích účinků, nesnižuje však signifikantně mortalitu (Saito, 2007).

Předmětem studií je léčba syndromu DIC inhibitory komplexu TF s F VIIa, rekombinantním inhibitory tkáňového faktoru TFPI, rekombinantním antitrombinem a přímými inhibitory trombinu, například hirudinem a syntetickým melagatranem.

V budoucnu se bude léčba syndromu DIC stále více zaměřovat na kombinované ovlivnění všech složek podílejících se na etiopatogenezi tohoto syndromu (Kvasnička, 2003).

2.10.6 Léčba akutního syndromu DIC v porodnictví

Prioritou léčby akutního syndromu DIC v počáteční fázi je udržení adekvátní tkáňové perfúze spolu s odstraňováním příčiny krvácení a zahájením léčby koagulopatie. Doporučený postup České gynekologické-porodnické společnosti a Sdružení soukromých gynekologů ČR, České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, České společnosti anesteziologie,

resuscitace a intenzivní medicíny a České hematologické společnosti a Spolku pro trombózu a hemostázu je následující:

1. Udržení adekvátní tkáňové perfúze

- a) zajistit 2 periferní žilní vstupy
- b) O₂ inhalace; při zastřeném vědomí myslet na včasnou intubaci
- c) odběr vzorku krve na stanovení krevní skupiny, krevního obrazu, koagulačních parametrů (PT, aPTT, fibrinogen, AT III, D-dimery), biochemických parametrů (Na, Cl, K, ionizované Ca, ALT, AST, urea, kreatinin) a acidobazické rovnováhy (ASTRUP)
- d) objednání 4 TU koncentrátu erytrocytů a 4 – 6 TU čerstvě zmražené plazmy
- e) doplnění intravazálního objemu krevními deriváty (než budou k dispozici, podáváme do objemu 2 000 ml krystaloidy, dále 1 000 ml koloidů)

2. Odstranění příčiny krvácení

a) Chirurgická příčina krvácení

- chirurgická intervence (pod ATB clonou)
 - indikacemi k případné hysterektomii jsou:
 - vyčerpání všech dostupných léčebných postupů, které vedou k jejímu odvrácení
 - akutní ohrožení života pacientky, nemožnost využít výše zmíněné postupy
 - devastující poranění dělohy
 - sepse, jejíž příčinou je sama děloha
 - alternativně:
 - postupný podvaz arterií uteru a ovarií
 - B-Lynchova sutura uteru
 - podvaz vnitřních iliakálních arterií
- u poranění lokalizovaných mimo dělohu, jež jsou obtížně chirurgicky řešitelné, je metodou první volby právě podvaz vnitřních iliakálních arterií

b) Jiná než chirurgická příčina krvácení (hypotonie dělohy)

1. krok

- digitální, eventuálně instrumentální revize dutiny děložní
- uterotonika
- při neúspěchu 2. krok

2. krok

- odstranění koagul digitálně
- Bakriho balonkový katétr + tamponáda poševní (tamponádový test odstranit po 12 – 24 hodinách)
- uterotonika
- selektivní katetrizační embolizace uterinních arterií (dle možností pracoviště)
- při neúspěchu 3. krok

3. krok

- chirurgická intervence (pod ATB clonou)
- alternativně:
 - postupný podvaz arterií uteru a ovarií
 - B-Lynchova sutura uteru
 - podvaz vnitřních iliakálních arterií
- zvážit podání rekombinantního lidského aktivovaného faktoru VII (rhFVIIa)

3. Zahájení léčby koagulopatie:

- udržení adekvátní náplně krevního řečiště, stabilizace cirkulace
- odběr vzorku krve na stanovení krevního obrazu, parametrů koagulace a acidobazické rovnováhy každé 2 – 4 hodiny
- bed side testy Lee-White, ACT, TEG, TT PK (dle možností pracoviště)
- svědčí-li výsledky bed side testů pro konsumpční koagulopatii a progreduje-li krvácení, lze před získáním laboratorních výsledků podat:
 - nefrakcionovaný heparin (bolus 2 500 – 5 000 j i.v., dále pokračovat kontinuálním podáváním 5 000 – 10 000 j/24 hod dle hmotnosti pacientky)
 - AT III 1 000 j i.v.
 - fibrinogen 2 g i.v. (nedochází-li vůbec ke srážení krve)
 - čerstvě mražená plazma 2 TU (než budou k dispozici laboratorní výsledky)
- při potvrzení přítomnosti syndromu DIC:
 - fibrinogen < 0,5 g/l → podat 2 – 4 g fibrinogenu i.v. (popř. kryoprecipitát)
 - trombocyty < 50 x 10⁹/l → podat destičkový koncentrát
 - pro udržení aktivity AT III v mezích normy podat AT III (opakovaně či kontinuálně)
 - hematokrit < 20 a hemoglobin < 70 g/l → podat erytrocytární koncentrát

- prodloužení PT a aPTT na 1,5 násobek fyziologických hodnot → pokračovat v podávání minimálně 4 TU čerstvě mražené plazmy (20 ml/kg)
- korekce acidózy (snaha udržet pH > 7,2)
- úprava iontové dysbalance s ohledem na kalcémii
- úprava hypotermie
- při bezprostředním ohrožení života pacientky vykrvácením a nemožnosti splnění výše zmíněného léčebného postupu lze podat rhFVIIa i mimo schéma (Binder, 2007).

3 Praktická část

3.1 Cíl

Cílem diplomové práce je určit patologické stavy, které vyvolaly syndrom DIC, analyzovat vývoj vybraných hematologických parametrů v čase, stanovit míru korelace vybraných veličin kvantitativního charakteru a ověřit správnost diagnostiky syndromu DIC dle ISTH kritérií pro stanovení diagnózy DIC u souboru 29 pacientů se syndromem DIC hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v letech 2006 až 2009.

3.2 Hypotézy

3.2.1 Hypotéza 1

Domníváme se, že se hemokoagulační nález syndromu DIC nebude zásadně lišit pohlavím ani věkem.

3.2.2 Hypotéza 2

Předpokládáme, že u všech pacientů s akutní formou DIC bude počet trombocytů menší nebo roven $100 \times 10^9 /l$, INR větší nebo rovno 1,2, aPTT delší než 40 sec, hladina fibrinogenu menší než 2 g/l a že bude více než dvojnásobně zvýšená hladina D-dimerů.

3.2.3 Hypotéza 3

Myslíme si, že všichni pacienti s akutní formou DIC budou splňovat diagnostická kritéria ISTH pro stanovení diagnózy akutní formy DIC.

3.2.4 Hypotéza 4

Rovněž předpokládáme minimálně 50% mortalitu pacientů, u nichž vznikla akutní forma syndromu DIC na podkladě sepse.

3.2.5 Hypotéza 5

Očekáváme, že míra korelace mezi věkem, pohlavím pacientů se syndromem DIC a jednotlivými koagulačními parametry nebude statisticky významná.

3.3 Metodika

3.3.1 Výběr souboru pacientů

Do retrospektivní studie bylo zahrnuto 49 pacientů hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v letech 2006 až 2009. Výběr pacientů pro výzkum byl proveden pomocí laboratorního informačního manažerského systému OpenLIMS a dle klinických nálezů z Gynekologicko-porodnické kliniky, I. chirurgické kliniky hrudní, břišní a úrazové chirurgie VFN a 1.LF UK, II. chirurgické kliniky kardiiovaskulární chirurgie, I. interní kliniky hematologie VFN a 1.LF UK, II. interní kliniky kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, III. interní kliniky endokrinologie a metabolismu VFN a 1. LF UK, IV. interní kliniky gastroenterologie a hepatologie VFN a 1.LF UK a z Kliniky nefrologie VFN a 1. LF UK.

Kritérii pro výběr byly abnormální hodnoty počtu trombocytů, aPTT, PT a fibrinogenu. Za abnormální hodnoty počtu trombocytů byly považovány všechny hodnoty mimo rozmezí $150 - 400 \times 10^9 /l$; u aPTT to pak byly hodnoty mimo rozmezí 26 – 40 sec. Hodnoty Quickova testu INR nižší než 0,8 a vyšší nebo rovny 1,40 byly hodnoceny jako patologické. Hodnoty fibrinogenu, které se pohybovaly mimo rozmezí 2 – 4 g/l, byly rovněž považovány za patologické. Pacienti, u kterých se alespoň jeden den hospitalizace objevily abnormální hodnoty minimálně tří z výše uvedených čtyř kritérií, byly zařazeni do studie.

Z celkového souboru 49 pacientů, kteří splňovali daná kritéria, bylo 15 pacientů ze studie vyloučeno pro nedostupnost laboratorních výsledků. Pacienti s jaterní cirhózou (n = 2) byli ze studie taktéž vyloučeni.

Pro posouzení výskytu syndromu DIC v závislosti na věku byli pacienti rozděleni do následujících pěti věkových skupin: 0 – 24 let, 25 – 39 let, 40 – 54 let, 55 – 69 let a 70 – 95 let.

3.3.2 Ověření správnosti diagnostiky akutní formy syndromu DIC

Ověření správnosti diagnostiky akutní formy syndromu DIC bylo provedeno dle upravených ISTH kritérií pro stanovení diagnózy DIC. Krevní vyšetření degradačních produktů fibrinogenu a fibrinových monomerů byla nahrazena vyšetřením počtu D-dimerů. Tromboplastinový čas byl přepočten na International Normalised Ratio (INR). Nezbytnou podmínkou pro aplikaci upraveného algoritmu pro diagnostiku DIC dle ISTH byla přítomnost patologického stavu, který je běžně spojován s výskytem syndromu DIC. Body byly jednotlivým laboratorním nálezům přiděleny dle následujícího schématu:

Schéma 3.1 Přidělení počtu bodů jednotlivým laboratorním nálezům

Trombocyty ($\times 10^9/l$)	> 100	0 bodů
	≤ 100	1 bod
	≤ 50	2 body
PT (INR)	< 1,2	0 bodů
	$\geq 1,2$	1 bod
Fibrinogen (g/l)	> 1,5	0 bodů
	1 – 1,5	1 bod
	≤ 1	2 body
D-dimery ($\mu\text{g/l}$)	žádné zvýšení	0 bodů
	mírné zvýšení	2 body
	velké zvýšení	3 body

Mírné zvýšení D-dimerů bylo definováno jako menší než dvojnásobné zvýšení hodnot oproti fyziologickým hodnotám. Jednalo se tedy o hodnoty větší nebo rovny 190 a menší než 380 $\mu\text{g/l}$. Velké zvýšení bylo definováno jako více než dvojnásobné zvýšení hodnot ve srovnání s referenčními fyziologickými hodnotami; šlo tedy o hodnoty větší nebo rovny 380 $\mu\text{g/l}$.

Akutní forma syndromu DIC byla diagnostikována při takovém počtu bodů, který je roven nebo vyšší než pět.

3.3.3 Stanovení krevních vzorků

Krevní vzorky byly odebírány ve 24 hodinových intervalech od prvního dne, od kterého daný pacient splňoval stanovená kritéria.

U souboru 29 pacientů s akutní formou syndromu DIC byly po dobu pěti dní sledovány následující hematologické parametry: erytrocyty (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), krevní destičky (PLT), prolongovaný tromboplastinový čas (PT) vyjádřený pomocí INR, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT), fibrinogen (FBG), antitrombin III (AT3) a D-dimery (DDI).

3.3.3.1 Stanovení krevního obrazu

RBC a PLT byly stanoveny počítáním částic impedanční metodou. Metoda měří počet částic na základě změny vodivosti prostředí při průchodu buňky mezi elektrodami. Vzorek byl pro měření naředěn elektricky vodivým diluentem. Počet buněk byl měřen ve velmi přesném malém množství ředěného vzorku.

HGB byl stanoven fotometricky. Vzorek se naředil, zhemolyzoval a koncentrace uvolněného hemoglobinu se určila spektrofotometricky.

HCT bylo stanoveno výpočtem, jako součin RBC a středního objemu erytrocytů (MCV).

Krevní vzorky pro stanovení krevního obrazu (RBC, HGB, HCT a PLT) byly analyzovány pomocí přístrojů CC STKS, Coulter® STKS (Hialeah, Florida, USA) a Abbott Cell-Dyn 3500, resp. 3700, Abbott Laboratoriem (Santa Clara, Kalifornie, USA). Referenční meze jednotlivých laboratorních parametrů laboratoře jsou následující:

RBC	muži	4,10 – 10,20 x10 ¹² /l	ženy	4,00 – 10,70 x10 ¹² /l
HGB		135 – 174 g/l		116 – 163 g/l
PLT		142 – 327 x10 ⁹ /l		131 – 364 x10 ⁹ /l

3.3.3.2 Stanovení PT

Stanovení PT je určeno pro diagnostiku koagulačních poruch v exogenním systému. Krevní vzorky pro stanovení PT byly analyzovány na automatech firmy Dade Behring, jako reagensie byl použit Thromborel® S, (Dade Behring, Marburg, Německo). Thromborel® S slouží společně s odpovídajícími deficitními plazmami i pro stanovení aktivity koagulačních faktorů II, V, VII a X. K plazmě se přidává tkáňový tromboplastin a kalcium. Následně je vyvolána koagulace. Měří se čas v sekundách do vzniku fibrinového koagulátu.

Výsledky měření byly vyjádřeny jako podíl reakční doby vzorku v sekundách a reakční doby normální plazmy v sekundách (tzv. protrombin ratio) a následně za použití International Sensitivity Indexu přepočteny na mezinárodně srovnatelné hodnoty International Normalised Ratio (INR).

3.3.3.3 Stanovení aPTT

Stanovení aPTT je určeno pro diagnostiku koagulačních poruch v endogenním systému. Citlivě zachycuje faktory VIII, IX, XI a VII. Koagulační test aPTT byl analyzován pomocí přístroje Behring coagulation system (Dade Behring, Marburg, Německo), jako reagensie byl použit Pathromtin® SL (Dade Behring, Marburg, Německo). Přidáním optimálního množství fosfolipidů a povrchového aktivátoru k plazmě dojde k aktivaci faktorů endogenního koagulačního systému. Následným přidáním kalciových iontů se spustí koagulace. Měří se čas v sekundách do vzniku fibrinového koagulátu.

3.3.3.4 Stanovení TT

Stanovení TT je určeno pro sledování inhibice koagulace při heparinizaci, pro kontrolu fibrinolytického účinku při streptokinázové terapii a pro diferenciaci některých patologických nálezů. Pro stanovení TT byl použit přístroj Behring coagulation system (Dade Behring, Marburg, Německo) a reagentie Thromboclotin[®] (Dade Behring, Marburg, Německo).

Přidáním určitého množství a koncentrace trombinu k citrátové plazmě se tvoří fibrinový koagulát. Měří se čas trvání polymerace fibrinu v sekundách. Poruchy konečné fáze koagulace (trombin – fibrinogen – fibrin) se objevují především při inhibici účinku trombinu, při snížení koncentrace fibrinogenu pod kritickou mez 1,0 g/l, nebo při poruchách polymerace fibrinu způsobené např. cirkulujícími fibrin/fibrinogen štěpnými proteiny nebo paraproteiny.

3.3.3.5 Stanovení fibrinogenu

Stanovení fibrinogenu kvantifikuje koncentraci fibrinogenu v krvi. S výhodou se využívá při diagnostice syndromu DIC, vrozené nebo získané hypofibrinogenemie či afibrinogenemie, přechodné hyperfibrinogenemie a dále k vyhodnocení rizika rozvoje kardiovaskulární choroby.

Stanovení fibrinogenu bylo provedeno na přístroji Behring coagulation system (Dade Behring, Marburg, Německo) za použití Fibrinogen reagentie (Technoclone GmbH, Vídeň, Rakousko). Metoda stanovení fibrinogenu je založena na modifikaci Claussovy metody. K naředěné inkubované plazmě se přidá nadbytek trombinu (cca 80 IU/ml) a měří se reakční čas v sekundách. Mezi logaritmem koagulačního času a koncentrací fibrinogenu existuje lineární závislost.

3.3.3.6 Stanovení AT3

Stanovení AT3 se používá jako pomoc při diagnostikování trombózy a s ní spojených obtíží díky tomu, že umožňuje diagnostikovat vrozený nebo získaný deficit AT3.

Kvantitativní stanovení funkční aktivity antitrombinu III probíhalo na přístroji Behring coagulation system (Dade Behring, Marburg, Německo). Jako reagentie byl použit Berichrom* Antithrombin III (Dade Behring, Marburg, Německo). AT3 se ve vzorku za přítomnosti heparinu naváže na známe množství trombinu. Přebytké množství trombinu vytvoří se substrátem p-nitroanilinové zbarvení, které se měří v kinetickém testu při 405 nm.

3.3.3.7 Stanovení D-dimerů

Stanovení D-dimerů umožňuje diagnostikovat tromboembolické stavy. Zvýšené

koncentrace D-dimerů značí přítomnost koagula a vyskytují se zejména u hluboké žilní trombózy, plicní embolie a syndromu DIC.

D-dimery byly stanoveny na přístroji Behring coagulation system (Dade Behring, Marburg, Německo) pomocí MediRox D-dimer reagensí ze Švédska.

Působením plazminu vznikají na základě příčného zesílení mezi D-doménami ve fibrinovém koagulátu štěpné produkty fibrinu s příčně zesílenými doménami. D-dimer je jejich nejmenší jednotkou. Průkaz příčně zesílených štěpných produktů, D-dimerů, značí fibrinolýzu.

Na polystyrenové částice se naváže monoklonální látka(DD5) proti příčně zesíleným štěpným produktům fibrinu (D-dimer). V případě, že se polystyrenové částice dostanou do kontaktu se vzorkem, který obsahuje D-dimer, aglutinují. Oblast příčného zesílení je zrcadlově symetrická, takže epitop pro monoklonální látka je přítomen dvakrát. K vyvolání aglutinační reakce, která je detekována nárůstem turbidity, proto stačí jedna látka.

Pro jednotlivá koagulační vyšetření jsou v laboratoři stanoveny následující referenční meze:

INR	0,9 – 1,20	FBG	2 – 4 g/l
aPTT	20 – 40 sec	AT3	70 – 140 %
TT	12 – 18 sec	DDI	10 – 190 µg/l

Všechny krevní vzorky byly analyzovány v Centrálních hematologických laboratořích VFN pracovníky tohoto pracoviště.

3.3.4 Statistické zpracování

Pro grafické znázornění etiologie a mortality syndromu DIC byl použit sloupcový graf (simple bar chart), vytvořený v aplikaci Excel softwarového programu Microsoft Office 2003 a dále histogram, vytvořený v programu SigmaPlot© pro Windows, verze 10.0.

Laboratorní výsledky byly zpracovány ve statistickém programu SigmaStat© pro Windows, verze 3.1.

Byly stanoveny údaje deskriptivní statistiky – konkrétně velikost souboru, počet chybějících údajů, průměr, směrodatná odchylka, směrodatná chyba, interval spolehlivosti, variační rozpětí, maximální hodnota, minimální hodnota, medián a 25. percentil a 75. percentil pro každý hodnocený den zvlášť.

Vývoj vybraných laboratorních parametrů v čase byl hodnocen pomocí Kruskal-Wallis

One Way Analysis of Variance on Ranks. Dále byl pro zachycení dynamiky změn laboratorních parametrů během pěti hodnocených dní vypočten medián, 25. a 75. percentil hodnot celkového souboru pacientů.

Pro grafické znázornění dynamiky změn jednotlivých hematologických vyšetření v čase byl použit program SigmaPlot© pro Windows, verze 10.0. Jako typ grafu byl zvolen krabicový graf (box plot graf).

Míra korelace vybraných veličin kvantitativního charakteru byla měřena pomocí Pearson Product Moment Correlation ve statistickém programu SigmaStat© pro Windows, verze 3.1. Pearsonův produkt-momentový korelační koeficient r je bezrozměrná veličina, pomocí které se většinou měří síla lineárního vztahu mezi znaky x a y . Pearsonův korelační koeficient může nabývat hodnot od -1 do 1 včetně. Čím více se blíží hodnota Pearsonova korelačního koeficientu jeho mezním hodnotám, tím silnější je míra korelace mezi kvantitativními veličinami. Pro hodnotu Pearsonova korelačního koeficientu rovnu nule můžeme vyloučit lineární vztah mezi znaky x a y . Hladina statistické významnosti byla stanovena na $p \leq 0,05$. Čím menší je hodnota p , tím větší existuje pravděpodobnost, že dané veličiny spolu korelují.

Pro grafické znázornění míry jednotlivých korelací byl použit program SigmaPlot© pro Windows, verze 10.0. Jako typ grafu byl zvolen bodový graf (scatter plot graf).

3.4 Výsledky

3.4.1 Popis souboru pacientů

Kritérii pro výběr souboru pacientů byly hodnoty počtu trombocytů mimo rozmezí $150 - 400 \times 10^9 /l$, u aPTT hodnoty mimo rozmezí $26 - 40$ sec, dále hodnoty Quickova testu INR nižší než $0,8$ a vyšší nebo rovny $1,40$ a hodnoty fibrinogenu mimo rozmezí $2 - 4$ g/l. Z těchto čtyř kritérií musely být minimálně tři splněny po dobu alespoň 1 dne během hospitalizace.

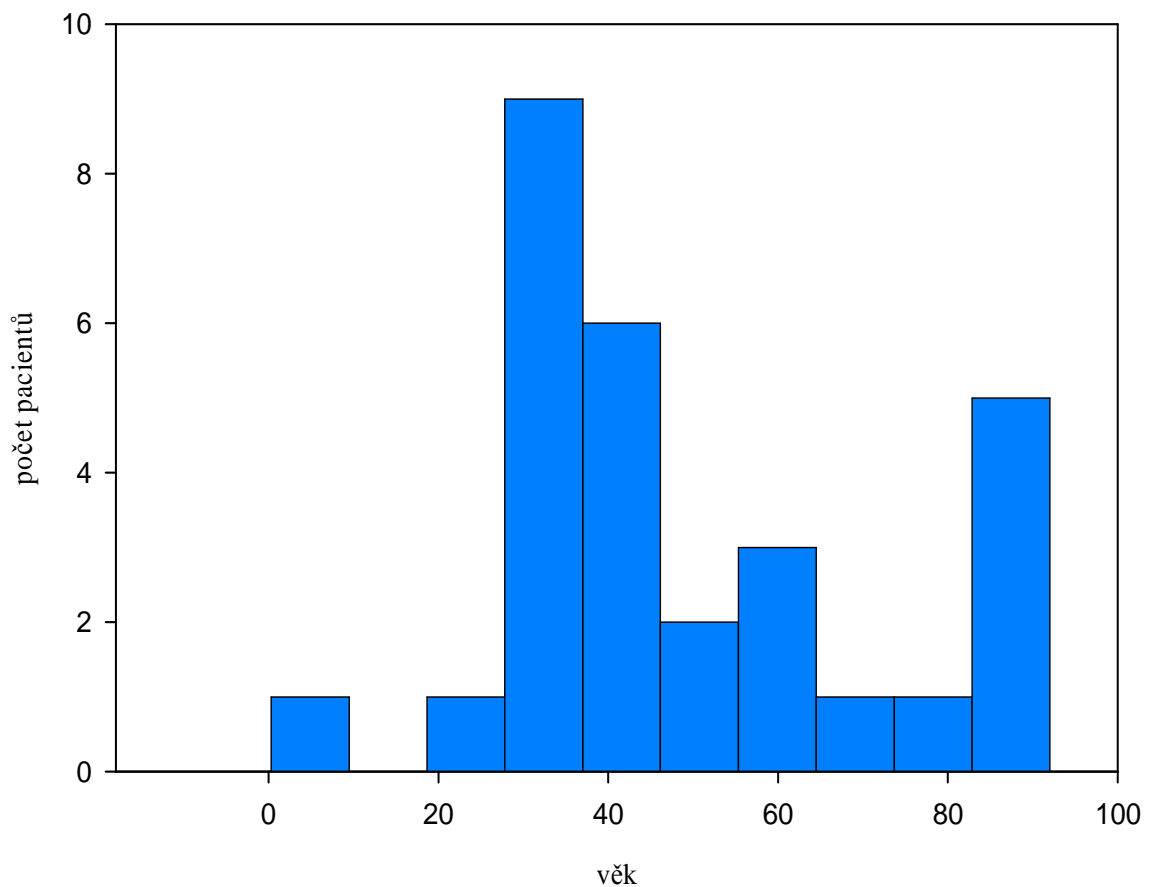
Tato kritéria splňovalo 49 pacientů hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v letech 2006 až 2009.

Z celkového souboru 49 pacientů bylo 15 pacientů ze studie vyloučeno pro nedostupnost laboratorních výsledků. Pacienti s jaterní cirhózou ($n = 2$) byli ze studie taktéž vyloučeni. Studie byla tedy provedena na souboru 32 pacientů. Z těchto 32 pacientů byla u tří pacientů ($9,37$ %) diagnostikována chronická forma syndromu DIC, u 29 pacientů ($90,63$ %) pak akutní forma syndromu DIC.

Celkový soubor 29 pacientů s akutní formou DIC byl tvořen 16 ženami ($55,17$ %)

a 13 muži (44,83 %). Co se věkového rozložení týče, průměrný věk byl 48,43 let, maximální hodnota byla 92 let, minimální hodnota pak 0,33 let, variační rozpětí tedy činilo 91,67 let (viz Graf 3.1).

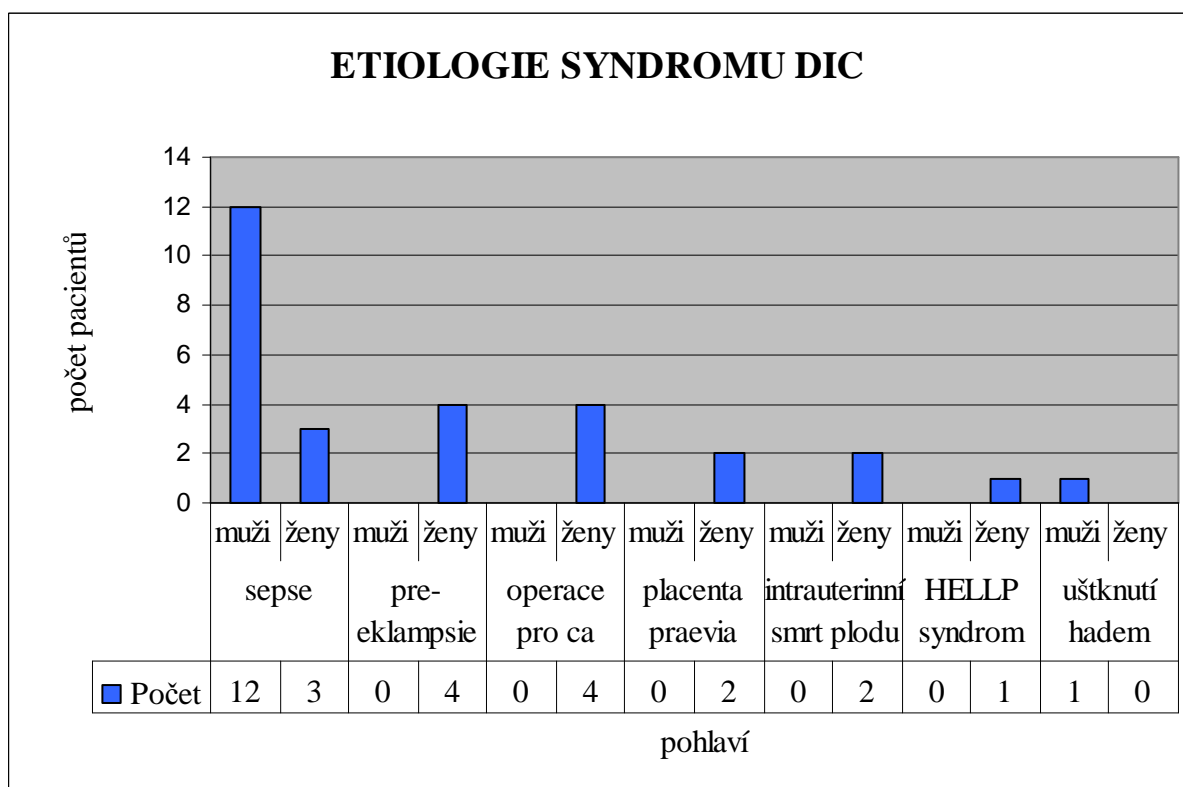
VĚKOVÉ ROZLOŽENÍ PACIENTŮ SE SYNDROMEM DIC



Graf 3.1 Věkové rozložení pacientů se syndromem DIC

Co se etiologie akutní formy syndromu DIC u souboru 29 pacientů týče, byla u 15 pacientů (51,72 %), konkrétně u 12 mužů (80 %) a 3 žen (20 %), podkladem vzniku syndromu DIC sepse, u 4 pacientek (13,79 %) preeklampsie, u dalších 4 pacientek to byl operační zákrok pro karcinom (13,79 %) a u 2 pacientek (6,90 %) placenta praevia. Intrauterinní smrt plodu zapříčinila vznik syndromu DIC u 2 pacientek (6,90 %), HELLP syndrom pak u 1 pacientky (3,45 %) a uštknutí hadem u 1 pacienta (3,45 %) (viz Graf 3.2).

Dále bylo zjištěno, že ve věkové kategorii 0 – 24 let byla příčinou vzniku akutní formy syndromu DIC sepse (100 %), ve věkové kategorii 25 – 39 let to pak byla sepse (30,77 %), preeklampsie (30,77 %), placenta praevia (15,38 %), intrauterinní smrt plodu (15,38 %) a HELLP syndrom (7,69 %). Ve věkové kategorii 40 – 54 let byla hlavní příčinou vzniku akutní formy DIC sepse (60 %), operační zákrok pro karcinom (20 %) a uštknutí hadem (20 %), ve věkové kategorii 55 – 69 let to pak byla sepse (66,67 %) a operační zákrok pro karcinom (33,33 %). Ve věkové kategorii 70 – 94 let zapříčinila vznik syndromu DIC také sepse (71,43 %) a operační zákrok pro karcinom (28,57 %).

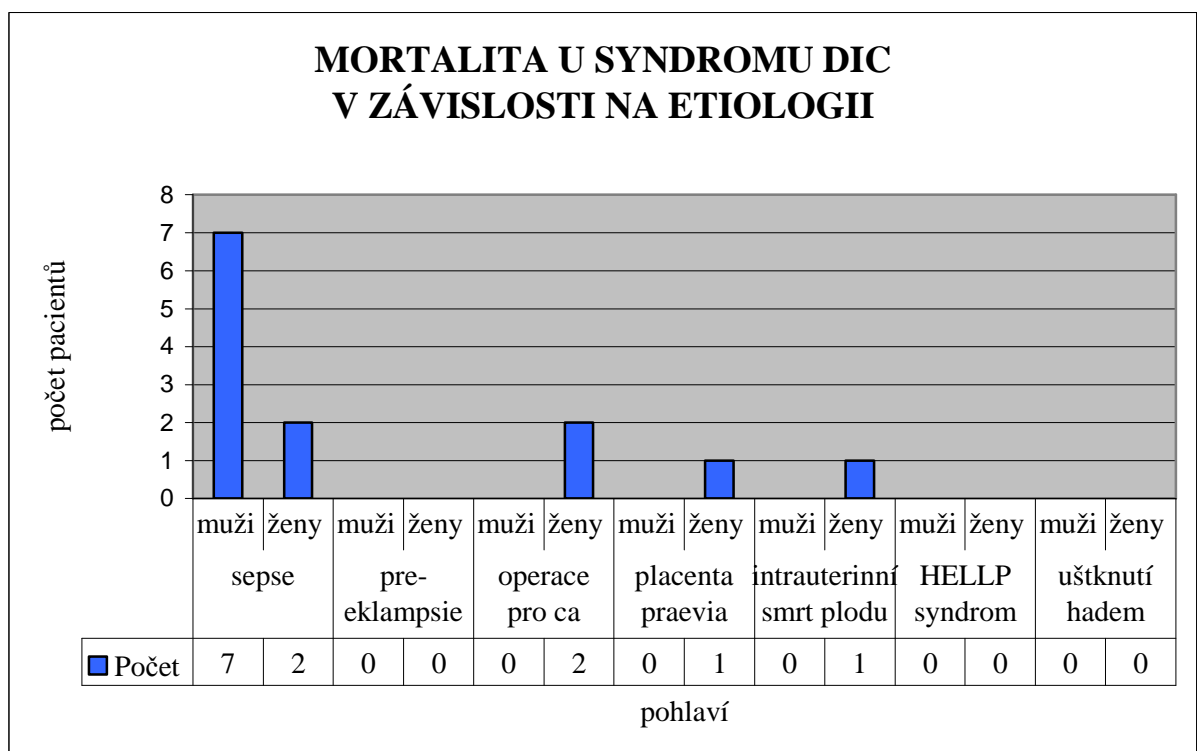


Graf 3.2 Etiologie syndromu DIC

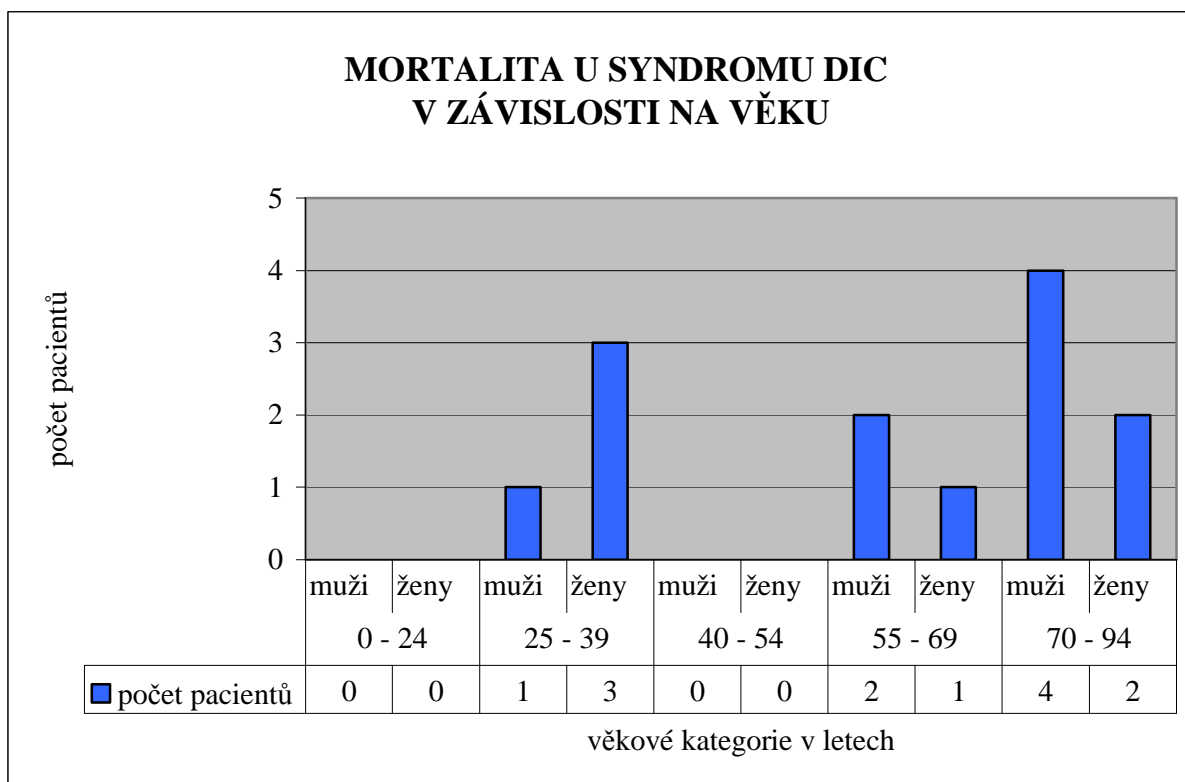
Mortalita dosáhla u souboru 29 pacientů s akutní formou syndromu DIC 44,83 % (13 pacientů). U 9 pacientů (69,24 %), konkrétně u 7 mužů (77,78 %) a 2 žen (22,22 %), byl

příčinou smrti syndrom DIC vzniklý na podkladě sepse, u dvou pacientek (15,38 %) syndrom DIC vzniklý na podkladě operačního zákroku pro karcinom, jedna pacientka (7,69 %) zemřela na následek intrauterinní smrti plodu a jedna pacientka (7,69 %) pro placentu praeviu kombinovanou s akutní formou syndromu DIC (viz Graf 3.3).

Z výsledků studie vyplývá, že ve věkových kategoriích 0 – 24 let a 40 – 54 let nezemřel žádný pacient (0 %), ve věkové kategorii 25 – 39 let to byli 4 pacienti (30,77 %), ve věkové kategorii 55 – 69 let 3 pacienti (23,08 %) a ve věkové kategorii 70 – 94 let 6 pacientů (46,15 %) (viz Graf 3.4).



Graf 3.3 Mortalita syndromu DIC v závislosti na etiologii



Graf 3.4 Mortalita u syndromu DIC v závislosti na věku

3.4.2 Ověření správnosti diagnostiky syndromu DIC

Pro ověření správnosti diagnostiky akutní formy syndromu DIC byla užitá upravená ISTH kritéria pro stanovení diagnózy DIC. Krevní vyšetření degradačních produktů fibrinogenu a fibrinových monomerů byla nahrazena vyšetřením počtu D-dimerů. Tromboplastinový čas byl přepočten na International Normalised Ratio (INR). Akutní forma syndromu DIC je dle ISTH kritérií diagnostikována při takovém počtu bodů, který je roven nebo vyšší než pět.

Z celkového souboru 29 pacientů s akutní formou syndromu DIC dosáhlo první den tohoto počtu bodů 24 pacientů (82,76 %). Celkové score 4 bodů bylo první den shledáno u 3 pacientů (10,34 %), tři body byly shledány u 1 pacienta (3,45 %) a dva body taktéž u jednoho pacienta (3,45 %) (viz Tab. 3.1).

Ze zbývajících 5 pacientů, kteří nedosáhli první den celkového počtu 5 bodů, potřebného ke stanovení diagnózy DIC, dosáhli druhý den minimálně tohoto počtu bodů 2 pacienti (40 %). Tři pacienti (60 %) nesplňovali kritéria pro stanovení diagnózy DIC dle ISTH kritérií ani jeden z pěti hodnocených dnů.

Tab. 3.1 Počet bodů u souboru pacientů se syndromem DIC dle ISTH kritérií

Číslo	PLT	Skóre	PT (INR)	Skóre	FBG	Skóre	DDI	Skóre	Celkem
1	184	0	0,9	0	2,5	0	1 632	2	2
7	104	0	3,98	1	1,8	0	2 953	2	3
5	67	1	1,22	1	3,4	0	684	2	4
4	87	1	1,2	1	2,5	0	6 000	2	4
14	99	1	1,2	1	2	0	6 400	2	4
3	97	1	2,1	1	1,1	1	978	2	5
25	47	2	1,4	1	2,4	0	1 000	2	5
6	310	0	10	1	1	2	1 121	2	5
29	140	0	1,6	1	0,5	2	2 000	2	5
12	59	1	1,67	1	1,04	1	4 161	2	5
10	74	1	10	1	1,13	1	4 381	2	5
2	8	2	2,19	1	1,8	0	6 000	2	5
11	36	2	1,2	1	1,64	0	6 400	2	5
16	59	1	1,4	1	1,3	1	6 400	2	5
17	77	1	2	1	1,4	1	6 400	2	5
20	139	0	2,6	1	1	2	6 400	2	5
23	80	1	5,1	1	1,15	1	6 400	2	5
18	151	0	10	1	0,01	2	6 400	2	5
27	40	2	2	1	1,1	1	410	1	5
9	76	1	4,9	1	0,1	2	814	2	6
15	45	2	1,8	1	1,05	1	2 299	2	6
13	36	2	1,4	1	1,2	1	2 981	2	6
26	82	1	1,4	1	1	2	6 400	2	6
21	38	2	7,7	1	0,55	2	1 670	2	7
24	17	2	1,3	1	1	2	2 000	2	7
22	50	2	2,6	1	0,74	2	5 750	2	7
19	34	2	2,7	1	0,9	2	6 400	2	7
8	31	2	7,5	1	0,01	2	6 400	2	7
28	22	2	10	1	0,01	2	6 500	2	7

3.4.3 Analýza vývoje vybraných laboratorních parametrů

3.4.3.1 Výsledky deskriptivní statistiky

Výsledky deskriptivní statistiky jsou přehledně znázorněny v tabulkách 3.2.a – 3.12.b. Každý den byly u jednotlivých hematologických vyšetření hodnoceny následující údaje:

- velikost souboru
- průměr
- směrodatná odchylka
- směrodatná chyba
- interval spolehlivosti
- variační rozpětí
- maximální a minimální hodnota
- medián
- 25. percentil
- 75. percentil

První hodnocený den byla minimální hodnota počtu erytrocytů rovna $0,58 \times 10^{12}/l$, maximální hodnota pak $5,40 \times 10^{12}/l$. Medián byl $2,81 \times 10^{12}/l$. Co se hemoglobinu týče, minimální hodnota byla 18,00 g/l, maximální hodnota 165,00 g/l a medián 83,00 g/l. Minimální hodnota hematokritu se rovnala 0,05, maximální hodnota pak 0,50, přičemž medián byl 0,25. Minimální hodnota počtu trombocytů byla $8,00 \times 10^9/l$, maximální hodnota $310 \times 10^9/l$ a medián $67,00 \times 10^9/l$. Minimální hodnota INR byla 0,9. Maximální hodnota INR dosahovala 10,00 a medián se rovnal 2,00. U aktivovaného parciálního tromboplastinového času byla minimální hodnota 27,80 sec, maximální pak 180,00 sec a medián 68,60 sec. U trombinového času byla maximální hodnota taktéž 180,00 sec, minimální hodnota 14,30 sec a medián 22,80 sec. Minimální hodnota fibrinogenu činila 0,01 g/l, nejvyšší hodnota pak 3,40 g/l. Medián byl 1,05 g/l. U antitrombinu III vykazovala nejmenší hodnota 8,00 %, nejvyšší hodnota 83,00 % a medián pak 44 %. Poslední hodnocenou veličinou byly D-dimery. U nich se minimální hodnota rovnala 410,00 $\mu g/l$, maximální hodnota 6 500,00 $\mu g/l$ a medián byl 4 381,00 $\mu g/l$.

Druhý hodnocený den činila minimální hodnota RBC $1,38 \times 10^{12}/l$, maximální hodnota $4,87 \times 10^{12}/l$. Medián byl $2,87 \times 10^{12}/l$. Minimální hodnota HGB se rovnala 41,00 g/l, maximální pak 149,00 g/l. Medián byl 91,50 g/l. Minimální hodnota HCT byla 0,13 a maximální 0,45. Medián byl 0,26. Co se minimální hodnoty PLT týče, ta činila druhý sledovaný den $4,00 \times 10^9/l$, maximální hodnota pak $276,00 \times 10^9/l$ a medián $68,50 \times 10^9/l$. U INR byla minimální hodnota rovna 0,90 a maximální 5,90. Medián byl 1,70. Nejnižší hodnota aPTT dosahovala 26,30 sec, nejvyšší pak 180,00 sec. Medián byl 57,10 sec. I u TT čítala maximální hodnota 180 sec. Minimální hodnota se rovnala 13,90 sec a medián

23,10 sec. U fibrinogenu byla nejnižší hodnota rovna 0,30 g/l, maximální hodnota 4,30 g/l a medián byl 1,95 g/l. AT3 vykazovalo nejnižší hodnotu 17,00 %, nejvyšší hodnotu 137,00 %. Medián byl 60,00 %. Minimální hodnota D-dimerů byla 532,00 µg/l, maximální hodnota se vyšplhala až k 8 806,00 µg/l. Medián byl 2 864,00 µg/l.

Třetí hodnocený den činila minimální hodnota RBC $1,77 \times 10^{12}/l$, maximální hodnota $4,21 \times 10^{12}/l$ a medián $2,96 \times 10^{12}/l$. U HGB byla nejnižší hodnota rovna 52,00 g/l, nejvyšší hodnota 137,00 g/l a medián 94,00 g/l. HCT dosahoval nejnižších hodnot 0,67 a nejvyšších hodnot 0,40. Medián byl 0,27. Minimální hodnota počtu trombocytů byla $14,00 \times 10^9/l$, maximální pak $151,00 \times 10^9/l$. Medián byl $71,00 \times 10^9/l$. U INR čítala nejnižší hodnota 0,81 a maximální 3,2. Medián byl 1,20. U aPTT byla minimální hodnota rovna 30,50 sec, maximální pak 137,20 sec a medián 39,30 sec. Minimální hodnota TT čítala 11,80 sec, maximální 180 sec, přičemž medián byl 18,20 sec. Nejnižší hodnota fibrinogenu činila 0,10 g/l, nejvyšší pak 7,80 g/l. Medián byl 3,50 g/l. Nejnižší hodnota AT3 se rovnala 18,00 %, nejvyšší dosahovala hodnot 97,00 % a medián byl 70 %. Minimální hodnota D-dimerů byla 348,00 µg/l, maximální pak 6 762,00 µg/l a medián se rovnal 2 000,00 µg/l.

Čtvrtý hodnocený den byla minimální hodnota erytrocytů $1,82 \times 10^{12}/l$, maximální hodnota $4,04 \times 10^{12}/l$ a medián $3,08 \times 10^{12}/l$. Minimální hodnota hemoglobinu se rovnala 57,00 g/l, maximální 122,00 g/l a medián 96,00 g/l. Nejnižší hodnota hematokritu byla 0,15 a nejvyšší 0,35. Medián byl 0,28. Nejnižší hodnota počtu trombocytů čítala $15,00 \times 10^9/l$, nejvyšší pak $222,00 \times 10^9/l$ a medián $82,00 \times 10^9/l$. Minimální hodnota INR byla 0,80 a maximální 10,00. Medián byl 1,10. U aPTT byla minimální hodnota rovna 26,30 sec, maximální pak 180,00 sec a medián 34,80 sec. Nejnižší hodnota TT byla 12,70 sec, nejvyšší 180,00 sec a medián 16,40 sec. U fibrinogenu dosahovala nejnižší hodnota 0,05 g/l, nejvyšší 8,00 g/l a medián byl 3,80 g/l. Co se antitrombinu III týče, minimální hodnota čítala 16,00 %, maximální hodnota 116,00 % a medián se rovnal 82,00 %. U D-dimerů činila nejnižší hodnota 88,00 µg/l, nejvyšší 6 817,00 µg/l a medián byl 2 000,00 µg/l.

Poslední hodnocený den činila minimální hodnota erytrocytů $1,98 \times 10^{12}/l$, maximální $4,59 \times 10^{12}/l$ a medián byl $3,15 \times 10^{12}/l$. U hemoglobinu byla nejnižší hodnota 61,00 g/l, nejvyšší pak 134,00 g/l a medián 97,50 g/l. Hematokrit dosahoval nejnižší hodnoty 0,18 a nejvyšší hodnoty 0,41. Medián byl 0,29. U trombocytů se minimální hodnota rovnala $12,00 \times 10^9/l$, maximální hodnota $514,00 \times 10^9/l$ a medián $78,00 \times 10^9/l$. Co se INR týče, minimální hodnota byla 0,79 a maximální 10,00. Medián se rovnal 1,05. U aPTT činila nejnižší hodnota 29,50 sec, nejvyšší 180,00 sec a medián 34,70 sec. U trombinového času čítala maximální hodnota taktéž 180,00 sec. Minimální hodnota TT byla 11,10 sec a medián

17,15 sec. Nejnižší hodnota fibrinogenu činila pátý den 0,01 g/l, nejvyšší hodnota pak 7,19 g/l. Medián byl 4,05 g/l. Antitrombin III dosahoval nejnižší hodnoty 15 %, nejvyšší hodnoty 126 %, přičemž medián byl 76,50 %. U D-dimerů se nejnižší hodnota rovnala 80,00 $\mu\text{g/l}$, nejvyšší pak 6 400,00 $\mu\text{g/l}$ a medián byl 2 000,00 $\mu\text{g/l}$.

Tabulka 3.2.a Deskriptivní statistika za první hodnocený den

Parametr	Velikost souboru	Chybějící data	Průměr	Směrodatná odchylka	Směrodatná chyba	Interval spolehlivosti
Pohlaví	29	0	0.552	0.506	0.0940	0.193
Věk	29	0	48.425	22.795	4.233	8.671
RBC	29	0	2.779	1.138	0.211	0.433
HGB	29	0	83.966	33.252	6.175	12.648
HCT	29	0	0.251	0.101	0.019	0.039
PLT	29	0	78.655	61.369	11.396	23.344
INR	29	0	3.554	3.150	0.585	1.198
APTT	29	0	92.414	54.013	10.030	20.546
TT	29	0	60.217	65.345	12.134	24.856
FBG	29	0	1.215	0.806	0.150	0.307
AT3	29	0	45.379	23.497	4.363	8.938
DDI	29	0	4100.483	2323.787	431.516	883.921

Tabulka 3.2.b Deskriptivní statistika za první hodnocený den

Parametr	Variační rozpětí	Maximální hodnota	Minimální hodnota	Medián	25. percentil	75. percentil
Pohlaví	1.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000
Věk	91.670	92.000	0.330	40.000	32.000	62.250
RBC	4.820	5.400	0.580	2.810	2.105	3.413
HGB	147.000	165.000	18.000	83.000	65.500	103.250
HCT	0.451	0.502	0.051	0.251	0.192	0.303
PLT	302.000	310.000	8.000	67.000	37.500	91.500
INR	9.100	10.000	0.900	2.000	1.400	4.950
APTT	152.200	180.000	27.800	68.600	50.750	138.375
TT	165.700	180.000	14.300	22.800	17.950	88.825
FBG	3.390	3.400	0.010	1.050	0.860	1.680
AT3	75.000	83.000	8.000	44.000	28.250	65.250
DDI	6090.000	6500.000	410.000	4381.000	1917.500	6400.000

Tabulka 3.3.a Deskriptivní statistika za druhý hodnocený den

Parametr	Velikost souboru	Chybějící data	Průměr	Směrodatná odchylka	Směrodatná chyba	Interval spolehlivosti
Pohlaví	24	0	0.625	0.495	0.101	0.209
Věk	24	0	44.597	20.726	4.231	8.752
RBC	24	0	3.006	0.792	0.162	0.334
HGB	24	0	92.375	23.579	4.813	9.957
HCT	24	0	0.269	0.072	0.015	0.031
PLT	24	0	75.458	53.528	10.926	22.603
INR	24	0	1.845	1.057	0.216	0.446
APTT	24	0	71.208	46.466	9.485	19.621
TT	24	0	50.942	61.237	12.500	25.858
FBG	24	0	2.007	1.116	0.228	0.471
AT3	24	0	63.917	30.065	6.137	12.695
DDI	24	0	3460.125	2280.078	465.419	962.792

Tabulka 3.3.b Deskriptivní statistika za druhý hodnocený den

Parametr	Variační rozpětí	Maximální hodnota	Minimální hodnota	Medián	25. percentil	75. percentil
Pohlaví	1.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000
Věk	91.670	92.000	0.330	38.500	32.000	56.500
RBC	3.490	4.870	1.380	2.870	2.550	3.485
HGB	108.000	149.000	41.000	91.500	75.000	105.000
HCT	0.315	0.445	0.130	0.261	0.224	0.293
PLT	272.000	276.000	4.000	68.500	42.500	98.000
INR	5.000	5.900	0.900	1.700	1.150	2.005
APTT	153.700	180.000	26.300	57.100	40.600	78.650
TT	166.100	180.000	13.900	23.100	15.600	35.750
FBG	4.000	4.300	0.300	1.950	0.935	2.660
AT3	120.000	137.000	17.000	60.000	42.000	83.000
DDI	8274.000	8806.000	532.000	2864.000	1893.000	5383.500

Tabulka 3.4.a Deskriptivní statistika za třetí hodnocený den

Parametr	Velikost souboru	Chybějící data	Průměr	Směrodatná odchylka	Směrodatná chyba	Interval spolehlivosti
Pohlaví	21	0	0.619	0.498	0.109	0.227
Věk	21	0	42.968	20.810	4.541	9.472
RBC	21	0	3.009	0.658	0.144	0.300
HGB	21	0	92.810	19.946	4.353	9.080
HCT	21	0	0.269	0.060	0.0131	0.027
PLT	21	0	72.286	40.413	8.819	18.396
INR	21	0	1.445	0.629	0.137	0.286
APTT	21	0	46.057	23.591	5.148	10.738
TT	21	0	30.738	36.351	7.932	16.547
FBG	21	0	3.233	1.898	0.414	0.864
AT3	21	0	67.000	25.195	5.498	11.469
DDI	21	0	2833.476	2189.713	477.834	996.745

Tabulka 3.4.b Deskriptivní statistika za třetí hodnocený den

Parametr	Variační rozpětí	Maximální hodnota	Minimální hodnota	Medián	25. percentil	75. percentil
Pohlaví	1.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000
Věk	91.670	92.000	0.330	38.000	31.750	54.000
RBC	2.740	4.510	1.770	2.960	2.530	3.465
HGB	85.000	137.000	52.000	94.000	77.750	105.250
HCT	0.231	0.397	0.166	0.271	0.222	0.297
PLT	137.000	151.000	14.000	71.000	40.750	105.750
INR	2.390	3.200	0.810	1.200	0.992	1.950
APTT	106.700	137.200	30.500	39.300	33.975	48.250
TT	168.200	180.000	11.800	18.200	16.100	28.600
FBG	7.700	7.800	0.100	3.500	1.950	4.250
AT3	79.000	97.000	18.000	70.000	52.500	86.500
DDI	6414.000	6762.000	348.000	2000.000	944.000	4027.500

Tabulka 3.5.a Deskriptivní statistika za čtvrtý hodnocený den

Parametr	Velikost souboru	Chybějící data	Průměr	Směrodatná odchylka	Směrodatná chyba	Interval spolehlivosti
Pohlaví	17	0	0.647	0.493	0.119	0.253
Věk	17	0	38.255	16.926	4.105	8.703
RBC	17	0	3.098	0.478	0.116	0.246
HGB	17	0	95.765	14.162	3.435	7.281
HCT	17	0	0.276	0.044	0.011	0.022
PLT	17	0	88.882	48.263	11.706	24.815
INR	17	0	2.302	2.948	0.715	1.516
APTT	17	0	52.400	42.161	10.226	21.677
TT	17	0	36.718	54.216	13.149	27.875
FBG	17	0	3.956	1.919	0.465	0.987
AT3	17	0	75.353	29.238	7.091	15.033
DDI	17	0	2159.588	2051.567	497.578	1054.818

Tabulka 3.5.b Deskriptivní statistika za čtvrtý hodnocený den

Parametr	Variační rozpětí	Maximální hodnota	Minimální hodnota	Medián	25. percentil	75. percentil
Pohlaví	1.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000
Věk	85.670	86.000	0.330	37.000	31.750	41.000
RBC	2.220	4.040	1.820	3.080	2.930	3.308
HGB	65.000	122.000	57.000	96.000	90.750	101.500
HCT	0.195	0.349	0.154	0.276	0.267	0.293
PLT	207.000	222.000	15.000	82.000	62.750	121.750
INR	9.200	10.000	0.800	1.100	0.963	1.950
APTT	153.700	180.000	26.300	34.800	31.525	43.500
TT	167.300	180.000	12.700	16.400	13.850	20.775
FBG	7.950	8.000	0.0500	3.800	2.925	5.172
AT3	100.000	116.000	16.000	82.000	56.250	99.250
DDI	6729.000	6817.000	88.000	2000.000	401.000	3122.000

Tabulka 3.6.a Deskriptivní statistika za pátý hodnocený den

Parametr	Velikost souboru	Chybějící data	Průměr	Směrodatná odchylka	Směrodatná chyba	Interval spolehlivosti
Pohlaví	16	0	0.625	0.500	0.125	0.266
Věk	16	0	38.896	17.267	4.317	9.201
RBC	16	0	3.178	0.702	0.176	0.374
HGB	16	0	97.688	20.626	5.156	10.991
HCT	16	0	0.284	0.063	0.016	0.033
PLT	16	0	121.313	121.287	30.322	64.629
INR	16	0	1.968	2.355	0.589	1.255
APTT	16	0	51.575	40.898	10.225	21.793
TT	16	0	28.688	40.805	10.201	21.744
FBG	16	0	3.739	1.873	0.468	0.998
AT3	16	0	78.688	33.178	8.294	17.679
DDI	16	0	2123.688	1676.686	419.171	893.443

Tabulka 3.6.b Deskriptivní statistika za pátý hodnocený den

Parametr	Variační rozpětí	Maximální hodnota	Minimální hodnota	Medián	25. percentil	75. percentil
Pohlaví	1.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000
Věk	85.670	86.000	0.330	37.500	32.000	41.000
RBC	2.610	4.590	1.980	3.145	2.670	3.605
HGB	73.000	134.000	61.000	97.500	84.000	110.500
HCT	0.229	0.405	0.176	0.286	0.248	0.324
PLT	502.000	514.000	12.000	78.000	66.500	157.500
INR	9.210	10.000	0.790	1.050	1.000	1.720
APTT	150.500	180.000	29.500	34.700	30.700	46.400
TT	168.900	180.000	11.100	17.150	14.450	24.300
FBG	7.180	7.190	0.010	4.050	2.500	4.600
AT3	111.000	126.000	15.000	76.500	58.000	107.500
DDI	6320.000	6400.000	80.000	2000.000	687.500	2884.000

3.4.3.2 Vývoj jednotlivých laboratorních parametrů v čase

Vývoj jednotlivých laboratorních parametrů v čase je přehledně znázorněn v grafech 3.5 – 3.14. Pod jednotlivými grafy je vždy uveden počet pacientů (N), u kterých byly v daný den výsledky stanovených hematologických vyšetření hodnoceny, dále počet chybějících hematologických vyšetření u jednotlivých pacientů, medián a 25. a 75. percentil hodnot celkového souboru (viz Tab. 3.7 – 3.16).

Počet erytrocytů díky intenzivní substituční léčbě v čase roste. Fyziologické hodnoty však vykazuje třetí den pouze u jednoho pacienta (4,76 %) a dvou pacientek (9,52 %) z celkového souboru 21 pacientů. U těchto pacientů však byly hodnoty počtu erytrocytů fyziologické již od počátku. Pátý den dosáhl fyziologických hodnot počtu erytrocytů jeden pacient (6,25 %) a tři pacientky (18,75 %) z celkového souboru 16 pacientů.

Hodnoty hemoglobinu, stejně jako hematokrit, vykazují v čase rostoucí trend. Třetí den byly fyziologické hodnoty obou těchto parametrů zaznamenány u jednoho pacienta (4,76 %) a jedné pacientky (4,76 %) z celkového souboru 21 pacientů, pátý den pak pouze u jedné pacientky (6,25 %) z celkového souboru 16 pacientů.

Počet trombocytů vykazoval v čase rostoucí trend. Pouze 1 pacient (4,76 %) z celkového souboru 21 pacientů však třetí den přesáhl spodní fyziologickou hranici počtu trombocytů $150 \times 10^9/l$. K normalizaci hodnot došlo pátý den u 5 pacientů (31,25 %) z celkového souboru 16 pacientů.

INR vykazovalo v čase klesající trend. Návrat k fyziologickým hodnotám byl třetí den zaznamenán u 10 pacientů (47,62 %) z celkového souboru 21 pacientů, pátý den pak u 11 pacientů (68,75 %) z celkového počtu 16 pacientů.

Hodnoty aPTT taktéž v čase klesaly, přičemž již třetí den bylo dosaženo fyziologických hodnot u 12 pacientů (57,14 %) z celkového počtu 21 pacientů a pátý den u 10 pacientů (62,5 %) z celkového počtu 16 pacientů.

K normalizaci hodnot TT, které v čase klesaly, došlo třetí den u 10 pacientů (47,62 %) z celkového souboru 21 pacientů, pátý den pak u 10 pacientů (62,5 %) z celkového počtu 16 pacientů.

Hladina fibrinogenu vykazovala v průběhu intenzivní léčby fibrinogenem vzestupný trend s poměrně rychlou normalizací hodnot fibrinogenu. Třetí den byl zaznamenán návrat k fyziologickým hodnotám u 16 pacientů (76,2 %) z celkového souboru 21 pacientů, pátý den pak u 14 (87,5 %) z celkového počtu 16 pacientů.

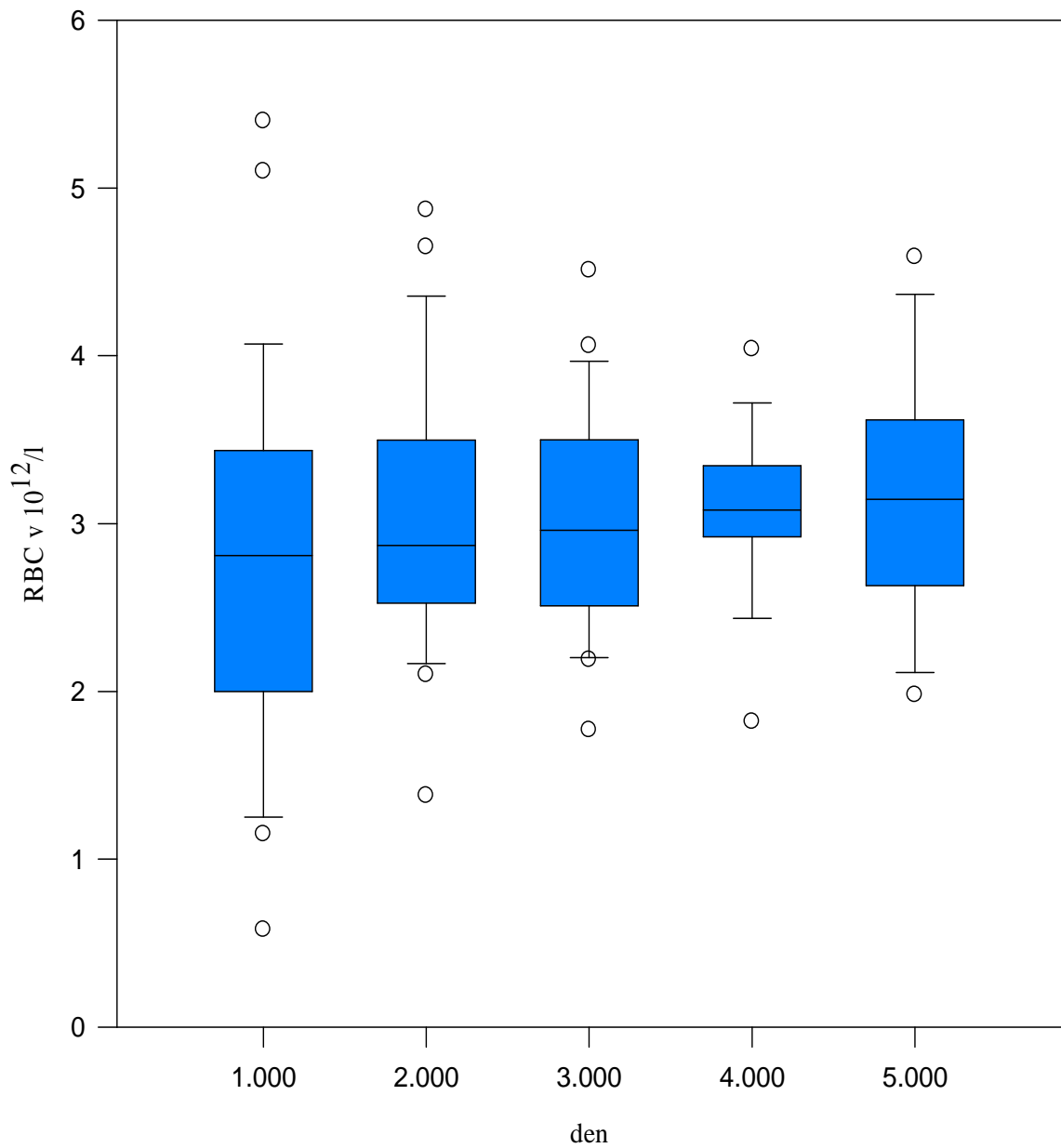
Byl zaznamenán plynulý nárůst antitrombinu III v čase. Návratu k fyziologickým

hodnotám bylo 3. den dosaženo u 11 pacientů (52,38 %) z celkového počtu 21 pacientů, pátý den pak u 11 pacientů (68,75 %) z celkového počtu 16 pacientů.

D-dimery vykazují v čase klesající trend; návrat k fyziologickým hodnotám byl však zaznamenán pouze u jednoho pacienta (5,88 %) z celkového souboru 17 pacientů, a to čtvrtý a pátý den z hodnocených prvních pěti dní léčby.

Graf 3.5 Vývoj RBC v čase

RBC

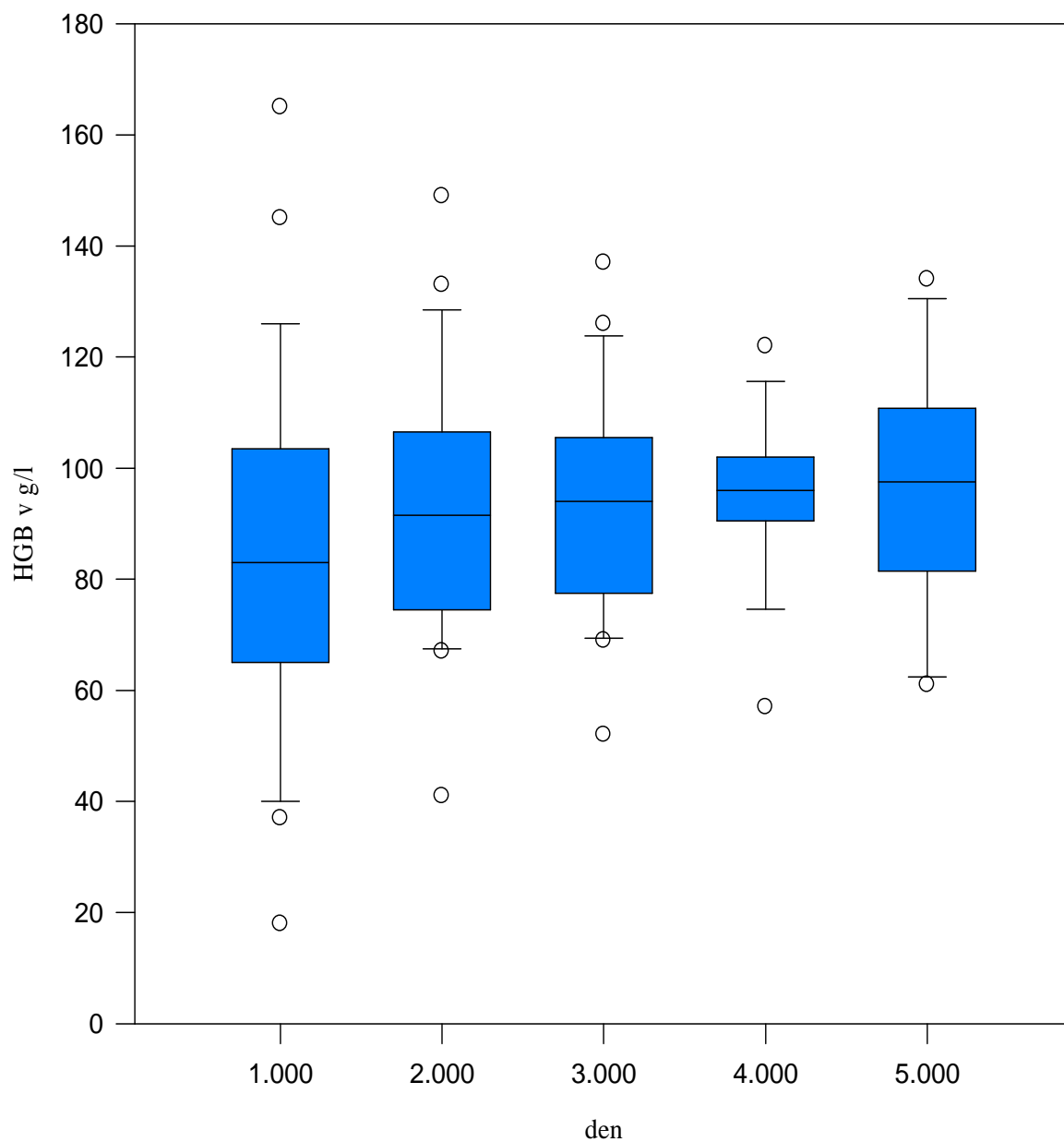


Tab 3.7 Vývoj RBC v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	2,810	2,105	3,413
2.	24	2,870	2,550	3,485
3.	21	2,960	2,530	3,465
4.	17	3,080	2,930	3,308
5.	16	3,145	2,670	3,605

Graf 3.6 Vývoj HGB v čase

HGB

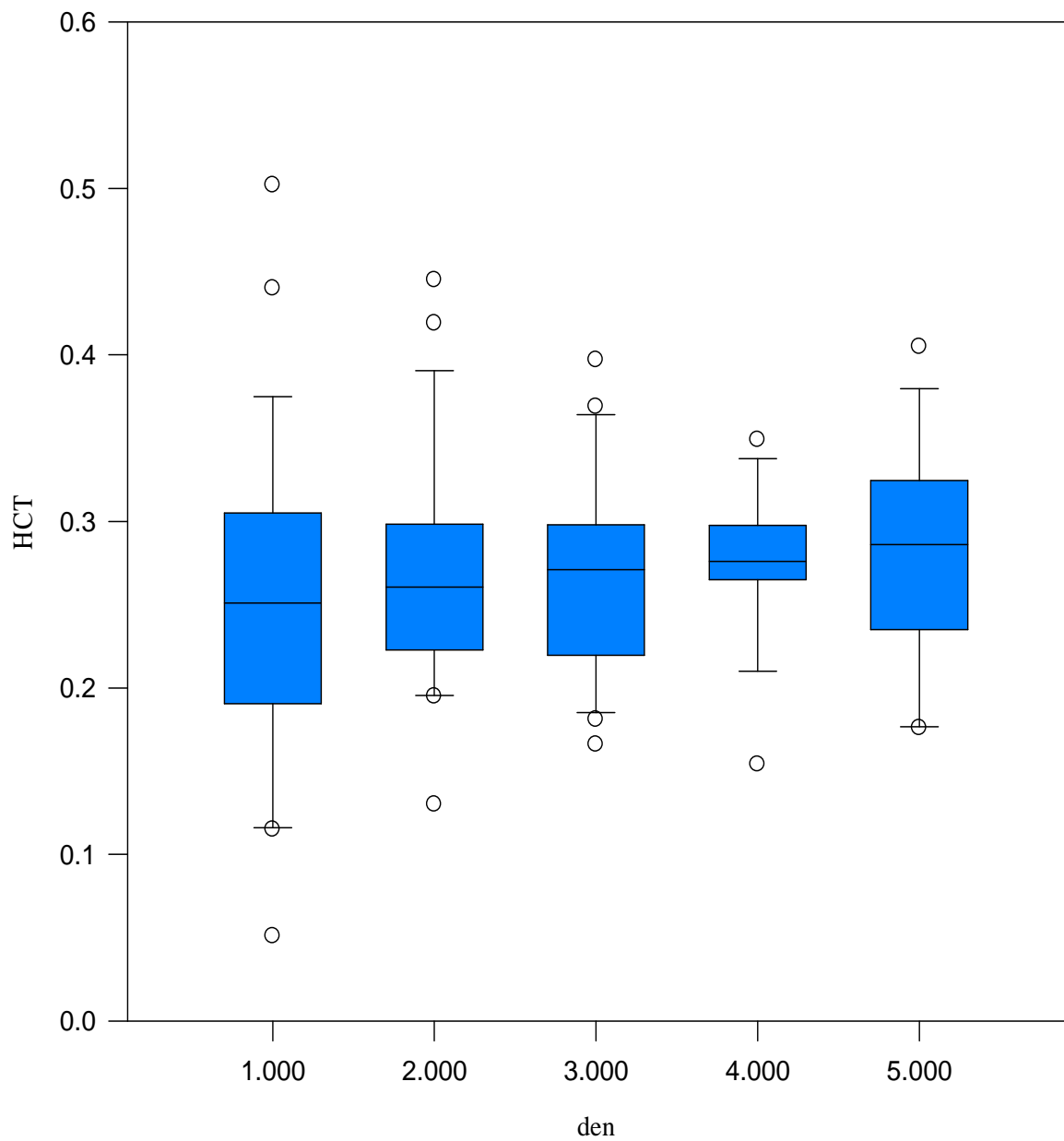


Tab 3.8 Vývoj HGB v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	83,000	65,500	103,250
2.	24	91,500	75,000	105,000
3.	21	94,000	77,750	105,250
4.	17	96,000	90,750	101,500
5.	16	97,500	84,000	110,500

Graf 3.7 Vývoj HCT v čase

HCT

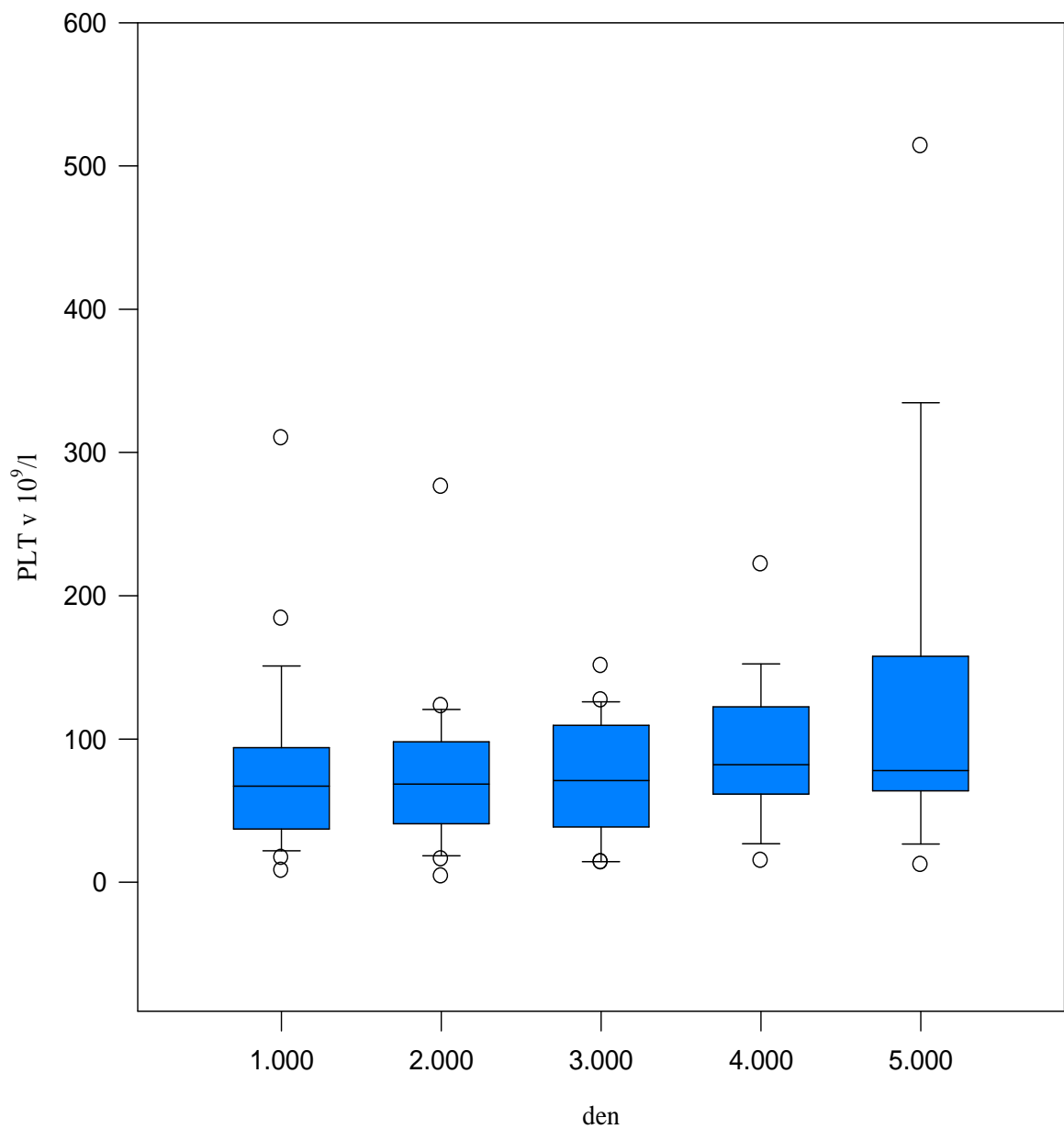


Tab 3.9 Vývoj HCT v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	0,251	0,192	0,303
2.	24	0,261	0,224	0,293
3.	21	0,271	0,222	0,297
4.	17	0,276	0,267	0,293
5.	16	0,286	0,248	0,324

Graf 3.8 Vývoj PLT v čase

PLT

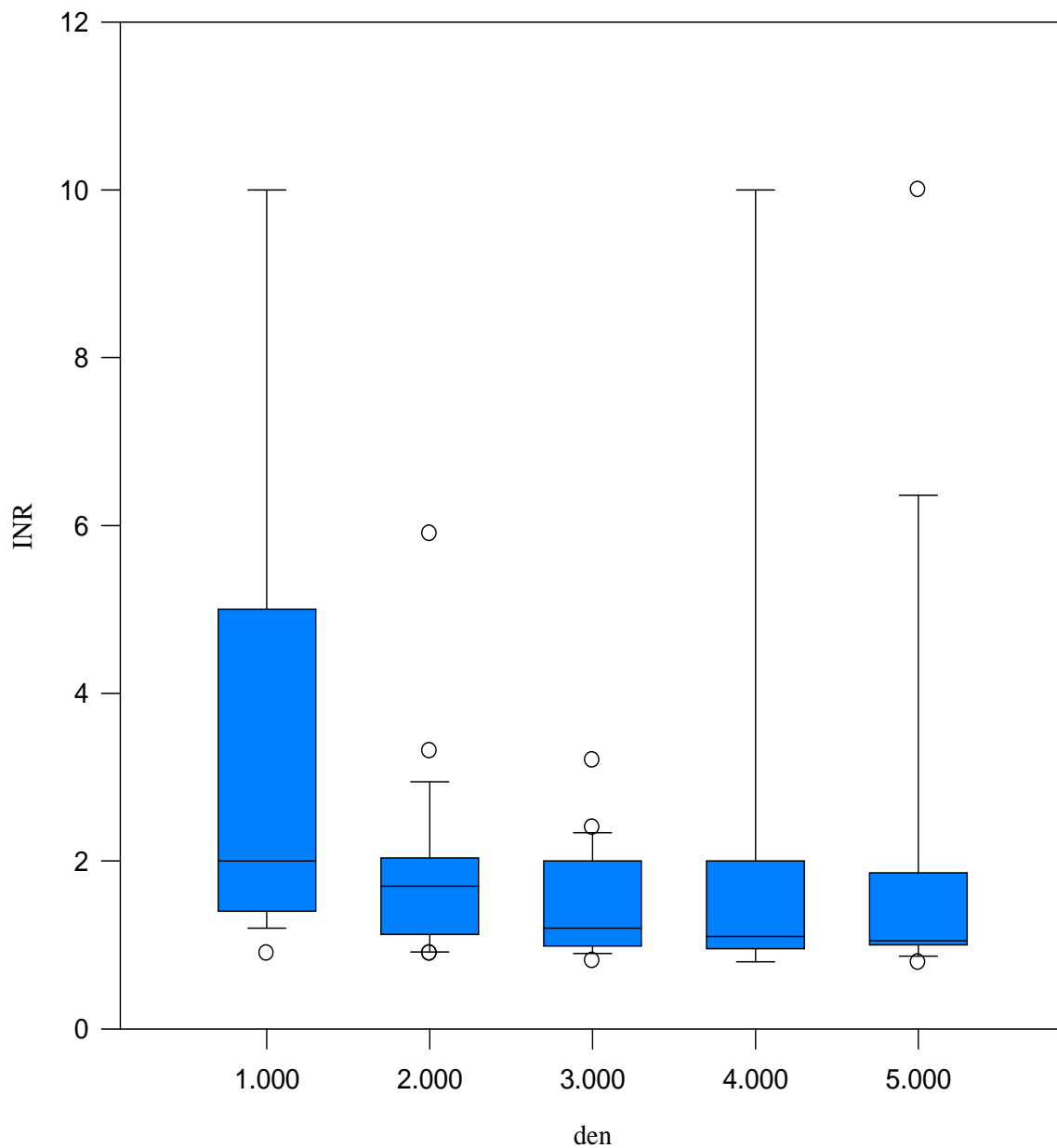


Tab 3.10 Vývoj PLT v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	67,000	37,500	91,500
2.	24	68,500	42,500	98,000
3.	21	71,000	40,750	105,750
4.	17	82,000	62,750	121,750
5.	16	78,000	66,500	157,500

Graf 3.9 Vývoj INR v čase

INR

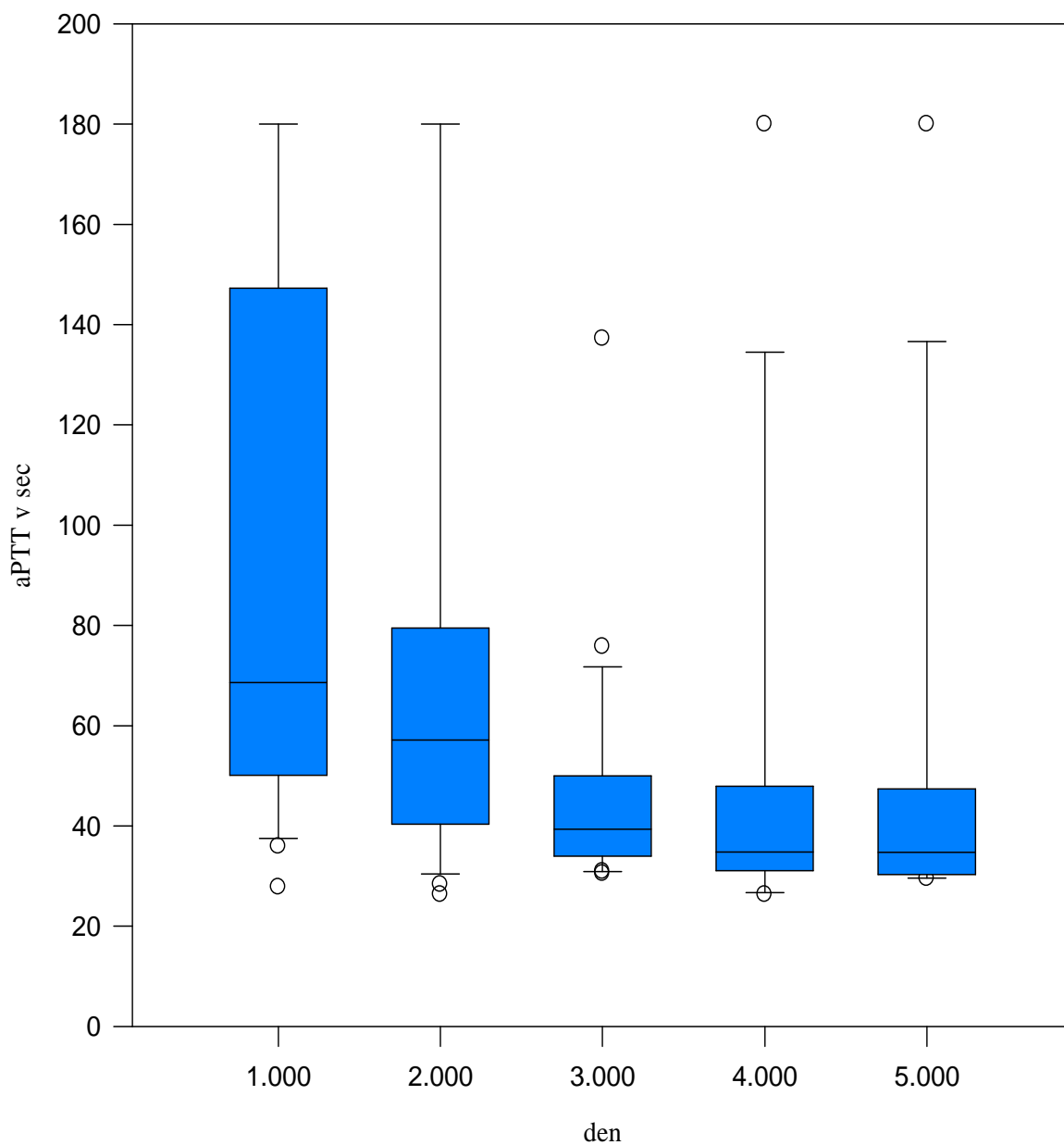


Tab 3.11 Vývoj INR v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	2,000	1,400	4,950
2.	24	1,700	1,150	2,005
3.	21	1,200	0,992	1,950
4.	17	1,100	0,963	1,950
5.	16	1,050	1,000	1,720

Graf 3.10 Vývoj aPTT v čase

aPTT

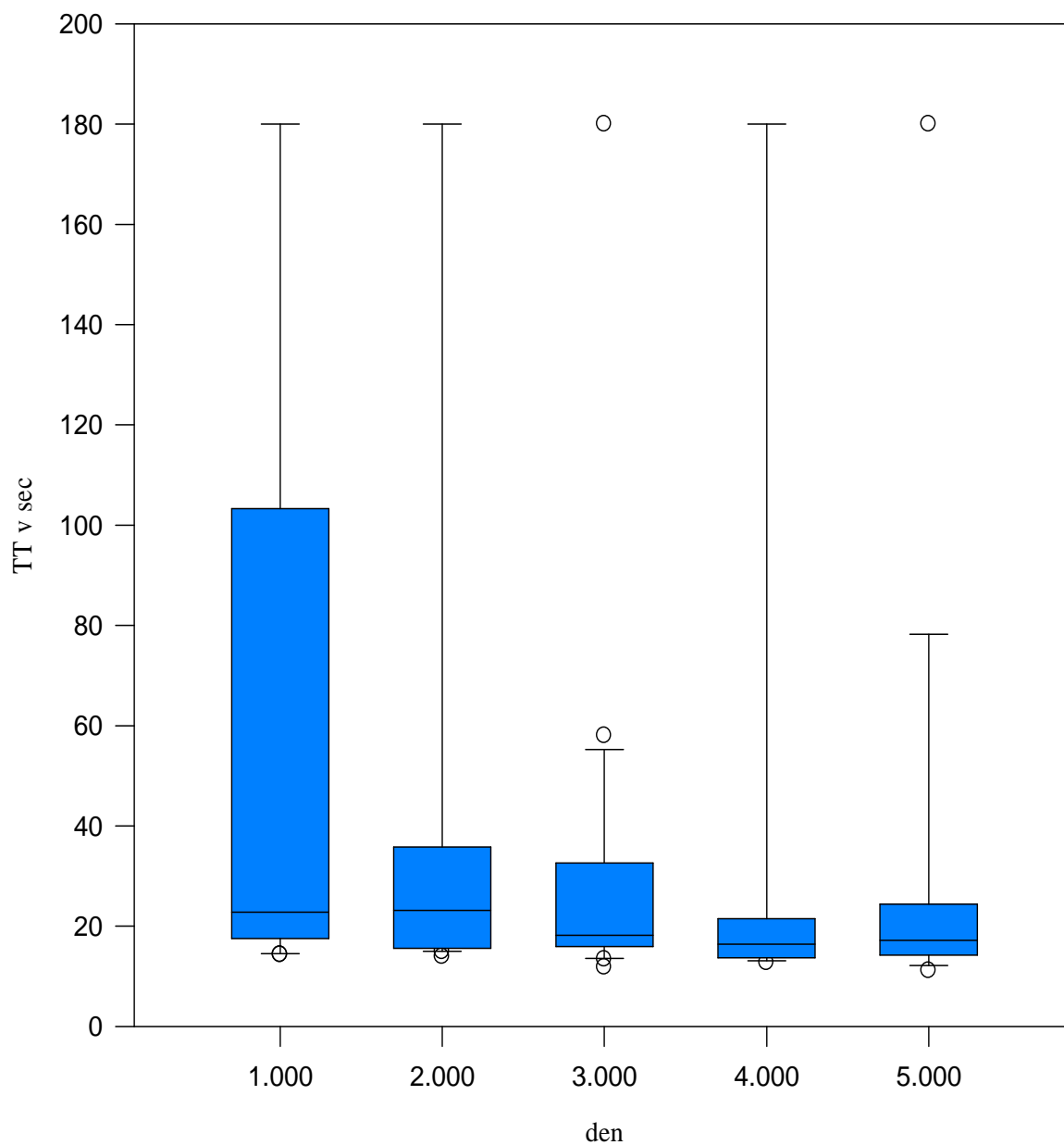


Tab 3.12 Vývoj aPTT v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	68,600	50,750	138,375
2.	24	57,100	40,600	78,650
3.	21	39,300	33,975	48,250
4.	17	34,800	31,525	43,500
5.	16	34,700	30,700	46,400

Graf 3.11 Vývoj TT v čase

TT

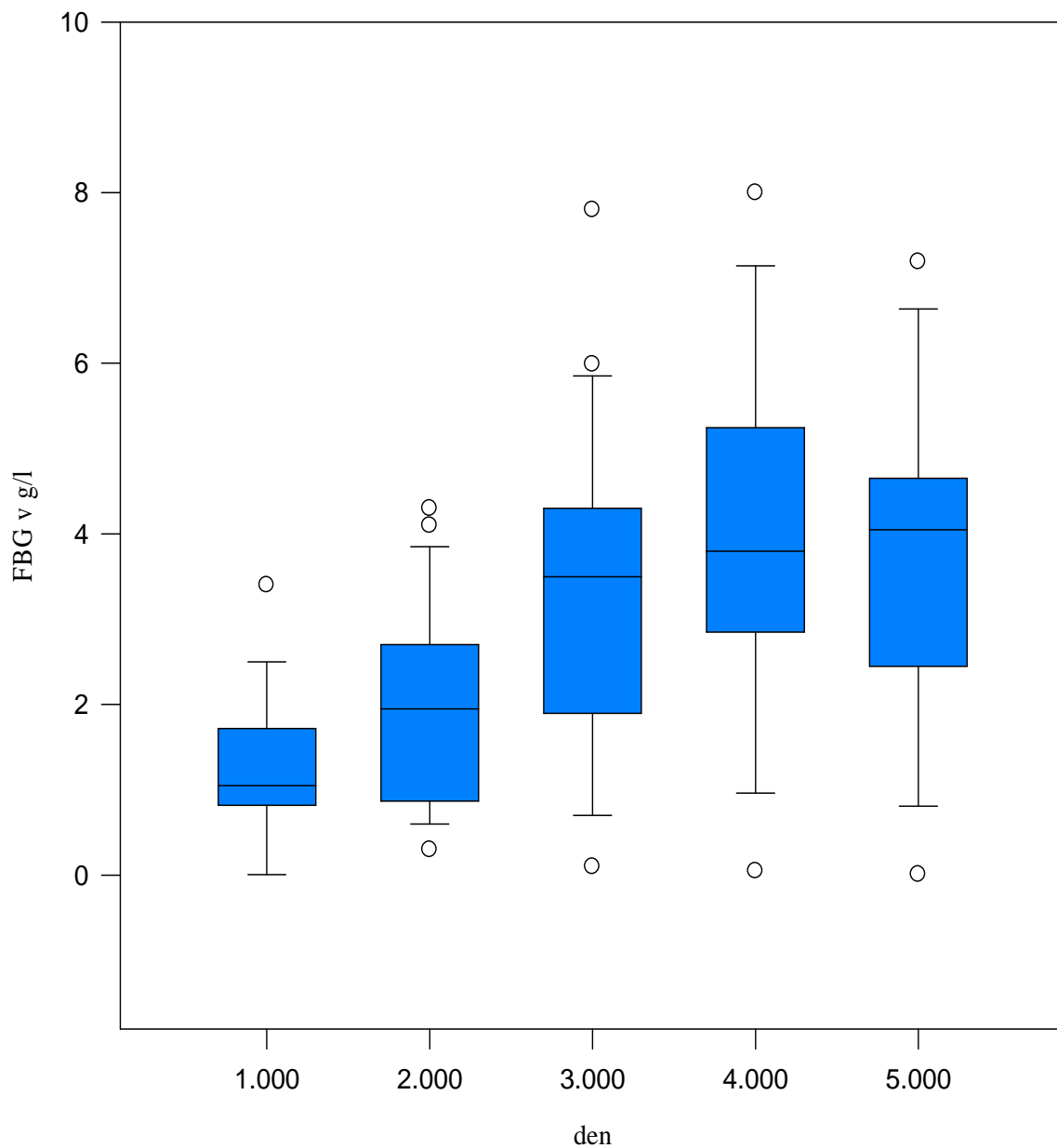


Tab 3.13 Vývoj TT v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	22,800	17,950	88,825
2.	24	23,100	15,600	35,750
3.	21	18,200	16,100	28,600
4.	17	16,400	13,850	20,775
5.	16	17,150	14,450	24,300

Graf 3.12 Vývoj FBG v čase

FBG

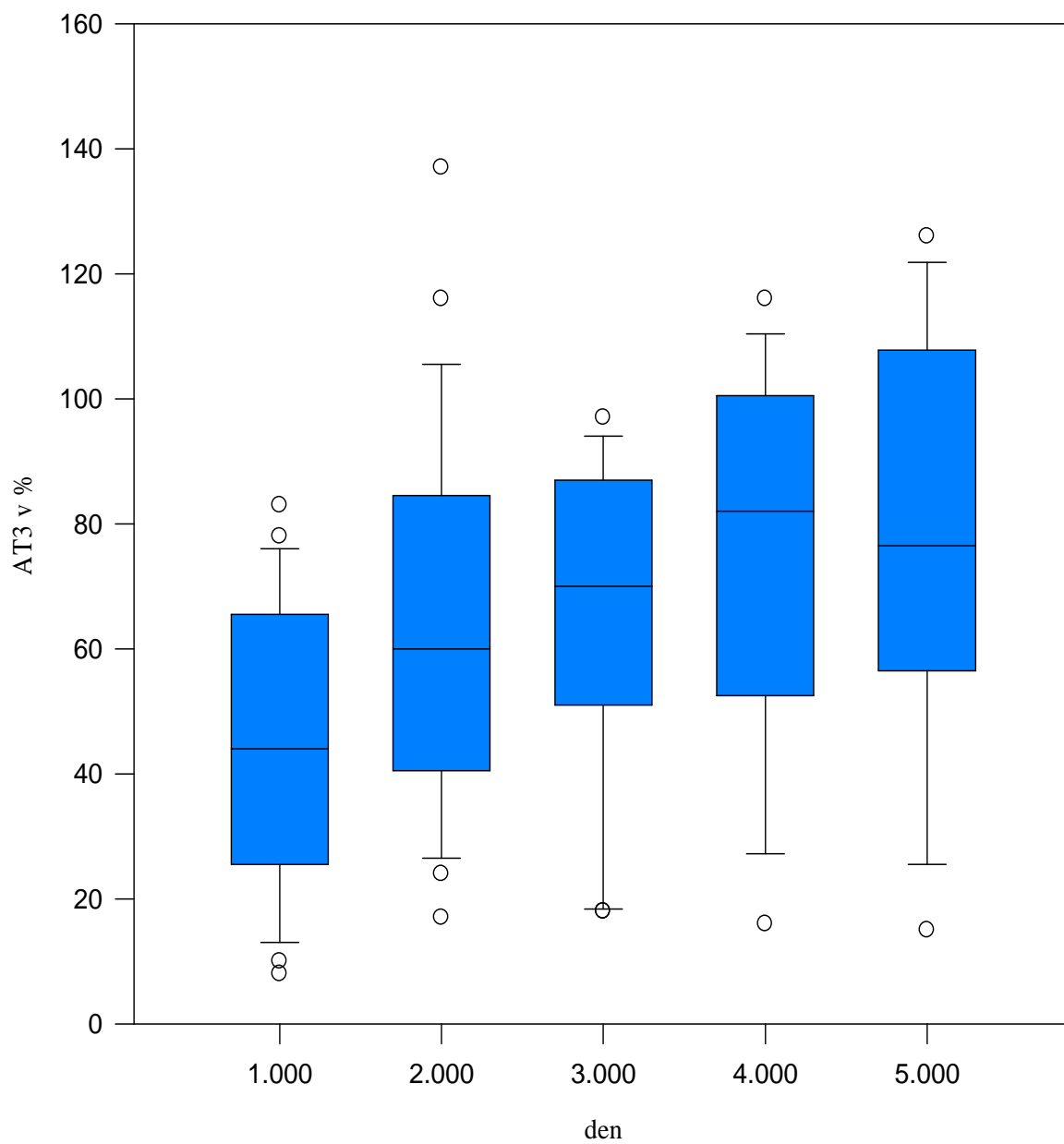


Tab 3.14 Vývoj FBG v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	1,050	0,860	1,680
2.	24	1,950	0,935	2,660
3.	21	3,500	1,950	4,250
4.	17	3,800	2,925	5,172
5.	16	4,050	2,500	4,600

Graf 3.13 Vývoj AT3 v čase

AT3

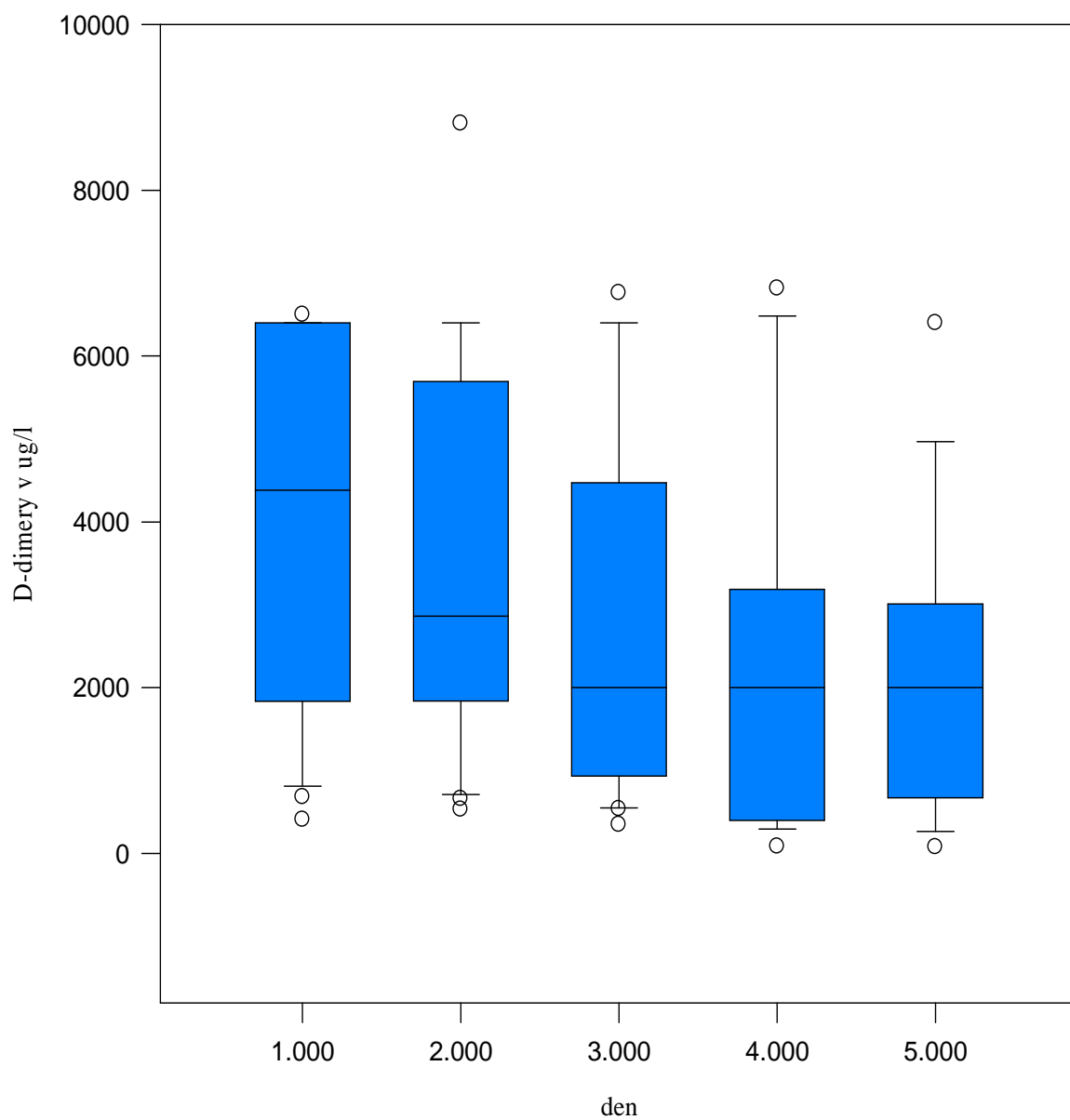


Tab 3.15 Vývoj AT3 v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	44,000	28,250	65,250
2.	24	60,000	42,000	83,000
3.	21	70,000	52,500	86,500
4.	17	82,000	56,250	99,250
5.	16	76,500	58,000	107,500

Graf 3.14 Vývoj D-dimerů v čase

D-dimery



Tab 3.16 Vývoj D-dimerů v čase

Den	N	Medián	25 %	75 %
1.	29	4381,000	1917,500	6400,000
2.	24	2864,000	1893,000	5383,500
3.	21	2000,000	944,000	4027,500
4.	17	2000,000	401,000	3122,000
5.	16	2000,000	687,500	2884,000

3.4.4 Míra korelace vybraných veličin

Míra korelace vybraných veličin kvantitativního charakteru byla měřena pomocí Pearson Produkt Moment Correlation na hladině statistické významnosti $p \leq 0,05$. Byly stanoveny následující proměnné: pohlaví, věk, počet erytrocytů, hemoglobinu, hematokrit, počet trombocytů, prolongovaný tromboplastinový čas vyjádřený pomocí INR, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, trombinový čas, fibrinogen, antitrombin III a D-dimery. Míra korelace těchto veličin je znázorněna v příloze (viz Příloha F). První ze dvou čísel udává hodnotu Pearsonova korelačního koeficientu, druhé číslo hodnotu statistické významnosti. Míra korelace výše zmíněných veličin je taktéž znázorněna graficky (viz Příloha G).

3.5 Diskuze

Celkový soubor 29 pacientů s akutní formou DIC tvořilo 16 žen (55,17 %) a 13 mužů (44,83 %). Průměrný věk pacientů s akutní formou syndromu DIC byl 48,425 let, maximální hodnota činila 92 let, minimální hodnota pak 0,33 let. Variační rozpětí se rovnalo 91,670 rokům. Tyto výsledky potvrzují hypotézu, že se výskyt syndromu DIC nebude zásadně lišit pohlavím ani věkem. Výsledky jsou také v souladu s jinými publikovanými články na toto téma (Becker, 2009).

Hypotéza, že mortalita pacientů, u nichž vznikla akutní forma syndromu DIC na podkladě sepse, bude minimálně 50 %, byla rovněž potvrzena. Mortalita dosáhla u souboru 29 pacientů s akutní formou syndromu DIC 44,83 % (13 pacientů). U 9 pacientů (69,24 %) byl příčinou smrti syndrom DIC vzniklý na podkladě sepse, u dvou pacientek (15,38 %) na podkladě operačního zákroku pro karcinom, jedna pacientka (7,69 %) zemřela na následek intrauterinní smrti plodu a jedna pacientka (7,69 %) pro placentu praeviu kombinovanou s akutní formou syndromu DIC. Výsledky se blíží výsledkům retrospektivní studie provedené v roce 2007 v Youngdong Severance Hospital v Korei, kdy ze 131 pacientů se syndromem DIC zemřelo 79 pacientů (60,31 %) (Lee, 2007). Jiné zahraniční studie však udávají mortalitu DIC nižší; z celkového počtu 329 DIC pacientů zahrnutých do prospektivní studie provedené v roce 2005, zemřelo 72 pacientů (21,88 %), přičemž na následky sepse komplikované syndromem DIC zemřelo 34 z těchto 72 pacientů (47,22 %) (Gando, 2008). Becker uvádí, že DIC u septických pacientů způsobuje úmrtnost 34,7 %. U septického abortu s klostridiovou infekcí, šokem a DIC je pak mortalita 50 % (Becker, 2009).

Předpoklad, že u všech pacientů s akutní formou DIC bude počet trombocytů menší nebo roven $100 \times 10^9 /l$, byl první sledovaný den splněn pouze u 23 pacientů (79,31 %) z celkového souboru 29 pacientů. INR bylo první den hospitalizace větší nebo rovno 1,2 u 28 pacientů (96,55 %), aPTT bylo delší než 40 sec u 26 pacientů (89,66 %) a hladina fibrinogenu byla menší než 2 g/l u 24 pacientů (82,76 %) z celkového souboru 29 pacientů. Hladina D-dimerů byla první den více než dvojnásobně zvýšená u všech pacientů (100 %). Hypotéza, že u všech pacientů s akutní formou DIC bude počet trombocytů menší nebo roven $100 \times 10^9 /l$, INR větší nebo rovno 1,2, aPTT delší než 40 sec, hladina fibrinogenu menší než 2 g/l a že bude více než dvojnásobně zvýšená hladina D-dimerů, tedy potvrzena nebyla.

Hypotéza, že všichni pacienti s akutní formou syndromu DIC budou splňovat diagnostická kritéria ISTH pro stanovení diagnózy akutní formy DIC, taktéž potvrzena nebyla. U pěti

pacientů (17,24 %) z celkového souboru 29 pacientů byl první den celkový počet bodů nižší než počet bodů potřebný pro stanovení diagnózy akutní formy DIC. Z těchto pěti pacientů splňovali druhý den ISTH kritéria pro stanovení diagnózy akutní formy DIC dva pacienti (40 %), 3 pacienti (60 %) nesplňovali tato kritéria ani jeden z pěti sledovaných dnů. Je třeba zdůraznit, že u všech pacientů zahrnutých do studie šlo o dekompenzované případy syndromu DIC. Také z výsledků retrospektivní studie provedené v Korei vyplývá, že ze 131 pacientů, u kterých byl na základě laboratorních výsledků a klinického obrazu diagnostikován syndrom DIC, pouze 79 pacientů (60,31 %) splňovalo ISTH kritéria pro stanovení diagnózy DIC (Lee, 2007).

Vývoj hematologických parametrů v čase u 29 pacientů s akutní formou syndromu DIC v průběhu prvních pěti dní od splnění stanovených kritérií vykazoval u všech parametrů zlepšení. Nejmarkantnější byl nárůst hladiny fibrinogenu, kdy byl třetí den zaznamenán návrat k fyziologickým hodnotám u 16 pacientů (76,2 %) z celkového souboru 21 pacientů, pátý den pak u 14 (87,5 %) z celkového počtu 16 pacientů. Nejméně se v průběhu pěti dní změnil počet D-dimerů, kdy návrat k fyziologickým hodnotám byl zaznamenán pouze u jednoho pacienta (5,88 %) z celkového souboru 17 pacientů, a to čtvrtý a pátý den z pěti hodnocených dní.

Počet trombocytů odráží rozsah deplece trombocytů u pacientů se syndromem DIC. V průběhu pěti sledovaných dní vykazovalo alespoň jeden den počet trombocytů menší než $100 \times 10^9 / l$ 28 pacientů (96,55 %) z celkového souboru 29 pacientů. Tento výsledek odpovídá některým dříve provedeným studiím. Tang například uvádí, že počet trombocytů menší než $100 \times 10^9 / l$ je přítomen u cca 90 % pacientů s DIC (Tang, 2007).

Stanovení PT slouží pro stanovení koagulačních poruch v exogenním systému. U pacientů s dekompenzovanou formou DIC vykazuje PT ve více než 90 % případů abnormální hodnoty (Tang, 2007). U našeho souboru 29 pacientů byly výsledky obdobné; PT (INR) bylo první den hospitalizace větší nebo rovno 1,2 u 28 pacientů (96,55 %), v čase pak vykazovalo klesající trend. Návrat k fyziologickým hodnotám byl třetí den zaznamenán u 10 pacientů (47,62 %) z celkového souboru 21 pacientů, pátý den pak u 11 pacientů (68,75 %) z celkového počtu 16 pacientů.

Hodnoty aPTT taktéž v čase klesaly, přičemž již třetí den bylo dosaženo fyziologických hodnot u 12 pacientů (57,14 %) z celkového počtu 21 pacientů, pátý den u 10 pacientů (62,5 %) z celkového počtu 16 pacientů. aPTT je prodlouženo u většiny pacientů s dekompenzovaným syndromem DIC (Tang, 2007). Výsledky diplomové práce ukazují, že aPTT bylo u 26 pacientů (89,66 %) delší než horní fyziologická hranice aPTT (40 sec),

což opět odpovídá výsledkům výše uvedené studie.

Nebyla shledána statisticky významná korelace mezi věkem, pohlavím a hematologickými parametry. Hypotéza, že míra korelace mezi věkem, pohlavím pacientů se syndromem DIC a jednotlivými koagulačními parametry nebude statisticky významná, byla tedy potvrzena. Stejný závěr potvrzují i jiné zahraniční studie (Tang, 2007).

3.6 Závěr

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC) je dynamicky se rozvíjející patologický proces, charakterizovaný intravaskulární aktivací koagulačního systému s následnou tvorbou mnohočetných trombů a spotřebou hemostatických činitelů, což vede k sekundární aktivaci fibrinolýzy, která dále prohlubuje vznikající krvácivý stav (Klener, 2003; Marek, 2005).

Cílem diplomové práce bylo určit patologické stavy, které vyvolaly syndrom DIC, analyzovat vývoj vybraných hematologických parametrů v čase, stanovit míru korelace vybraných veličin kvantitativního charakteru a ověřit správnost diagnostiky syndromu DIC dle ISTH kritérií pro stanovení diagnózy DIC u souboru 29 pacientů se syndromem DIC hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v letech 2006 až 2009.

Hypotézy, že se hemokoagulační nález syndromu DIC nebude zásadně lišit pohlavím ani věkem, že mortalita pacientů, u nichž vznikla akutní forma syndromu DIC na podkladě sepse, bude minimálně 50 % a že korelace mezi věkem, pohlavím pacientů se syndromem DIC a hematologickými parametry nebude statisticky významná, byly potvrzeny.

Naopak hypotézy, že u všech pacientů s akutní formou DIC bude počet trombocytů menší nebo roven $100 \times 10^9 /l$, INR větší nebo rovno 1,2, aPTT delší než 40 sec, hladina fibrinogenu menší než 2 g/l a že bude více než dvojnásobně zvýšená hladina D-dimerů a že všichni pacienti s akutní formou syndromu DIC budou splňovat diagnostická kritéria ISTH pro stanovení diagnózy akutní formy DIC, potvrzeny nebyly.

V současné době není možné diagnostikovat, nebo naopak vyvrátit přítomnost syndromu DIC na základě jediného vyšetření. Co se ISTH kritérií pro stanovení diagnózy akutní formy DIC týče, doporučujeme zaměnit vyšetření hladiny degradačních produktů fibrinogenu za vyšetření D-dimerů. U některých pacientů se může hladina FDP pohybovat ve fyziologickém rozmezí a u pacientů s dysfibrinogenemií se mohou objevit falešně pozitivní výsledky. Stanovení hladiny D-dimeru je v současné době považováno za nejvíce sensitivní a specifické vyšetření pro diagnostiku syndromu DIC. D-dimer test lze s výhodou použít při odlišení syndromu DIC od koagulopatie vzniklé na podkladě jaterního onemocnění.

Je třeba zdůraznit, že diagnostika a léčba syndromu DIC by se neměla odvíjet pouze od laboratorního nálezu. Je třeba jednat rychle, racionálně a hodnotit také klinický obraz, od kterého se léčba odvíjí v době, kdy ještě nejsou k dispozici laboratorní výsledky. Jakýkoli odklad léčby zhoršuje prognózu pacienta a může vyústit až v syndrom multiorgánové

dysfunkce.

Výsledky diplomové práce dokazují, že i přes včas zahájenou adekvátní léčbu, zaměřenou na odstranění příčiny krvácení, léčbu koagulopatie a udržení adekvátní tkáňové perfúze je mortalita pacientů se syndromem DIC stále vysoká. Syndrom DIC je život ohrožující stav, proto doporučujeme, aby mělo každé zdravotnické pracoviště vypracovaný doporučený postup léčby pacientů se syndromem DIC. S tímto algoritmem by měl být seznámen každý zdravotnický pracovník daného pracoviště, neboť pro správnou diagnostiku a včasné zahájenou léčbu syndromu DIC je třeba mít k dispozici sebraný tým pracovníků.

4 Soupis bibliografických citací

ADAM, Z.; KREJČÍ, M.; VORLÍČEK, J. a kol. *Hematologie – Přehled maligních hematologických nemocí*. 2. dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada Publishing, 2008. ISBN 978-80-247-2502-4.

AGRAVAL, A.; SINGH, A. L. Disseminated Intravascular Coagulation, Hypodense Spontaneous Acute Subdural Haematoma in a Case of Psoriasis. *Iranian Journal of Dermatology*, 2008, vol. 11 (3), p. 135-136.

ALUŠÍK, Š.; FANTA, J.; FENDRICH, Z.; HABER, J.; KRAMLOVÁ, J.; LYER, J.; SEIFERT, B.; SKALICKÁ, H.; ŠMÍD, M.; VANĚK, T.; ZICHA, J.; ŽIVNÝ, J. Diseminovaná intravaskulární koagulace. *Farmakoterapeutické informace*, 2005, č. 11.

AOKI, N.; MATSUDA, T.; SAITO, H.; TAKATSUKI, K.; OKAJIMA, K.; TAKAHASHI, H.; TAKAMATSU, J.; ASAKURA, H.; OGAWA, N. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*, 2002, vol. 75(5), p. 540-547.

ASHERSON, R. A.; ESPINOSA, G.; CERVERA, R.; GÓMEZ-PUERTA, J. A.; MUSURUANA, J.; BUCCIARELLI, S.; RAMOS-CASALS, M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, A. L.; INGELMO, M.; REVERTER, J. C.; FONT, J.; TRIPLETT, D. A. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2005, vol. 64(6), p. 943-946.

BECKER, J. U. *Disseminated Intravascular Coagulation: eMedicine Emergency Medicine* [online]. c2010, [cit. 2010-04-21]. <<http://emedicine.medscape.com/article/779097-overview>>

BINDER, T. Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení. *Česká gynekologie*, 2007, roč. 72(3), s 192-200.

Di MICCO, P.; FONTANELLA, A.; Di MICCO, B.; CHARALABOPOULOS, K. DIC and lymphoma: editorial comment. *Experimental Oncology*, 2005, vol. 27(3), p. 243-244.

FRANCHINI, M.; LIPPI, G.; MANZATO, F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal*, 2006, vol. 4(4).

FRANCHINI, M.; MANZATO, F.; SALVAGNO, G. L.; LIPPI, G. Potential role

of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 2007, vol. 18(7), p. 589-593.

GANDO, S.; TOSHIKI, I.; 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. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Critical Care Medicine*, 2006, vol. 34(3), p. 625-631.

GANDO, S.; SAITOH, D.; OGURA, H.; MAYUMI, T.; KOSEKI, K.; IKEDA, T.; ISHIKURA, H.; IBA, T.; UEYAMA, M.; EGUCHI, Y.; OHTOMO, Y.; OKAMOTO, K.; KUSHIMOTO, S.; ENDO, S.; SHIMAZAKI, S. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed by the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey. *Critical Care Medicine*, 2008, vol. 36(1), p. 145-150.

GREER, J. P.; ARBER, D.; FOERSTER, J.; RODGERS, G. M.; PARASKEVAS, F.; GLADER, B.; ARBER, D. A.; MEANS, R. T. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. ISBN 978-0-7817-6507-7.

JOHN, T.; DAVIS, I. D. Ventricular metastasis resulting in disseminated intravascular coagulation. *World Journal of Surgical Oncology*, 2005, vol. 3.

KAPLINSKA, K.; ROZALSKI, M.; KRAJEWSKA, U.; MIELICKI, W. P. Cancer procoagulant (CP) analysis in human WM 115 malignant melanoma cells in vitro. *Thrombosis Research*, 2009, vol. 124(3), p. 364-367.

KIENAST, J.; JUERS, M.; WIEDERMANN, C. J.; HOFFMANN, J. N.; OSTERMANN, H.; STRAUSS, R.; KEINECKE, H.-O.; WARREN, B. L.; OPAL, S. M. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, vol. 4, p. 90-97.

KIM, J. S.; YANG, J. W.; KIM, M. S.; HAN, S. T.; KIM, B. R.; SHIN, M. S.; LEE, J. I.; HAN, B. G.; CHOI, S. O. Coagulopathy in patients who experience snakebite. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2008, vol. 23(2), p. 94-99.

KIM, K. H.; JEONG, M. H.; CHUNG, I. J.; CHO, J. G.; SONG, T. B.; PARK, J. C.; KANG, J. C. A case of septic shock and disseminated intravascular coagulation complicated by acute myocardial infarction following amniocentesis. *The Korean Journal of Internal Medicine*.

2005, vol. 20, p. 325-329.

KHOOHARO, Y.; MEMON, F. A.; NOORANI, K. J. Disseminated intravascular coagulation in Abruptio Placentae. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2009, vol. 25(4), p. 660-664.

KITCHENS, C. S. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *American Society of Hematology*, 2009, p. 240-246.

KLENER, P. et al. *Hematologie: Vnitřní lékařství, svazek VIII*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-210-2.

KOBAYASHI, A.; MATSUDA, Y.; MITANI, M.; MAKINO, Y.; OHTA, H. Assessment of the Usefulness of Antithrombin-III in the Management of Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetrically Ill Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009, 0: 1076029609344085.

KOR-ANANTAKUL, O.; LEKHAKULA, A. Overt Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetric Patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2007, vol. 90(5), p. 857-864.

KUMAR, R. Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, 2001, vol. 2(1), p. 73-77.

KVASNIČKA, J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2003. ISBN 80-7169-993-4.

MAREK, J a kol. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 3. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0839-6.

Metodiky stanovení hematologických parametrů. Centrální hematologické laboratoře VFN.

LABELLE, C. A.; KITCHENS, C. S. Disseminated intravascular coagulation: Treat the cause, not the lab values. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2005, vol. 72(5), p. 377-397.

LAI, C. C.; LIAW, S. J.; LEE, L. N.; HSIAO, C. H.; YU, C. J.; HSUEH, P. R. Invasive pulmonary aspergillosis: high incidence of disseminated intravascular coagulation in fatal cases. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2007, vol. 40(2), p. 141-147.

LARSEN, R. *Anestezie*. 7. přeprac. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0476-5.

LAVRENTIEVA, A.; KONTAKIOTIS, T.; BITZANI, M.; PARLAPANI, A.; THOMAREIS, O.; SCOURTIS, H.; TSOTSOLIS, N.; LAZARIDIS, L.; GIALA, M. A. The efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008, vol. 100(2), p. 286-290.

LEE, J. H.; SONG, J. W.; SONG, K. S. Diagnosis of Overt Disseminated Intravascular

Coagulation: A Comparative Study Using Criteria from the International Society Versus the Korean Society on Thrombosis and Hemostasis. *Yonsei Medical Journal*, 2007, vol. 48(4), p. 595-600.

LEVI, M.; TOH, C. H.; THACHIL, J.; WATSON, H. G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Hematology. *British journal of hematology*, 2009, vol. 145(1), p. 24-33.

MARTÍNEZ, J.; CID, A. R.; DE LA RUBIA, J.; GIMENO, R. Treatment of intra-abdominal bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with disseminated intravascular coagulation secondary to septic shock. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 2005, vol. 16(4), p. 297-299.

NOHIRA, T.; OSAKABE, Y.; SUDA, S.; TAKAHASHI, C.; TANAKA, A.; IKEDA, K.; IKEDA, T.; OKABE, K. Successful management by recombinant activated factor VII in a case of disseminated intravascular coagulopathy caused by obstetric hemorrhage. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2008, vol. 34(4), p. 623-630.

PAŘÍZEK, A.; DOLEŽAL, A.; DRÁBKOVÁ, J.; HÁJEK, Z.; MILOSCHEWSKY, D. *Změny hemostázy v těhotenství a šestinedělí* [online]. c2006, [cit. 2010-03-19]. <<http://www.porodnici.cz/zmeny-hemostazy-v-tehotenstvi-a-sestinedeli>>

PENKA, M.; BULIKOVÁ, A.; MATÝŠKOVÁ, M.; ZAVŘELOVÁ, J. *Hematologie I*. 1. vyd. Praha: Grada publishing, 2001. ISBN 80-247-0023-9.

SABA, H. I.; MORELLI, G. A. The Pathogenesis and Management of Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2006, vol. 4(12), p. 919-926.

SAWAMURA, A.; GANDO, S.; HAYAKAWA, M.; HOSHINO, H.; KUBOTA, N.; SUGANO, M. Effects of Antithrombin III in Patients With Disseminated Intravascular Coagulation Diagnosed by Newly Developed Diagnostic Criteria for Critical Illness. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009, vol. 15(5), p. 561-566.

SigmaStat® 3.5 for Windows. United States of America: Systat Software, Inc., 2006. 844 p.

ŠEVČÍK, P.; ČERNÝ, V.; VÍTOVEC, J. a kol. *Intenzivní medicína*. 2., rozšíř. vyd. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-203-X.

TANG, B. H. The critical analysis on diagnosis of disseminated intravascular coagulation with screening tests--a scoring system and related literature review. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2007, vol. 19(4), p. 112-120.

5 Seznam příloh

Příloha A: Tab. 3.1 Hematologický nález jednotlivých pacientů první sledovaný den

Příloha B: Tab. 3.2 Hematologický nález jednotlivých pacientů druhý sledovaný den

Příloha C: Tab. 3.3 Hematologický nález jednotlivých pacientů třetí sledovaný den

Příloha D: Tab. 3.4 Hematologický nález jednotlivých pacientů čtvrtý sledovaný den

Příloha E: Tab. 3.5 Hematologický nález jednotlivých pacientů pátý sledovaný den

Příloha F: Tab. 3.6 – Korelace jednotlivých proměnných

Příloha G: Graf 3.1 – Korelace jednotlivých proměnných

6 Přílohy

Pac.	Den	Pohlaví	Věk	RBC	HGB	HCT	PLT	INR	aPTT	TT	FBG	AT3	DDI
1	1	muž	74	5,1	145	0,440	184	0,90	27,8	15,8	2,5	78	1632
2	1	muž	59	2,51	77	0,223	8	2,19	66,4	180	1,8	83	6000
3	1	muž	54	3,21	106	0,302	89	2,10	68,3	15,4	1	20	2058
4	1	žena	37	3,35	103	0,295	87	1,20	53,1	39	2,5	76	6000
5	1	muž	30	3,39	103	0,293	67	1,22	40,1	16,6	3,4	75	684
6	1	muž	39	5,4	165	0,502	310	10,00	180	180	1	45	1121
7	1	žena	41	1,7	64	0,187	104	3,98	68,6	20,5	1,8	8	2953
8	1	žena	31	0,58	18	0,051	31	7,50	129,5	40,8	0,01	17	6400
9	1	muž	84	1,15	40	0,115	76	4,90	83,1	22,8	0,1	10	814
10	1	muž	54	2,6	78	0,238	74	10,00	180	180	1,13	33	4381
11	1	žena	28	1,79	54	0,164	36	1,20	41,7	18,4	1,64	75	6400
12	1	muž	83	2,71	75	0,233	59	1,67	48,8	14,3	1,04	33	4161
13	1	žena	92	3,83	118	0,344	36	1,40	37,5	14,5	1,2	42	2981
14	1	žena	32	2,22	69	0,196	99	1,20	46,1	41	2	76	6400
15	1	žena	83	3,48	104	0,308	45	1,80	98,9	15,8	1,05	31	2299
16	1	žena	29	1,25	37	0,116	59	1,40	51,4	29	1,3	60	6400
17	1	žena	86	3	91	0,263	77	2,00	63,5	18,6	1,4	37	6400
18	1	žena	33	3,04	88	0,279	151	10,00	180	180	0,01	62	6400
19	1	muž	72	3,84	126	0,370	34	2,70	165	165,8	0,9	44	6400
20	1	muž	59	2,81	83	0,251	139	2,60	112,6	27,6	1	37	6400
21	1	žena	59	1,28	41	0,118	38	7,70	180	132,1	0,55	16	1670
22	1	žena	34	1,53	46	0,132	50	2,60	93,9	21,4	0,74	15	5750
23	1	žena	35	2,21	67	0,198	80	5,10	180	180	1,15	13	6400
24	1	žena	40	3,95	95	0,318	17	1,30	35,9	19,6	1	66	2000
25	1	muž	0,33	3,16	99	0,285	47	1,40	76,1	18,7	2,4	59	1500
26	1	žena	32	2,24	66	0,194	82	1,40	55,7	18,7	1	50	6400
27	1	muž	25	2,29	70	0,202	40	2,00	63,4	14,3	1,1	34	410
28	1	muž	41	4,07	122	0,375	22	10,00	180	74,4	0,01	65	6500
29	1	žena	38	2,91	85	0,278	140	1,60	72,6	31,2	0,5	56	2000

Příloha A: Tab. 3.1 Hematologický nálezn jednotlivých pacientů první sledovaný den

Pacient	Den	Pohlaví	Věk	RBC	HGB	HCT	PLT	INR	APTT	TT	FBG	AT3	DDI
1	2	muž	74	2,69	73	0,231	4	1,80	52,5	15,3	0,6	39	4707
3	2	muž	54	2,98	102	0,284	69	1,70	72,1	15,6	0,7	24	4069
4	2	žena	37	2,92	94	0,260	46	1,20	54,8	35,7	3,6	95	6400
5	2	muž	30	3,27	99	0,279	70	0,93	28,3	16,8	4,1	137	1479
6	2	muž	39	4,87	149	0,445	276	5,90	180	180	0,8	45	661
7	2	žena	41	2,64	96	0,280	118	2,55	59,4	18,8	1,9	17	3417
8	2	žena	31	2,71	85	0,235	110	1,10	102,1	180	3	116	6400
10	2	muž	54	2,23	69	0,197	99	1,70	180	180	0,6	29	532
11	2	žena	28	2,1	67	0,196	53	0,98	43,1	13,9	2,4	34	1132
13	2	žena	92	4,06	124	0,362	21	1,70	58	19,8	0,8	47	4767
14	2	žena	32	2,85	88	0,247	123	1,20	32,5	14,9	2,4	80	1786
16	2	žena	29	2,88	89	0,256	98	0,90	26,3	15,1	4,3	78	765
17	2	žena	86	3,46	108	0,303	83	1,84	36,9	24,1	2,4	73	6400
18	2	žena	33	2,38	74	0,208	84	1,24	38,3	15,6	2,75	67	2876
19	2	muž	72	3,6	114	0,351	86	3,31	51,8	25,6	1,38	36	8806
20	2	muž	59	3,11	95	0,275	59	2,07	180	180	1,84	79	3270
21	2	žena	59	3,64	112	0,324	39	2,58	58,5	29,3	2	46	2134
22	2	žena	34	2,6	80	0,225	58	1,77	77	28	1,86	52	2852
23	2	žena	35	2,5	76	0,222	65	1,89	101,7	96,6	1,5	57	6400
24	2	žena	40	3,51	94	0,277	16	1,10	41,1	28	2,3	92	2000
25	2	muž	0,33	4,65	133	0,419	29	1,68	80,3	22,1	3	47	2000
26	2	žena	32	2,25	68	0,195	98	0,90	40,1	16,3	2,57	95	2190
28	2	muž	41	2,86	87	0,261	39	2,30	57,6	35,8	0,3	86	6000
29	2	žena	38	1,38	41	0,130	68	1,94	56,6	15,3	1,07	63	2000

Příloha B: Tab. 3.2 Hematologický nálezn jednotlivých pacientů druhý sledovaný den

Pacient	Den	Pohlaví	Věk	RBC	HGB	HCT	PLT	INR	APTT	TT	FBG	AT3	DDI
3	3	muž	54	2,96	96	0,284	65	2,10	55,6	18,2	0,7	20	3066
4	3	žena	37	2,25	69	0,202	16	1,22	36,3	15,4	4	62	6762
5	3	muž	30	3,39	106	0,299	71	1,12	30,5	19	3,7	63	2157
6	3	muž	39	3,58	109	0,327	151	1,00	35,4	43,2	2,9	70	952
7	3	žena	41	2,69	96	0,278	97	1,90	43,3	17,6	2,1	18	3582
8	3	žena	31	3,09	95	0,266	117	0,90	30,9	11,8	7,8	88	920
10	3	muž	54	2,55	78	0,224	56	2,10	137,2	16,3	1,8	18	591
11	3	žena	28	3,28	100	0,297	54	0,81	34,7	21,9	4,2	79	538
13	3	žena	92	4,06	126	0,369	34	1,57	45,8	20,5	0,7	47	5364
14	3	žena	32	2,47	77	0,215	127	0,90	34	17,5	4	85	1327
16	3	žena	29	2,98	94	0,271	119	0,90	31	16,8	5,3	82	824
17	3	žena	86	3,43	105	0,297	77	1,14	32,7	19,1	4,7	65	3550
18	3	žena	33	2,95	91	0,258	102	1,01	35	15,5	4,4	97	1342
19	3	muž	72	3,57	115	0,345	43	2,40	75,8	58	1,3	54	6400
20	3	muž	59	2,73	83	0,237	76	2,10	53,5	180	2	86	2980
22	3	žena	34	2,37	73	0,209	78	1,50	53,6	24,6	2,1	63	6400
24	3	žena	40	3,59	92	0,285	14	1,10	39,3	40,6	3,9	94	2000
25	3	muž	0,33	4,51	137	0,397	14	1,20	42,3	14,3	3,5	48	2000
26	3	žena	32	2,78	84	0,238	122	0,97	39,9	17,6	5,99	91	348
28	3	muž	41	2,19	71	0,181	26	3,20	46,5	44,2	0,1	94	6400
29	3	žena	38	1,77	52	0,166	59	1,20	33,9	13,4	2,7	83	2000

Příloha C: Tab. 3.3 Hematologický nálezn jednotlivých pacientů třetí sledovaný den

Pacient	Den	Pohlaví	Věk	RBC	HGB	HCT	PLT	INR	APTT	TT	FBG	AT3	DDI
3	4	muž	54	2,9	97	0,277	66	2,10	56,7	17,2	1,19	30	3320
4	4	žena	37	3,09	91	0,276	64	1,10	39,1	12,7	3,9	82	6817
5	4	muž	30	3,06	93	0,269	80	1,03	26,3	19,1	3,8	116	2868
6	4	muž	39	3,42	109	0,320	126	1,10	30,1	14,9	3,8	72	88
7	4	žena	41	2,94	103	0,306	86	1,90	37,9	20,1	2,7	16	2937
8	4	žena	31	3,08	96	0,268	121	0,90	33,5	14	8	90	975
10	4	muž	54	2,94	90	0,262	30	10,00	123,1	13,4	3	36	398
11	4	žena	28	3,63	114	0,335	105	0,80	30,1	13,3	5,4	85	402
14	4	žena	32	3,16	94	0,272	222	0,80	26,8	16,2	3,6	98	732
17	4	žena	86	3,27	101	0,286	65	1,12	35,1	22,8	4,3	60	3400
18	4	žena	33	2,87	88	0,255	124	0,94	33	15,1	5,39	104	575
22	4	žena	34	3,19	99	0,280	85	1,40	98,9	180	2,4	72	3056
24	4	žena	40	3,64	99	0,289	15	1,10	34,5	16,4	4,1	76	2000
25	4	muž	0,33	4,04	122	0,349	46	2,88	38,9	36,2	3,6	45	2000
26	4	žena	32	2,59	79	0,224	135	0,97	34,8	13,2	6,93	87	395
28	4	muž	41	1,82	57	0,154	82	10,00	180	180	0,05	103	6400
29	4	žena	38	3,02	96	0,269	59	1,00	32	19,6	5,1	109	350

Příloha D: Tab. 3.4 Hematologický nálezn jednotlivých pacientů čtvrtý sledovaný den

Pacient	Den	Pohlaví	Věk	RBC	HGB	HCT	PLT	INR	APTT	TT	FBG	AT3	DDI
3	5	muž	54	3,01	97	0,291	61	2,00	44,5	17	1,15	30	3140
4	5	žena	37	3,63	110	0,327	33	1,13	33,7	18	4,7	79	1801
5	5	muž	30	1,98	61	0,176	77	1,00	33	15,9	2,6	126	4352
6	5	muž	39	3,58	113	0,325	161	1,00	29,8	14,9	3,9	74	80
7	5	žena	41	2,75	104	0,297	72	2,20	68,1	24,1	3	15	2628
8	5	žena	31	3,16	98	0,276	158	0,90	29,5	11,1	4,2	108	2511
10	5	muž	54	2,48	77	0,220	90	4,80	118	12,6	3,2	36	372
14	5	žena	32	3,68	111	0,323	514	0,79	31,6	15,9	6,4	108	1089
17	5	žena	86	4,59	134	0,405	78	1,16	38,5	24,5	4,3	61	3400
18	5	žena	33	3,07	95	0,281	258	0,97	32,7	14	4,31	101	661
22	5	žena	34	3,13	97	0,274	78	1,44	48,3	34,6	2,16	71	2481
24	5	žena	40	3,4	89	0,274	12	1,10	35,7	26,1	2,4	72	2000
25	5	muž	0,33	4,27	129	0,369	36	1,00	42,6	19,8	4,5	55	2000
26	5	žena	32	2,59	79	0,222	157	1,00	29,6	13,2	7,19	96	714
28	5	muž	41	2,17	63	0,177	74	10,00	180	180	0,01	120	6400
29	5	žena	38	3,35	106	0,305	82	1,00	29,6	17,3	5,8	107	350

Příloha E: Tab. 3.5 Hematologický nálezn jednotlivých pacientů pátý sledovaný den

	Věk	RBC	HGB	HCT	PLT	INR	aPTT	TT	FBG	AT3	DDI
Pohlaví	-0,555	-0,192	-0,211	-0,214	0,070	-0,305	-0,320	-0,240	0,334	0,150	0,007
	0,570	0,047	0,029	0,027	0,476	0,001	0,000	0,013	0,000	0,122	0,942
Věk		0,089	0,100	0,111	-0,124	0,100	0,123	0,065	-0,333	-0,308	0,251
		0,363	0,305	0,256	0,204	0,325	0,208	0,507	0,000	0,001	0,009
RBC			0,972	0,979	0,199	-0,119	-0,116	-0,018	0,220	0,111	-0,223
			0,000	0,000	0,040	0,220	0,235	0,854	0,023	0,255	0,021
HGB				0,990	0,232	-0,115	-0,109	-0,021	0,224	0,041	-0,217
				0,000	0,016	0,237	0,263	0,833	0,020	0,675	0,025
HCT					0,225	-0,086	-0,084	-0,014	0,174	0,008	-0,200
					0,020	0,376	0,388	0,889	0,073	0,932	0,0387
PLT						0,025	0,011	0,084	0,286	0,217	-0,295
						0,801	0,912	0,391	0,003	0,025	0,002
INR							0,797	0,562	-0,486	-0,268	0,242
							0,000	0,000	0,000	0,005	0,012
aPTT								0,775	-0,560	-0,346	0,260
								0,000	0,000	0,000	0,007
TT									-0,378	0,000	0,279
									0,000	0,998	0,004
FBG										0,522	-0,515
										0,000	0,000
AT3											-0,113
											0,248

Příloha F: Tab. 3.6 – Korelace jednotlivých proměnných

KORELACE JEDNOTLIVÝCH PROMĚNNÝCH



Příloha G: Graf 3.1 – Korelace jednotlivých proměnných

