



# Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине

М.А. Мингалимов<sup>1</sup>, К.Н. Григорьева<sup>1</sup>, М.В. Третьякова<sup>2</sup>, И. Элалами<sup>1,3,4</sup>,  
Х.Г. Султангаджиева<sup>1</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>, А.Д. Макацария<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

<sup>2</sup>ООО «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

<sup>3</sup>Медицинский Университет Сорбонны;  
Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

<sup>4</sup>Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

**Для контактов:** Марат Альбертович Мингалимов, e-mail: [ya.mingalimov2017@yandex.ru](mailto:ya.mingalimov2017@yandex.ru)

## Резюме

**Введение.** Синдром диссеминированного сосудистого свертывания (ДВС-синдром) – это приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией свертывания крови без специфической локализации и возникающий из-за множества причин. ДВС-синдром – сложнейшая и важнейшая проблема современной клинической медицины, включая акушерство и перинатологию. Актуальность ее обусловлена высочайшей перинатальной смертностью, а также большим числом осложнений в родах и послеродовом периоде.

**Цель:** систематизировать данные о патогенезе ДВС-синдрома и тактике ведения беременных и новорожденных с ДВС-синдромом.

**Материалы и методы.** Выполнен поиск публикаций в международных научных базах данных: научной электронной библиотеке eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, библиотеке Кокрейнского сообщества, PubMed/Medline за последние 10 лет. Представлены данные по диагностическим критериям и маркерам ДВС-синдрома, а также современному подходу к терапии. Использовали ключевые слова на русском и на английском языках: ДВС-синдром, перинатальная медицина, тромбозы, акушерский ДВС-синдром, нарушение гемостаза, антикоагулянтная терапия, гестация, неонатальные тромбозы, лечение ДВС-синдрома; DIC, perinatal medicine, thromboses, obstetric DIC, hemostasis, anticoagulant therapy, gestation, neonatal thromboses, treatment of DIC.

**Результаты.** ДВС-синдром может быть одной из причин массивных акушерских кровотечений. Большинство осложнений беременности имеют форму преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, анафилактического синдрома беременности. Любое массивное кровотечение следует воспринимать как кровотечение в результате прогрессирования ДВС-синдрома.

**Заключение.** Знания патогенетических механизмов ДВС-синдрома необходимо для дифференцированного подхода к диагностике и своевременному лечению.

**Ключевые слова:** ДВС-синдром, перинатальная медицина, тромбозы, нарушение гемостаза, антикоагулянтная терапия, гестация, неонатальные тромбозы

Статья поступила: 17.01.2020; в доработанном виде: 24.02.2020; принята к печати: 16.03.2020.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

### Вклад авторов в подготовку публикации

Мингалимов М.А., Григорьева К.Н. – поиск, отбор публикаций в базах данных, написание текста;  
Третьякова М.В., Султангаджиева Х.Г., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. – систематизация и редактирование текста;  
Элалами И., Макацария А.Д. – экспертная оценка данных, редактирование финального варианта рукописи.

**Для цитирования:** Мингалимов М.А., Григорьева К.Н., Третьякова М.В., Элалами И., Султангаджиева Х.Г., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):56–68. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.56-68.

## Disseminated intravascular coagulation in perinatal medicine

Marat A. Mingalimov<sup>1</sup>, Kristina N. Grigorieva<sup>1</sup>, Maria V. Tretyakova<sup>2</sup>, Ismail Elalamy<sup>1,3,4</sup>, Khadizhat G. Sultangadzhieva<sup>1</sup>, Viktoria O. Bitsadze<sup>1</sup>, Jamilya Kh. Khizroeva<sup>1</sup>, Alexander D. Makatsariya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

<sup>2</sup>«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze St., Moscow 119021, Russia;

<sup>3</sup>Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

<sup>4</sup>Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France

**Corresponding author:** Marat A. Mingalimov, e-mail: [ya.mingalimov2017@yandex.ru](mailto:ya.mingalimov2017@yandex.ru)

### Abstract

**Introduction.** Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an acquired syndrome characterized by intravascular activation of blood clotting without specific localization and arising from various causes. DIC is the most complex and high-priority problem in contemporary clinical medicine including obstetrics and perinatology. DIC significance is related to its peak perinatal mortality, as well as a large rate of complications during childbirth and postpartum period.

**Aim:** to conduct comprehensive data assessment related to DIC pathogenesis and management in pregnant women and newborns.

**Materials and methods.** A search for DIC-related publications within the past 10 years was conducted in international research databases: Scientific Electronic Library Online eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed/Medline. The data regarding DIC diagnostic criteria and markers, as well as current approach to its treatment are presented.

**Results.** DIC may be considered as one of the causes resulting in massive obstetric bleeding. The majority of pregnancy-related complications is manifested as preeclampsia, premature detachment of normally situated placenta and anaphylactoid syndrome of pregnancy. Any massive bleeding should be perceived as hemorrhage resulting from the DIC progression.

**Conclusion.** Knowledge of the DIC pathogenetic mechanisms is necessary for conducting a differential diagnosis and applying timely treatment.

**Key words:** disseminated intravascular coagulation, DIC, perinatal medicine, thromboses, hemostatic disorders, anticoagulant therapy, gestation, neonatal thromboses

**Received:** 17.02.2020; **in the revised form:** 24.02.2020; **accepted:** 16.03.2020.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

### Authors' contribution

Mingalimov M.A., Grigorieva K.N. – researching and selecting publications in datasets, text writing;  
Tretyakova M.V., Sultangadzhieva Kh.G., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. – systematizing and text editing;  
Elalami I., Makatsariya A.D. – experts' data assessment, editing of final manuscript version.

**For citation:** Mingalimov M.A., Grigorieva K.N., Tretyakova M.V., Elalami I., Sultangadzhieva Kh.G., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. Disseminated intravascular coagulation in perinatal medicine. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):56–68. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.56-68.

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Более четкое представление о патофизиологии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) значительно улучшило понимание клинической картины синдрома и способствовало развитию новых, усовершенствованных стратегий лечения.
- ▶ ДВС – патологическое состояние, при котором развивается распространенная системная активация коагуляции, приводящая к обструкции мелких и средних сосудов. Эти тромботические отложения могут нарушать кровоснабжение органов и приводить к полиорганной недостаточности.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Систематизирует данные о роли тканевого фактора в развитии ДВС-синдрома у беременных и новорожденных. Новый взгляд и решение проблемы быстрой диагностики и своевременного лечения.
- ▶ Роль наследственной и приобретенной тромбофилии в реализации ДВС-синдрома. Появление новых молекулярных маркеров ДВС-синдрома и их роль в реализации развития ДВС.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Новые схемы лечения с учетом патофизиологических механизмов и данных по осложнениям.
- ▶ Формирование грамотных и патофизиологически обоснованных подходов к профилактике, диагностике и лечению данного состояния.

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ More sound understanding of DIC pathophysiology has now significantly improved the understanding of DIC syndrome clinical picture and contributed to the development of new, perfected treatment strategies.
- ▶ DIC is a pathological condition in which widespread systemic activation of coagulation develops, leading to obstruction of small and medium-sized vessels. These thrombotic deposits can disrupt the blood supply to organs and lead to multi-organ failure.

**What are the new findings?**

- ▶ Systematizes data on the role of tissue factor in the development of DIC in pregnant women and newborns. A new look and solution to the problem of rapid diagnosis and timely treatment.
- ▶ The role of hereditary and acquired thrombophilia in the implementation of DIC syndrome. The emergence of new molecular markers of DIC syndrome and their role in the implementation of DIC development.

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ New treatment regimens based on pathophysiological mechanisms and data on complications.
- ▶ Formation of competent and pathophysiologically sound approaches to the prevention, diagnosis and treatment of this condition.

**Введение / Introduction**

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – это неспецифический патологический синдром, характеризующийся системной активацией свертывания крови, которая приводит к образованию внутрисосудистого фибрина и тромбина, к тромбозам сосудов малого и среднего калибров и в конечном итоге к полиорганной недостаточности и тяжелому массивному кровотечению [1, 2].

**Цель:** систематизировать данные о патогенезе ДВС-синдрома и тактике ведения беременных и новорожденных с ДВС-синдромом.

**Материалы и методы /  
Materials and methods**

Выполнен поиск публикаций в международных научных базах данных (МНБД): научной электронной библиотеке eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, библиотеке Кокрейновского сообщества, PubMed/Medline за последние 10 лет. Представлены данные по диагностическим критериям и маркерам ДВС-синдрома, а также современному подходу к терапии. Для поиска в МНБД использовали ключевые слова на русском и на английском языках: ДВС-синдром, перинатальная медицина, тромбозы, акушерский ДВС-синдром, нарушение гемостаза, антикоагулянтная терапия, гестация, неонатальные тромбозы, лечение ДВС-синдрома; DIC, perinatal medicine, thromboses, obstetric DIC, hemostasis,

anticoagulant therapy, gestation, neonatal thromboses, treatment of DIC.

Для анализа отбирали только полнотекстовые оригинальные статьи и систематические обзоры. Отбор данных выполняли два исследователя независимо друг от друга; при возникновении разногласий они разрешались с привлечением третьего квалифицированного исследователя. Отобранные литературные источники анализировали и использовали для подготовки обзорной публикации.

**Результаты и обсуждение /  
Results and discussion****История развития учения о ДВС-синдроме /  
A timeline of evolving DIC concept**

Уже в XIX веке были сделаны одни из первых клинических и патологических наблюдений, связанных с ДВС-синдромом. Одним из первых сообщений об этом была работа Dupuy, опубликованная в 1834 г., в которой автор описал результаты действия внутривенных инъекций на ткани мозга у животных. Животные практически сразу умирали, и при аутопсии обнаруживались рассеянные по всему кровотоку тромбы, предположительно сформировавшиеся за счет системной активации свертывания крови, зависимой от тканевого фактора. Спустя 30 лет A. Trousseau описал предрасположенность к тромбообразованию и вазоокклюзии у пациентов с прогрессирующей

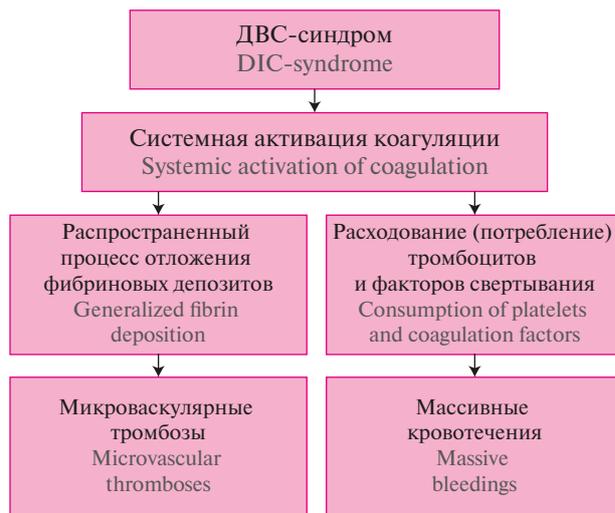
злокачественной опухоли [3]. Более точное описание ДВС-синдрома и его патогенеза было сделано лишь в 1955 г., когда были получены новые сведения о механизме свертывания крови и стали доступны более современные тесты. O.D. Ratnoff и соавт. тщательно описали патологические изменения гемостаза у женщин, у которых наблюдалась гибель плода и анафилактикоидный синдром беременности [4]. Механизмы, по которым ДВС может приводить к кровотечениям, стали более понятны только в 1961 г., когда Н.Г. Lasch с соавт. ввели понятие «коагулопатия потребления» [5]. А в 1965 г. D.G. McCaу заявил о ключевой роли ДВС-синдрома в акушерской практике и предположил, что ДВС является «промежуточным механизмом» многих болезней человека, опубликовав первую книгу о ДВС-синдроме [6]. В наше время выглядит аксиоматично, что синдром определяет исход процесса.

**Гестационная адаптация системы гемостаза / Gestation-related hemostasis adaptation**

Во время беременности существенно увеличивается объем плазмы крови, что одновременно сопровождается повышением продукции большинства прокоагулянтов [7]. Важно отметить, что концентрация фибриногена (фактор I) увеличивается примерно на 50 % по сравнению с небеременными, а во второй половине беременности фибриноген колеблется примерно от 375 до 620 мг/дл [8]. В то же время наблюдается снижение содержания естественных антикоагулянтов, таких как протеины С и S, а также ингибитора пути тканевого фактора-1 [9]. Кроме того, уровни профибринолизина или плазминогена повышаются, но также наблюдается и усиленное ингибирование фибринолиза [7]. Конечным результатом всех этих изменений является то, что беременность является физиологическим прокоагулянтным состоянием.

**Патогенез, классификация и варианты течения ДВС-синдрома / DIC pathogenesis, classification and types**

ДВС-синдром начинается в результате высвобождения тканевого фактора при огромном количестве патологических состояний. В большинстве случаев тканевой фактор секретируется поврежденным субэндотелием и активированными моноцитами, которые в свою очередь индуцируют секрецию цитокинов



**Рисунок 1.** Концепция патогенеза ДВС-синдрома [2].

**Figure 1.** The concept of DIC pathogenesis [2].

эндотелием. В случае фокального повреждения происходит рекрутирование моноцитов и тромбоцитов, что способствует локализованной коагуляции. Напротив, при генерализованной эндотелиальной активации происходит диффузная индукция свертывания – ДВС. Хотя тканевой фактор был найден в эндотелиальных клетках, он также обнаружен в большом количестве в трофобластной ткани и амниотической жидкости [10, 11]. Таким образом, при акушерских синдромах высвобождение тканевого фактора из этих источников способствует развитию наиболее тяжелых коагулопатий.

Принятая на сегодняшний день концепция ДВС-синдрома представлена на **рисунке 1** [2].

Выделяют острую, подострую и хроническую формы течения ДВС-синдрома. Острая форма, которая имеет иногда молниеносное течение, сопутствует тяжелым инфекционно-септическим заболеваниям и акушерской патологии. Клиника острой формы характеризуется бурным течением, быстро наступает декомпенсация с развитием геморрагического синдрома. Выражены токсикоз, острая сердечно-сосудистая, легочная, почечная и надпочечниковая недостаточность. Смертность при острой форме высочайшая. Подострое и хроническое течение ДВС-синдрома, в свою очередь, характеризуется поэтапным развитием. Хроническая форма ДВС-синдрома развивается при эндометрите, мастите, плацентарной недостаточ-

**Таблица 1.** Основные причины ДВС-синдрома в акушерстве и перинатологии.

**Table 1.** The main causes of DIC-syndrome in obstetrics and perinatology.

В первую очередь кровотечение Hemorrhage firstly	В первую очередь микротромбоз Microthrombosis firstly	Причины у новорожденных Causes in newborns
Массивная кровопотеря	Презекламсия/HELLP	Асфиксия
Отслойка плаценты	Мертвый плод	Сепсис
Острая жировая дистрофия печени	Септический аборт и хориоамнионит	Гемолитическая болезнь новорожденных
Сепсис/септический шок	Анафилактикоидный синдром беременности	Острый респираторный дистресс-синдром

ности. Обычно афибриногемии и декомпенсации фибринолиза не наблюдается. Микротромбоз надолго может изолироваться в определенном органе-«мишени», который приводит к дистрофии и склерозу органа [1, 2, 5]. Также в настоящее время выделяют «явный» ДВС-синдром или геморрагическую форму и «неявный» ДВС-синдром или тромботическую форму [9].

#### **ДВС-синдром при некоторых акушерских и перинатальных состояниях / DIC in some obstetric and perinatal conditions**

Состояния, сопровождающиеся развитием ДВС-синдрома в акушерстве и перинатологии, представлены в **таблице 1** [2].

Рассмотрим особенности ДВС-синдрома при некоторых патологиях, основываясь на данных литературы.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – это преждевременное отделение нормально расположенной плаценты от стенки матки. ПОНРП считается своеобразной моделью ДВС. По данным литературы, частота отслойки плаценты варьирует, но в среднем составляет приблизительно 0,5 % или 1 случай на 200 родов [12]. Обширная отслойка плаценты вызывает острый и часто тяжелый ДВС-синдром. В основе развития ДВС при отслойке плаценты лежит то, что большое количество децидуальных клеток и тканевого фактора плацентарного происхождения быстро поступают в материнский кровоток и повсеместно активируют систему свертывания с последующим истощением прокоагулянтов [13]. Интенсивность свертывания и истощение запасов фибриногена плазмы крови связаны с некоторыми факторами. Первый из этих факторов – это количество вовлеченной в процесс плацентарной ткани, и таким образом полная отслойка плаценты обычно вызывает более интенсивный ДВС, чем частичная отслойка плаценты. В частности, 1/3 пациенток с отслойкой плаценты достаточной степени тяжести, чтобы привести к смерти плода, будут иметь уровень фибриногена, не превышающий 150 мг/дл [14]. Во-вторых, у женщин с бессимптомной – частичной/полной отслойкой плаценты более вероятно развитие ДВС-синдрома, поскольку внутриматочное давление у них выше, чем у пациенток с наружным вагинальным кровотечением. Третьим важным фактором является базовый уровень фибриногена: содержание фибриногена в плазме существенно повышается на поздних сроках беременности и колеблется примерно от 400 до 650 мг/дл. Таким образом, у пациентки с содержанием фибриногена 600 мг/дл может наблюдаться уровень 300 мг/дл после отслойки плаценты, что свидетельствует о значительном внутрисосудистом истощении пула фибриногена, но в тоже время концентрации фибриногена достаточно для поддержания гемостаза. Наконец, длитель-

ность уже начавшегося ДВС-синдрома, вызванного отслойкой плаценты, имеет самолимитирующий характер [13]. При этом пациентки получают адекватные условия внутривенного введения, а также применяются адекватные лабораторные тесты для оценки степени коагулопатии. При наличии сопутствующей тяжелой преэклампсии для профилактики приступов назначают сульфат магния. Решение о родах принимается с учетом срока беременности и жив ли плод или нет. При гибели плода, а особенно при гипофибриногемии, более предпочтительны вагинальные роды. У женщин, родивших вагинально, коррекция коагулопатии не требуется, если нет тяжелых разрывов [14]. Если необходимо кесарево сечение, то проводится переливание, чтобы устранить любую коагулопатию, которая выявлена тестами.

Анафилактоидный синдром беременности – редкое и обычно катастрофическое патологическое состояние в акушерской практике, возникающее при попадании околоплодных вод в материнский кровоток и характеризующееся кардиореспираторным коллапсом и тяжелым острым ДВС-синдромом [15]. К предрасполагающим факторам относят быстрые роды, наличие мекония в околоплодных водах, эклампсию, пожилой возраст матери, кесарево сечение, отслойку или предлежание плаценты, гидрамнион. Этиопатогенез анафилактоидного синдрома беременности до сих пор неясен. Преобладающая теория заключается в том, что тканевой фактор и сквамозные клетки в меконии индуцируют синдром системного воспалительного ответа и ДВС-синдром [16]. При анафилактоидном синдроме беременности ДВС-синдром носит молниеносный характер, а обнаружение его первой фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции, обусловленной коагулопатией и тромбоцитопенией потребления. Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование ДВС-синдрома до возникновения коагулопатии и тромбоцитопении потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что генез кровотечений и кровоточивости при анафилактоидном синдроме беременности обусловлен ДВС-синдромом. В первой фазе ДВС-синдрома у больных происходит массивное внутрисосудистое тромбообразование, во второй и третьей фазе – кровоточивость или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции [15].

Острый жировой гепатоз беременных – редкое и катастрофическое повреждение печени во время беременности, этиопатогенез которого до конца не понятен. Как правило, острый жировой гепатоз беременных развивается на поздних сроках беременности и характеризуется различной степенью печеночной недостаточности, острым повреждением почек и умеренной или тяжелой коагулопатией потребления

[9, 17]. В течение многих лет сопутствующая коагулопатия объяснялась исключительно печеночной недостаточностью и снижением продукции прокоагулянтов. С тех пор, однако, было убедительно показано, что развивается также сильный ДВС и быстрый гемолиз [17, 18]. Специфические факторы, из-за которых развивается коагулопатия, неизвестны, но могут быть связаны с ацидозом матери из-за печеночной недостаточности или повреждения эндотелия. Следует обратить внимание на то, что у половины женщин с острым жировым гепатозом уровень фибриногена в плазме крови не превышал 150 мг/дл. Острый жировой гепатоз является одной из самых серьезных причин развития коагулопатии в акушерстве. Связанная с этим материнская смертность от печеночной недостаточности даже при современном уходе приближается к 10–15 % [19].

Сепсис и септический шок – угрожающая жизни органная дисфункция из-за неадекватного ответа организма на инфекцию. Сепсис вызывается системным воспалительным ответом на бактерии, вирусы или их продукты жизнедеятельности, такие как эндо- и экзотоксины. Септический шок протекает по типу экспериментального феномена Санарелли–Шварцмана. Активированные CD4 Т-клетки и лейкоциты продуцируют провоспалительные соединения, включающие фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), несколько интерлейкинов, цитокины, протеазы, оксиданты и брадикинин, которые приводят к «цитокиновому шторму» [20]. Затем включаются разные формы клеточного ответа, которые включают стимуляцию секреции про- и противовоспалительных соединений, а также стимулируют активацию прокоагулянтов, активацию генов, регуляцию рецепторов и иммуносупрессию [21]. Эндотоксин стимулирует секрецию тканевого фактора эндотелиальными клетками и таким образом приводит к продукции прокоагулянтов, в то же время уменьшая антитромботическое действие активированного протеина С. W. С. Mabe с соавт. сообщили о 28 % летальности у 18 беременных с сепсисом и септическим шоком [22]. По данным зарубежной и отечественной литературы, наиболее частой причиной сепсиса у беременных выступает уросепсис на фоне пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli* и некоторыми видами *Klebsiella* [2, 23, 24]. Также существуют мощные бактериальные экзотоксины, которые могут вызвать тяжелейший сепсис – синдром токсического шока, вызванный *Clostridium perfringens*, и стрептококковый токсический шок-подобный экзотоксин, вызванный штаммами стрептококка, продуцирующими экзотоксин А. Вышеназванные экзотоксины вызывают быстрый и обширный некроз тканей, особенно матки, после родов или аборта, а также могут вызвать тяжелый кардиоваскулярный коллапс. Патологическим ответом на этот каскад реакций является селективная вазодилатация с нарушением тока крови. Агрегация лейкоци-

тов и тромбоцитов приводит к закупорке капилляров. На самом деле, увеличение повреждения эндотелия ведет к повышению проницаемости капилляров и накоплению интерстициальной жидкости. В зависимости от степени повреждения и воспаления существует патофизиологический или клинический континуум. Сепсис имеет множество клинических проявлений, которые зависят, во-первых, от конкретного микроорганизма и, во-вторых, от его специфических эндо- и экзотоксинов [23]. При тяжелом сепсисе поражение легочного капиллярного эндотелия и альвеолярного эпителия приводит к наполнению альвеол жидкостью и отеку легких – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В то же время факторы развития ДВС могут быть выявлены с помощью лабораторных тестов. В целом, при сепсисе коррекция всех аспектов ДВС-синдрома не требуется, если у пациента нет кровотечения [25].

Когда-то было широко распространено мнение, что ДВС-синдром является базовой характеристикой преэклампсии [26]. Это убеждение подпитывалось результатами выявления тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза, а также массивным отложением фибриновых депозитов, которые обнаруживали при вскрытии женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией. Было известно, что у женщин, умерших от эклампсии, обнаруживали гепатоцеллюлярный некроз на разных стадиях. Вскоре после этого обнаружили, что уровни сывороточных аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) были непосредственно связаны с наличием гепатоцеллюлярного некроза. HELLP-синдром (внутрисосудистый гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения) впервые был описан в 1954 г. Клинические проявления HELLP-синдрома у беременных не различаются с преэклампсией, следовательно, данный синдром рассматривают как тяжелый вариант преэклампсии. По данным литературы, развитие преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома не связано с наличием клинически значимого ДВС-синдрома [18, 27]. Из этого следует, что лечение не требуется при легкой степени ДВС-синдрома, связанного с наличием преэклампсии, эклампсии или HELLP-синдрома. Единственным исключением являются пациентки, которым требуется переливание тромбоцитов из-за кровотечений во время кесарева сечения, вызванных тромбоцитопенией и тромбоцитопатией. К прочим исключениям можно отнести женщин, у которых есть сопутствующая отслойка плаценты, острый жировой гепатоз или коагулопатия разведения от крупного кровоизлияния.

ДВС-синдром, связанный с длительной задержкой умершего плода в матке, на сегодняшний день является казуистикой, так как гибель плода легко определить с помощью ультрасонографии, а также существуют высокоэффективные методы прерывания беременности. Считается, что патогенез развития ДВС

связан с медленным высвобождением тканевого фактора и тромбопластина из умершего плода и плаценты [28]. Также синдром встречается у пациенток с выкидышем спустя несколько недель беременности. А если плод рождается при наличии клинической коагулопатии, в случае, когда требуется кесарево сечение или есть значительные разрывы, может быть необходимо лечение коагулопатии.

Массивные акушерские кровотечения являются одними из самых серьезных и часто встречающихся патологических состояний, приводящих к развитию коагулопатии потребления. Кровотечения являются одними из основных причин материнской смертности [29]. К двум из наиболее распространенных причин акушерских кровотечений относят атонию матки и разрыв половых путей как при естественных родах, так и вызванных кесаревым сечением. ДВС может возникнуть на ранней стадии с массивных акушерских кровотечений в отсутствие других основных причин – «чистое» акушерское кровотечение является причиной ДВС в 25–35 % обсервационных наблюдений. В одном израильском исследовании у 1/3 из 87 пациенток с ДВС причиной коагулопатии стали атония матки и разрыв половых путей [30]. У этих пациенток кровопотеря является непрерывным процессом, а нарушение свертывания крови усугубляется, поскольку вначале проводится переливание эритроцитарной массы и кристаллоидов, в которых отсутствуют факторы свертывания.

ДВС-синдром является относительно частой проблемой, особенно у нездоровых новорожденных. Дети в неонатальном периоде более восприимчивы. ДВС всегда возникает вторично, с этим осложнением связан ряд перинатальных и неонатальных патологий: асфиксия, ацидоз, респираторный дистресс-синдром новорожденных, инфекционные заболевания, некро-

тический энтероколит, аспирация меконием, черепно-мозговая травма, гипотермия, гемангиома, гомозиготный дефицит протеинов С и S, тромбозы, злокачественные новообразования. Как и у детей более старшего возраста и взрослых, развитие ДВС коррелирует с повышенной смертностью. Хотя ДВС-синдром рассматривают как патологию гемостаза, фактически ДВС – это комплексный системный процесс, включающий активацию и дисрегуляцию как системы свертывания, так и воспалительных процессов. Клинически ДВС-синдром может проявляться в виде кровотечений и тромбозов, а микрососудистый тромбоз вносит вклад в развитие полиорганной недостаточности. Нарушение регуляции системы свертывания приводит к массивному неконтролируемому образованию тромбина с отложением фибрина и истощению факторов коагуляции и тромбоцитов. ДВС, особенно на ранних этапах, трудно диагностировать, и клинические признаки могут быть важной исходной точкой. Синдром гораздо чаще наблюдается у больных новорожденных, у которых имеется явный сепсис или другие осложнения, например, некротический энтероколит [31].

Не стоит забывать, что микроангиопатические заболевания, такие как типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром, синдром Мошковица, встречающиеся у беременных, также могут привести к возникновению ДВС-синдрома из-за поражения эндотелия и активации тромбоцитов [9]. И также наоборот, ДВС-синдром может привести к тромботической микроангиопатии, так как тромбин и плазмин, которые циркулируют в крови при ДВС-синдроме, могут, в свою очередь, инактивировать металлопротеиназу ADAMTS-13, что приводит к усиленной адгезии и агрегации тромбоцитов, индуцируя тромбообразование [12].

**Таблица 2.** Лабораторная характеристика ДВС-синдрома.

**Table 2.** Laboratory signs of DIC-syndrome.

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Результат Result
Количество тромбоцитов	Уменьшение (потребление)
Активированное частичное тромбопластиновое время	Удлинение
Протромбиновое время	Удлинение
Тромбиновое время	Удлинение (из-за гипофибриногенемии)
Фибриноген	Уменьшение (потребление)
Уровень факторов свертывания	Уменьшение (потребление)
Продукты деградации фибрина	Повышение
Д-димер	Повышение
Антитромбин III	Уменьшение (потребление)
Протеин С	Уменьшение (потребление)
Протеин S	Уменьшение (потребление)
Тромбомодулин	Разрушение нейтрофильной эластазой, действие провоспалительных цитокинов
Тканевой активатор плазминогена	Повышение (ранний ДВС), уменьшение (поздний ДВС)
Ингибитор активатора плазминогена-1	Снижение (ранний ДВС), повышение (поздний ДВС)

Таблица 3. Шкала ДВС-синдрома в акушерстве.

Table 3. Obstetrical DIC score.

Критерии Criteria	Оценка в баллах Scores
<b>1. Основные заболевания</b>	
<b>1.1. Отслойка плаценты</b>	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и кардиотокографии	4
<b>1.2. Анафилактикоидный синдром беременности</b>	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
<b>1.3. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение</b>	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение > 2000 мл (в течение 24 ч)	3
Кровотечение 1000–2000 мл (в течение 24 ч)	1
<b>1.4. Эклампсия</b>	
Приступ эклампсии	4
<b>1.5. Тяжелая инфекция</b>	
Лихорадка, которая сопровождается шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
<b>1.6. Другие заболевания</b>	
	1
<b>2. Клинические симптомы</b>	
<b>2.1. Острое почечное повреждение</b>	
Анурия (< 5 мл/ч)	4
Олигурия (5–20 мл/ч)	3
<b>2.2. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию околоплодными водами)</b>	
Искусственная или вспомогательная вентиляция легких	4
Только ингаляция кислорода	1
<b>2.3. Органная недостаточность</b>	
Сердце (хрипы или пенящаяся мокрота и т. д.)	4
Печень (желтуха и т. д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги и т. д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит и т. д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
<b>2.4. Геморрагический диатез</b>	
Макрогематурия и мелена, пурпура и т. д.	4
<b>2.5. Симптомы шока</b>	
Частота пульса > 100 в минуту	1
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или снижение на 40 % и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
<b>3. Результаты лабораторного исследования</b>	
Продукты деградации фибрина/фибриногена > 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов < 100×10 <sup>9</sup> /л	1
Фибриноген < 1,5 г/л	1
Протромбиновое время > 15 с (или > 50 % от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов < 4 мм/15 мин или < 15 мм/ч	1
Время кровотечения > 5 мин	1
<b>4. Другие компоненты гемостаза</b>	
Антитромбин < 18 мг/дл или снижение до 60 %; плазминоген, прекалликреин, другие факторы – снижение на 50 %	1
<b>Диагноз</b>	
<b>8–12 баллов</b>	<b>Подозреваемый ДВС</b>
<b>Равно 13 баллов и более</b>	<b>Определенный ДВС</b>

### Диагностика ДВС-синдрома / Diagnosis of DIC

При проведении лабораторной диагностики следует помнить, что для диагностики ДВС-синдрома не существует ни одного рутинного специфического лабораторного теста. В клинической практике диагностика основана на комбинации следующих показателей: количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), маркеры, связанные с продукцией фибрина и фибриногена [32]. Тромбоцитопения считается наиболее распространенным лабораторно-диагностическим маркером ДВС-синдрома. Однако гестационная тромбоцитопения и акушерские синдромы, такие как преэклампсия и HELLP-синдром, могут быть связаны с низким количеством тромбоцитов даже при отсутствии ДВС-синдрома [33]. ДВС-синдром стоит подозревать при удлинении ПТВ и АЧТВ. Следует помнить, что у беременных нормальные референсные значения для этих тестов значительно меньше, чем у небеременных. Важное соображение, которое следует учитывать при постановке диагноза «коагулопатия потребления» в акушерстве: связано ли это событие с непосредственным расходом прокоагулянтов в кровеносном русле, или с их потерей при кровотечении, или с комбинацией обоих факторов. Некоторые авторы считают, что преобладающее значение в лабораторной диагностике ДВС-синдрома имеет не выявление гипо- или гиперкоагуляционного сдвига и снижение фибриногена в крови, а обнаружение тромбоцитопении, высокого уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и Д-димера) и, что крайне важно, определение потребления естественных антикоагулянтов, степень снижения которых наряду с тромбоцитопенией и выраженностью клинических проявлений отражает тяжесть ДВС-синдрома [34]. Помимо стандартизированных лабораторных тестов, для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется применять тромбоэластометрию, которая обеспечивает постоянный мониторинг состояния системы гемостаза во время кровопотери [9].

В **таблице 2** представлены наиболее специфичные для ДВС-синдрома лабораторные изменения [9, 33].

Также в клинической практике широко используется балльная система диагностики ДВС-синдрома в акушерстве (шкала Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014), представленная в **таблице 3**.

### Стратегия терапии ДВС-синдрома / DIC therapeutic strategy

На сегодняшний день существует 2 важных принципа, которые необходимо учитывать при лечении ДВС-синдрома у беременных. Первый принцип заключается в выявлении и лечении основного расстройства, которое является ключевым фактором для достижения результата. Вторым принципом является то, что в большинстве случаев тяжелый ДВС-синдром, связанный с беременностью, сопровождается

массивными акушерскими кровотечениями. Как уже обсуждалось, генерализованная коагулопатия, как правило, проявляется кровотечением или гиперкоагуляцией: первое относится к области хирурга, а второе – к терапевту. Акушер-гинеколог обязан разбираться и в том, и в другом [35]. Таким образом, любой алгоритм лечения акушерского ДВС-синдрома должен учитывать одновременное и быстрое восполнение кровопотери в дополнение к лечению сопутствующего ДВС-синдрома и его причины возникновения. Важно отметить, что некоторые из вышеупомянутых причин ДВС-синдрома имеют специфическое лечение. В других случаях (например, преэклампсия, HELLP-синдром, отслойка плаценты, острый жировой гепатоз беременных) лечение заключается в экстренном родоразрешении.

Терапию препаратами крови следует назначать на основании клинической картины в сочетании с лабораторными данными. Однако большинство рекомендаций с точки зрения ведения основаны на опыте клиницистов и предметных исследованиях. Как правило, тромбоциты переливают пациентам с количеством тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , у которых возникает активное кровотечение. Переливание факторов свертывания или плазмы не является обоснованным, если отсутствует сопутствующее кровотечение. Однако при наличии активного кровотечения и при удлинении АЧТВ и ПТВ следует переливать свежезамороженную плазму (СЗП). На основании клинической картины и лабораторных результатов определяется необходимость в дополнительных дозах. Если переливание СЗП невозможно в силу больших объемов жидкости, то следует попробовать концентрат протромбинового комплекса. Концентраты могут лишь частично компенсировать нарушения, поскольку они содержат витамин К-зависимые факторы свертывания крови, тогда как дефицит при ДВС-синдроме носит гораздо более масштабный характер. Следует также иметь в виду, что следует использовать именно неактивированный концентрат, а не активированный, поскольку он может потенцировать ДВС [36]. Специфические нарушения в системе свертывания крови, такие как изолированный низкий уровень фибриногена, также требуют коррекции. Считается, что для поддержания гемостаза достаточно уровня фибриногена 1 г/л, но в случае пациентов с ДВС целесообразно устанавливать более высокий порог уровня фибриногена для переливания, поскольку фибриноген быстро истощается. Как правило, фибриноген переливают в виде криопреципитата, но из-за возможной вирусной контаминации все чаще используются пастеризованные концентраты фибриногена. Его эффективность и безопасность была доказана как при врожденных, так и при приобретенных дефицитах фибриногена [37]. Недавний анализ 30 взрослых пациентов, которые получали концентрат фибриногена при приобретенной гипофибриногемии, показал, что у 46 % кровотечение прекратилось без хирургического вмешательства или рентгенологического исследования.

Побочных эффектов, включая тромбозмболические события, не было, а стоимость концентрата была сопоставима с использованием криопреципитата [38].

Гепарин, в свою очередь, был использован в лечении ДВС-синдрома при антенатальной гибели плода. При этом следует отдавать предпочтение препаратам низкомолекулярного гепарина, а не препаратам нефракционированного гепарина (НФГ). Также есть данные о том, что применение гепарина улучшает лабораторные показатели [39]. Что касается концентратов антикоагулянтных факторов, то антитромбин использовался в качестве монотерапии в одном сообщении о пациентке с акушерским ДВС-синдромом и уровнем антитромбина менее 70 %. В рандомизированном контролируемом исследовании пациенткам с тяжелой преэклампсией назначали концентраты антитромбина или плацебо наряду с непрерывной инфузией НФГ [40]. Значительное улучшение наблюдали в группе, получавшей антитромбин, с точки зрения биофизического профиля баллов и параметров свертывания крови, а также отсутствовали нежелательные явления. Для подтверждения этих результатов необходимы дальше испытания. Показано, что активированный протеин С (АПС), который является физиологическим инактиватором факторов Va и VIIIa, эффективен у пациенток с ДВС-синдромом, вызванным сепсисом. В крупном многоцентровом исследовании рекомбинантный человеческий АПС в дозе 24 мг/кг/ч вводили внутривенно в течение 96 ч. По сравнению с плацебо с помощью этого лечения было достигнуто снижение относительного риска (19,4 %) и снижение абсолютного риска (6,1 %). Однако частота серьезных кровотечений была выше при лечении АПС [41]. Т. Kobayashi с соавт. использо-

вали АПС из плазмы (5000–10000 ЕД в течение 2 дней) в лечении 16 пациенток с умеренной и тяжелой отслойкой плаценты и добились значительного улучшения уровня фибриногена, продуктов деградации фибрина, ПТВ [42]. Однако требуются дальнейшие крупные исследования, прежде чем давать конкретные рекомендации по применению АПС в определенных подгруппах акушерского ДВС.

Рекомбинантный фактор VIIa был также использован, чтобы не допустить тяжелые акушерские кровотечения при неэффективности хирургического и консервативного гемостаза. Основная проблема, связанная с его использованием, заключалась в относительно высокой частоте тромбозов как артериальных, так и, в меньшей степени, венозных тромбозов [9].

### Заключение / Conclusion

Таким образом, приведенные литературные данные показывают, что многие вопросы диагностики и лечения ДВС-синдрома остаются обсуждаемыми, что подтверждает актуальность и значимость данной патологии в перинатальной медицине.

Интенсивное лечение ДВС-синдрома должно быть индивидуальным, дифференцированным и сопровождаться постоянным мониторингом системы гемостаза, что позволяет оценить эффективность и своевременно скорректировать лечение в случае необходимости.

Для снижения перинатальной смертности ключевым остается необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких беременных и новорожденных со стороны врачей – акушеров-гинекологов, гематологов, анестезиологов, неонатологов и трансфузиологов.

### Funding

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.

### Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.

### Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.

### Литература:

1. Зыятдинов К.Ш., Белопухов В.М., Якупов И.Ф. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при инфаркте миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(5):34–9.
2. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме в акушерстве: новое о старом. *Практическая медицина*. 2010;(4):25–37.
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel Dieu Paris*. 1865;3:695.
4. Ratnof O.D., Pritchard J.A., Colopy J.E. et al. Hemorrhagic states during pregnancy. *N Engl J Med*. 1955;253(3):97–102. DOI: 10.1056/NEJM195507212530305.
5. Lasch H.G., Heene D.L., Huth K., Sandritter W. Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy («Verbrauchskoagulopathie»). *Am J Cardiol*. 1967;20(3):381–91. DOI: 10.1016/0002-9149(67)90062-8.
6. McKay D.G. Disseminated intravascular coagulation: an intermediary mechanism of disease. *New York: Hoeber Medical Division of Harper and Row*, 1965. 392 p.
7. Lisman T., Luyendyk J.P. Platelets as modulators of liver disease. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):114–25. DOI: 10.1055/s-0037-1604091.
8. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326–31. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8.
9. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586–92. DOI: 10.1056/NEJM199908193410807.
10. Uszynski M., Zekanowska E., Uszyński W., Kuczyński J. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95(2):163–6. DOI: 10.1016/s0301-2115(00)00448-6.
11. Boer K., den Hollander I.A., Meijers J.C., Levi M. Tissue factor-dependent blood coagulation is enhanced following delivery

- irrespective of the mode of delivery. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2415–20. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02767.x.
12. Williams obstetrics. Eds. F. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom et al. 25th ed. *New York (NY): McGraw-Hill*, 2018. 1328 p.
  13. Kuczynski J., Uszyński W., Zekanowska E. et al. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the placenta and myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105(1):15–9. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00113-6.
  14. Pritchard J.A., Brekken A.L. Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;97(5):681–700. DOI: 10.1016/0002-9378(67)90454-1.
  15. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. Эмболия околоплодными водами или анафилактоидный синдром беременности. *Практическая медицина.* 2010;(43):13–9.
  16. Clark S.L. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):337–48. DOI: 10.1097/AOG.000000000000107.
  17. Nelson D.B., Yost N.P., Cunningham F.G. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):40–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000296.
  18. Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):956–66. DOI: 10.1097/01.AOG.0000258281.22296.de.
  19. Vigil-de Gracia P., Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(9):1143–6. DOI: 10.3109/14767058.2010.531325.
  20. Russell J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699–713. DOI: 10.1056/NEJMra043632.
  21. Moellering R.C., Abbott G.F., Ferraro M.J. Case records of the Massachusetts General Hospital Case 2-2011. A 30-year-old woman with shock after treatment for a furuncle. *N Engl J Med.* 2011;364(3):266–75. DOI: 10.1056/NEJMcpc1003886.
  22. Mabie W.C., Barton J.R., Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90(4 Pt 1):553–61. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00352-9.
  23. Barton J.R., Sibai B.M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):689–706. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318263a52d.
  24. Sheffield J.S., Cunningham F.G. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1085–92. DOI: 10.1097/01.AOG.0000185257.52328.a2.
  25. Wenzel R.P., Edmond M.B. Septic shock-evaluating another failed treatment. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2122–4. DOI: 10.1056/NEJMe1203412.
  26. Hypertensive disorders in pregnancy. Ed. L.C. Chesley. *New York (NY): Appleton-Century-Crofts*, 1978. 628 p.
  27. Pritchard J.A., Cunningham F.G., Mason R.A. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(8):855–64. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)33390-7.
  28. Jimenez J.M., Pritchard J.A. Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting fetal death. *Obstet Gynecol.* 1968;32(4):449–59.
  29. Kramer M.S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5):449.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.007.
  30. Erez O., Novack L., Beer-Weisel R. et al. DIC score in pregnant women – a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One.* 2014;9(4):e93240. DOI: 10.1371/journal.pone.0093240.
  31. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F359–64. DOI: 10.1136/fn.88.5.F359.
  32. 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 Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–93. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
  33. Levi M., Meijers J.C. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev.* 2011;25(1):33–7. DOI: 10.1016/j.blre.2010.09.002.
  34. Момот А.П., Мамаев А.Н. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2008;1(1):63–71.
  35. Hunt B.J. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med.* 2014;370(9):847–59. DOI: 10.1056/NEJMra1208626.
  36. Josic D., Hoffer L., Buchacher A. et al. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res.* 2000;100(5):433–41. DOI: 10.1016/S0049-3848(00)00339-X.
  37. Kreuz W., Meili E., Peter-Salonen K. et al. Efficacy and tolerability of a pasteurized human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(2):247–53. DOI: 10.1016/j.transci.2004.08.003.
  38. Weinkove R., Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogaemic states. *Transfus Med.* 2008;18(3):151–7. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2008.00854.x.
  39. Corrigan J.J., Jordan C.M. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1970;283(15):778–82. DOI: 10.1056/NEJM197010082831502.
  40. Kobayashi T., Teraro T., Ikenoue T. et al. B151017 Study Group. Treatment of severe preeclampsia with antithrombin concentrate: results of a prospective feasibility study. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(6):645–52. DOI: 10.1055/s-2004-815632.
  41. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699–709. DOI: 10.1056/NEJM200103083441001.
  42. Edwards H.M. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage. *Dan Med J.* 2018;65(3). pii: B5444.

## References:

1. Zyyatdinov K.Sh., Belopukhov V.M., Yakupov I.F. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome in myocardial infarction. [Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при инфаркте миокарда]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2014;7(5):34–9. (In Russ.).
2. Makatsariya A.D., Panfilova O.Yu. On the issue of DIC-syndrome in obstetrics: new on the old one. [K voprosu o DVS-sindrome v akusherstve: novoe o starom]. *Prakticheskaya medicina.* 2010;(4):25–37. (In Russ.).
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel Dieu Paris.* 1865;3:695.
4. Ratnoff O.D., Pritchard J.A., Colopy J.E. et al. Hemorrhagic states during pregnancy. *N Engl J Med.* 1955;253(3):97–102. DOI: 10.1056/NEJM195507212530305.
5. Lasch H.G., Heene D.L., Huth K., Sandritter W. Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy («Verbrauchskoagulopathie»). *Am J Cardiol.* 1967;20(3):381–91. DOI: 10.1016/0002-9149(67)90062-8.
6. McKay D.G. Disseminated intravascular coagulation: an intermediary mechanism of disease. *New York: Hoeber Medical Division of Harper and Row*, 1965. 392 p.
7. Lisman T., Luyendyk J.P. Platelets as modulators of liver disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(2):114–25. DOI: 10.1055/s-0037-1604091.
8. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326–31. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8.
9. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586–92. DOI: 10.1056/NEJM199908193410807.
10. Uszynski M., Zekanowska E., Uszyński W., Kuczynski J. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(2):163–6. DOI: 10.1016/s0301-2115(00)00448-6.
11. Boer K., den Hollander I.A., Meijers J.C., Levi M. Tissue factor-dependent blood coagulation is enhanced following delivery irrespective of the mode of delivery. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2415–20. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02767.x.

12. Williams obstetrics. Eds. F. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom et al. 25<sup>th</sup> ed. *New York (NY): McGraw-Hill*, 2018. 1328 p.
13. Kuczynski J., Uszyński W., Zekanowska E. et al. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the placenta and myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105(1):15–9. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00113-6.
14. Pritchard J.A., Brekken A.L. Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97(5):681–700. DOI: 10.1016/0002-9378(67)90454-1.
15. Makatsariya A.D., Panfilova O.Yu. Amniotic fluid embolism or anaphylactoid syndrome of pregnancy. [Emboliya okoloplodnymi vodami ili anafilaktoidnyj sindrom beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2010;(43):13–9. (In Russ.).
16. Clark S.L. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):337–48. DOI: 10.1097/AOG.000000000000107.
17. Nelson D.B., Yost N.P., Cunningham F.G. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):40–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000296.
18. Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):956–66. DOI: 10.1097/01.AOG.0000258281.22296.de.
19. Vigil-de Gracia P., Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(9):1143–6. DOI: 10.3109/14767058.2010.531325.
20. Russell J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1699–713. DOI: 10.1056/NEJMra043632.
21. Moellering R.C., Abbott G.F., Ferraro M.J. Case records of the Massachusetts General Hospital Case 2-2011. A 30-year-old woman with shock after treatment for a furuncle. *N Engl J Med*. 2011;364(3):266–75. DOI: 10.1056/NEJMcpc1003886.
22. Mabie W.C., Barton J.R., Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;90(4 Pt 1):553–61. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00352-9.
23. Barton J.R., Sibai B.M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):689–706. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318263a52d.
24. Sheffield J.S., Cunningham F.G. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):1085–92. DOI: 10.1097/01.AOG.0000185257.52328.a2.
25. Wenzel R.P., Edmond M.B. Septic shock-evaluating another failed treatment. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2122–4. DOI: 10.1056/NEJMe1203412.
26. Hypertensive disorders in pregnancy. Ed. L.C. Chesley. *New York (NY): Appleton-Century-Crofts*, 1978. 628 p.
27. Pritchard J.A., Cunningham F.G., Mason R.A. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;124(8):855–64. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)33390-7.
28. Jimenez J.M., Pritchard J.A. Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting fetal death. *Obstet Gynecol*. 1968;32(4):449–59.
29. Kramer M.S., Berg C., Abenheim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):449.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.007.
30. Erez O., Novack L., Beer-Weisel R. et al. DIC score in pregnant women – a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One*. 2014;9(4):e93240. DOI: 10.1371/journal.pone.0093240.
31. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(5):F359–64. DOI: 10.1136/fn.88.5.F359.
32. 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 Haematology. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24–93. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
33. Levi M., Meijers J.C. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*. 2011;25(1):33–7. DOI: 10.1016/j.blre.2010.09.002.
34. Momot A.P., Mamaev A.N. Current aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of DIC. [Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i terapii DVS-sindroma]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2008;1(1):63–71. (In Russ.).
35. Hunt B.J. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014;370(9):847–59. DOI: 10.1056/NEJMra1208626.
36. Josic D., Hoffer L., Buchacher A. et al. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res*. 2000;100(5):433–41. DOI: 10.1016/S0049-3848(00)00339-X.
37. Kreuz W., Meili E., Peter-Salonen K. et al. Efficacy and tolerability of a pasteurized human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2005;32(2):247–53. DOI: 10.1016/j.transci.2004.08.003.
38. Weinkove R., Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfus Med*. 2008;18(3):151–7. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2008.00854.x.
39. Corrigan J.J., Jordan C.M. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1970;283(15):778–82. DOI: 10.1056/NEJM197010082831502.
40. Kobayashi T., Teraro T., Ikenoue T. et al. B151017 Study Group. Treatment of severe preeclampsia with antithrombin concentrate: results of a prospective feasibility study. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(6):645–52. DOI: 10.1055/s-2004-815632.
41. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699–709. DOI: 10.1056/NEJM200103083441001.
42. Edwards H.M. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage. *Dan Med J*. 2018;65(3). pii: B5444.

#### Сведения об авторах:

**Мингалимов Марат Альбертович** – студент 6-го курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: ya.mingalimov2017@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>.

**Григорьева Кристина Николаевна** – студент 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

**Третьякова Мария Владимировна** – к.м.н., акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия.

**Элалами Исмаил** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

**Султангаджиева Хадиджат Гасановна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

**Бицадзе Виктория Омаровна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

**Хизроева Джамиля Хизриевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

**Макацария Александр Давидович** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

#### About the authors:

**Marat A. Mingalimov** – 6<sup>th</sup> year Student, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: [ya.mingalimov2017@yandex.ru](mailto:ya.mingalimov2017@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>.

**Kristina N. Grigoreva** – 6<sup>th</sup> year Student, Faculty of Pediatrics, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

**Maria V. Tretyakova** – PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia.

**Ismail Elalamy** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

**Khadizhat G. Sultangadzhieva** – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

**Victoria O. Bitsadze** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

**Jamilya Kh. Khizroeva** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

**Alexander D. Makatsariya** – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.