

ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

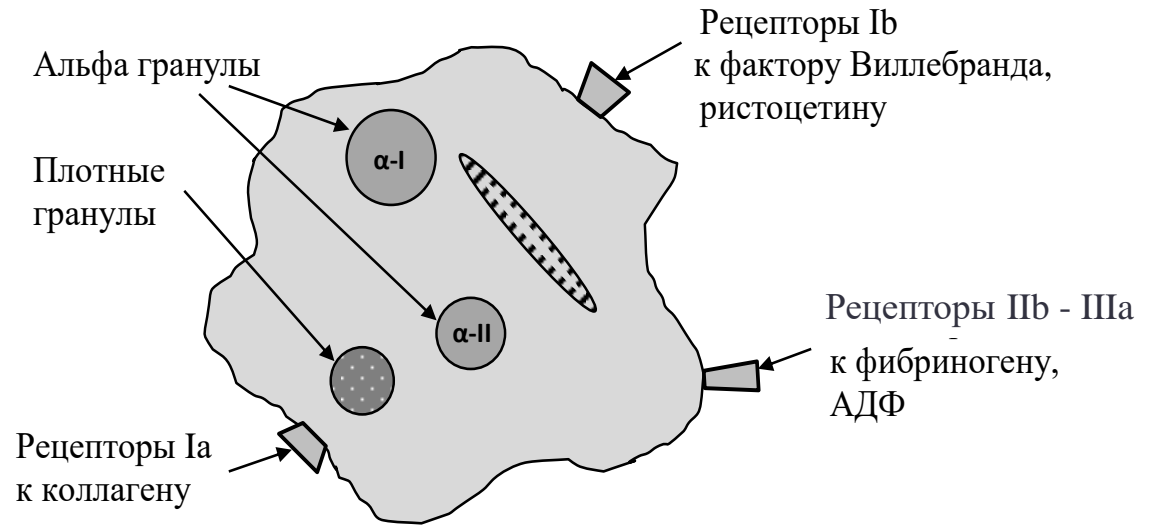
Стуклов Николай Игоревич

Москва, 2019

Система свертывания

1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз;
2. Плазменный гемостаз:
 - внутренний путь свертывания (VIII, IX, XI, XII);
 - внешний путь свертывания (II, V, VII, X);
 - фибриноген;
3. Противосвертывающая система (протеин C, S, антитромбин III);
4. Система фибринолиза (плазмин)

Тромбоцит



Адгезия тромбоцитов

При низкой скорости кровотока: контакт с коллагеном поврежденной стенки (через рецепторы Ia)

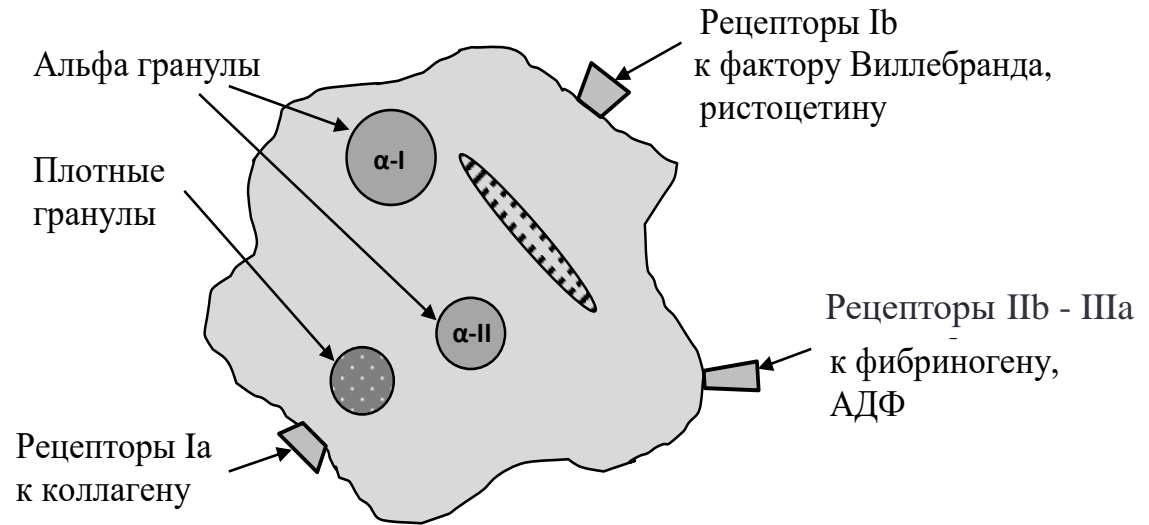
При высокой скорости кровотока: через молекулы адгезии (фактор Виллебранда, фибронектин - через рецепторы Ib)

Агрегация тромбоцитов

Обратимая (через рецепторы IIb - IIIa)

Необратимая (обеспечивается тромбоспондином, который вырабатывается моноцитами-макрофагами, тромбоцитами)

Тромбоцит



Плотные гранулы:

АДФ, АТФ, серотонин, норадреналин и адреналин, кальций.

Альфа-гранулы I типа:

Антигепариновый фактор, фактор роста тромбоцитов (стимулирующий репарацию сосудов), тромбоспондин (образует комплекс с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов, необходимый для формирования тромбоцитарных агрегатов).

Альфа-гранулы II типа содержат лизосомальные ферменты, ограничивающие рост тромба.

Тромбоцит

Функции тромбоцита:

1. Трофическая
2. Иммунная
3. Вазоконстрикция
4. Формирование первичного тромба – адгезия
5. Активация коагуляционного гемостаза
6. Локализация коагуляционного гемостаза в месте повреждения сосуда (стабилизация теназного комплекса на поверхности тромбоцита – VIIIa+FVW+IXa)
7. Формирование вторичного тромба – агрегация
8. Лизис сгустка

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений

- Петехиальный (васкулитно-пурпурный тип кровоточивости) при нормальных тромбоцитах
- Псевдотромбоцитопения
- Тромбоцитопатия
- Истинная тромбоцитопения
- Состояния сочетанной тромбоцитопении (-патии) и коагулопатии

Петехиальный (васкулитно-пурпурный тип кровоточивости) при нормальных тромбоцитах

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха) - асептическое воспаление стенок микрососудов со множественным микротромбообразованием, поражающим сосуды кожи и внутренних органов (чаще всего почек и кишечника).



Диагностика: васкулитно-пурпурный тип кровоточивости, нормокоагуляция, нормальное количество тромбоцитов, ЦИК↑

Лечение: антиагреганты, антикоагулянты, плазмаферез, цитостатики

Псевдотромбоцитопении

- ЭДТА-опосредованная тромбоцитопения (in vitro)
- При аутоиммунных заболеваниях (СКВ, АФС) (in vivo, in vitro)

Тромбоцитопатии

Диагноз тромбоцитопатии ставится на основании:

1. петехиально-пятнистого типа кровоточивости,
2. при нормальных показателях ПТВ, АЧТВ, ТВ, фибриногена,
3. нормальном или незначительно сниженном количестве тромбоцитов ($> 20 \times 10^3/\text{мкл}$)
4. нарушении агрегации тромбоцитов.

Заболевание	Реакция с активаторами агрегации		
	АДФ	Коллаген	Ристоцетин
Дефект рецептора (Ia) к коллагену	N	-/↓	N
Дефект рецептора (Ib) к фактору Виллебранда (синдром Бернара-Сулье)	N	N	-/↓
Дефект рецептора (IIb-IIIa) к фибриногену (тромбастения Гланцманна)	-	-	N
Дефект пула хранения (дефицит вещества гранул). Определяется по отсутствию только второй волны агрегации	-/↓	-/↓	N

Истинная тромбоцитопения

Степени риска кровотечений

Степени тромбоцитопении по онкологическим критериям*	
grade 1	(150–75) тыс./мкл
grade 2	(75–50) тыс./мкл
grade 3	(50–25) тыс./мкл
grade 4	<25 тыс./мкл

* - National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE)

** - Gaydos L.A. et al. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. New Eng J Med. 1962; 266. 905-909

*** - Sekhon and Roy. Thrombocytopenia in Adults: A Practical Approach to Evaluation and Management. South Med J. 2006. V. 99, 5, 491-498.

**** - Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза / Синьков С.В., Заболотских И.Б., 2-ое изд. перераб. и доп. – М: Практическая медицина, 2017. – 336 с.

Показания для переливания донорских тромбоцитов:

- крайне тяжелая степень тромбоцитопении (менее $10 \times 10^3/\text{мкл}$);
- тяжелая степень тромбоцитопении (менее $20 \times 10^3/\text{мкл}$) при наличии тяжелого геморрагического синдрома (кожного геморрагического синдрома верхней половины туловища и/или слизистых оболочек) и/или любых кровотечений;
- средняя степень тромбоцитопении ($20-50 \times 10^3/\text{мкл}$) при необходимости проведения инвазивных манипуляций (установка центрального венозного катетера, эндоскопические методы исследования, хирургическое лечение) или родов (при тромбоцитопении средней тяжести естественные роды противопоказаны);
- тромбоцитопения любой степени тяжести при наличии тяжелого геморрагического синдрома, не купируемого другими способами.

Истинная тромбоцитопения



Иммунная

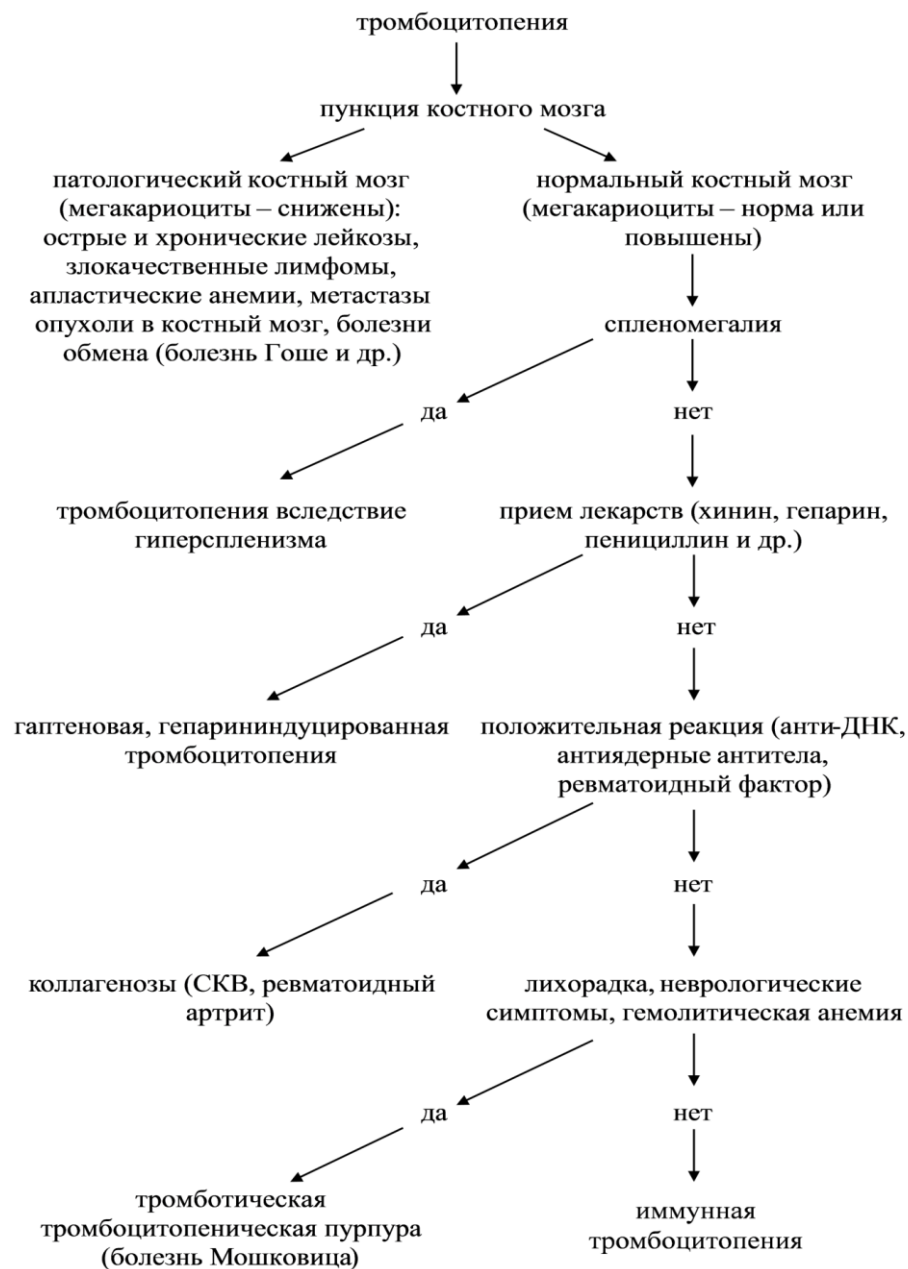
- Первичная (ИТП)
- Вторичная (СКВ, АФС, ЗНО)



Не иммунная

- Тромбоцитопения при нарушении продукции тромбоцитов
- Тромбоцитопения вследствие гиперспленизма
- Гаптенная тромбоцитопения
- Гепарин индуцированная тромбоцитопения
- Симптоматическая (вторичная) тромбоцитопения
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица)

Дифференциальная диагностика тромбоцитопений



Гепарин индуцированная тромбоцитопения

- 1 тип (неиммунная):

тромбоциты < 100 тыс. через 1-3 дня → отмена гепарина.

- 2 тип (иммунная):

тромбоциты < 100 тыс. через 4 и более дня в сочетании с тромбозами → отмена гепарина + пентасахадиды (Фондапаринукс, Идрапаринукс и Идрабиотапаринукс), аналоги гирудина (прямые ингибиторы тромбина: Лепирудин, Гируген), гепариноиды (Сулодексид).

АФС – антифосфолипидный синдром

АФС – симптомокомплекс, объединяющий клинические признаки и лабораторные данные: наличие дважды подтвержденного носительства антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и неврологическими расстройствами.

Диагностика:

- Дважды повышение волчаночного антикоагулянта (увеличение АЧТВ), антикардиолипидных антител и антител β -2-гликопротеину через 3 месяца
- Клиническая картина: тромбоз, тромбоцитопения, АГ, ОНМК, ИМ, ХБП, акушерская патология.

Лечение:

- Варфарин, варфарин + антиагреганты, преднизолон (только при наличии системного воспаления), при беременности НМГ + антиагреганты.
- Профилактика при носительстве АФС антител: антиагреганты.
- Профилактика при наличии других факторов риска тромбозов: варфарин.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Болезнь Мошковица, ТТП — тромбоцитопения с характерным геморрагическим синдромом в связи с резким повышением агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных тромбов, состоящих из тромбоцитов и vWF, в мелких сосудах большинства органов.

Выделяют наследственную и приобретенную формы ТТП.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Клиника

Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья, часто после гриппоподобного синдрома. Выделяют характерную пентаду признаков:

- 1) тромбоцитопения (100 %) с классическим тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом;
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия (100 %): ретикулоцитоз, шистоцитоз, непрямая гипербилирубинемия, повышение активности ЛДГ, снижение гаптоглобина сыворотки, отрицательная проба Кумбса;
- 3) неврологические нарушения (60–90 %): нарушение сознания, головная боль, судороги, психические нарушения, очаговая симптоматика;
- 4) поражение почек (40–95 %): микрогематурия, протеинурия, повышение креатинина, цилиндрурия;
- 5) лихорадка (25–60 %).

Диагностика:

Снижение уровня активности ADAMTS-13 ≤ 5 %.

Лечение

- 1) плазмаферез в объеме 40–60 мл/кг в сутки (2–4 л);
- 2) плазмообмен 25–30 мл/кг в сутки; г
- 3) глюкокортикоиды (преднизолон 1–2 мг/кг в течение 3 нед. с постепенной отменой или пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г в/в в течение 3 дней);
- 4) антиагреганты, если количество тромбоцитов больше 50 000/мкл.

ИТП – диагноз исключения

В 2008г. по решению Международного консенсуса по диагностике и лечению ИТП или болезнь Верльгофа предложено называть **первичной иммунной тромбоцитопенией**.

Патогенез:

- 1) нарушения в иммунной системе пациента → образование иммунных комплексов тромбоцит/МКЦ+аутоантитело.
- 2) неадекватный тромбоцитопоэз в костном мозге.

Показания к терапии:

- А) геморрагический синдром;
- Б) тромбоцитопения $< 10-20,0 \times 10^9$ /л.

Степени кровоточивости по характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ): :

- 0 – отсутствие кровоточивости;
- 1 – единичные петехии и единичные экхимозы;
- 2 – умеренная кровоточивость (диффузные петехии + >2 экхимозов в 1 регионе (туловище, голова и шея, верхние или нижние конечности));
- 3 – выраженная кровоточивость (кровоточивость слизистых оболочек и другие виды);
- 4 – изнуряющая кровопотеря.

Кожные проявления – петехиальная кровоточивость
(1-ая степень, нижняя половина тела – легкая форма
ИТП)

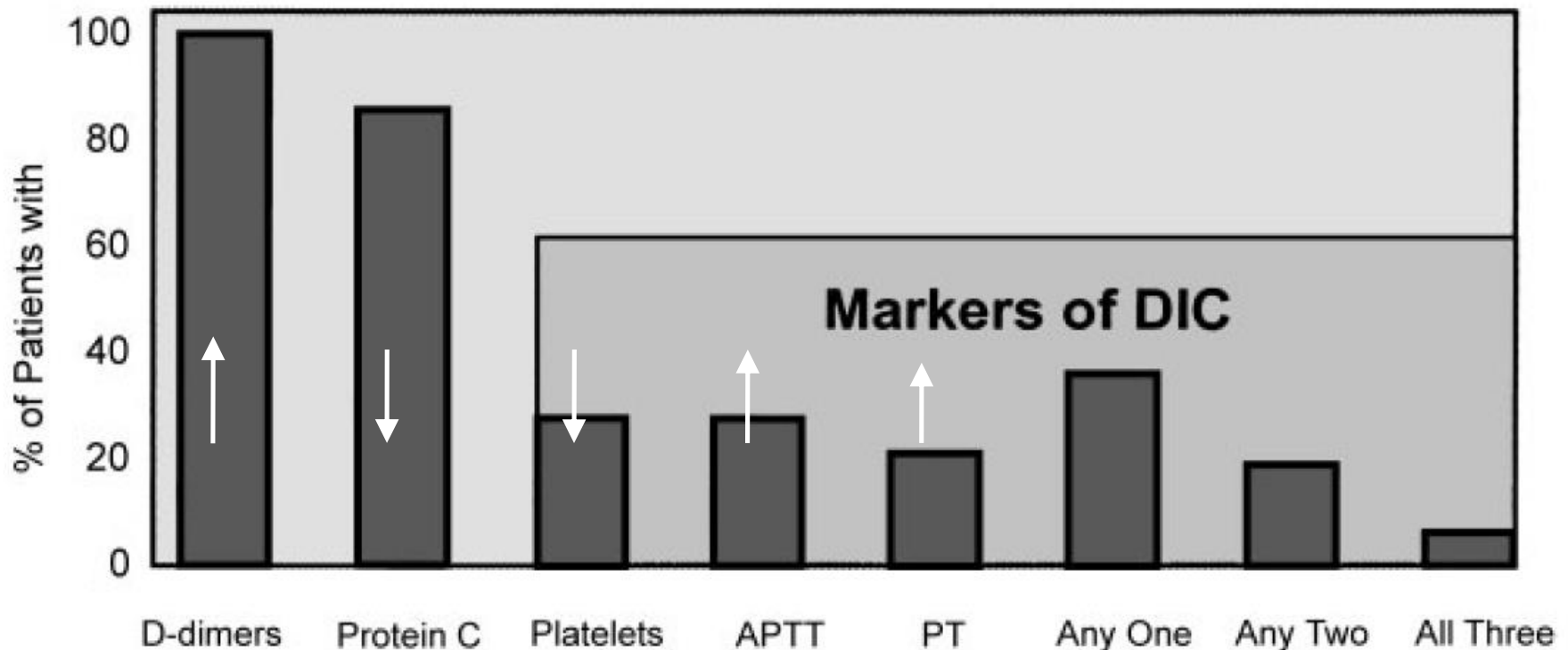


Кожные проявления – петехиальная кровоточивость
(1-2-ая степень, верхняя половина тела - тяжелая
форма ИТП)



Приобретенная тромбоцитопения (-патии) и коагулопатия.

Изменения коагулограммы при ДВС, связанным с сепсисом



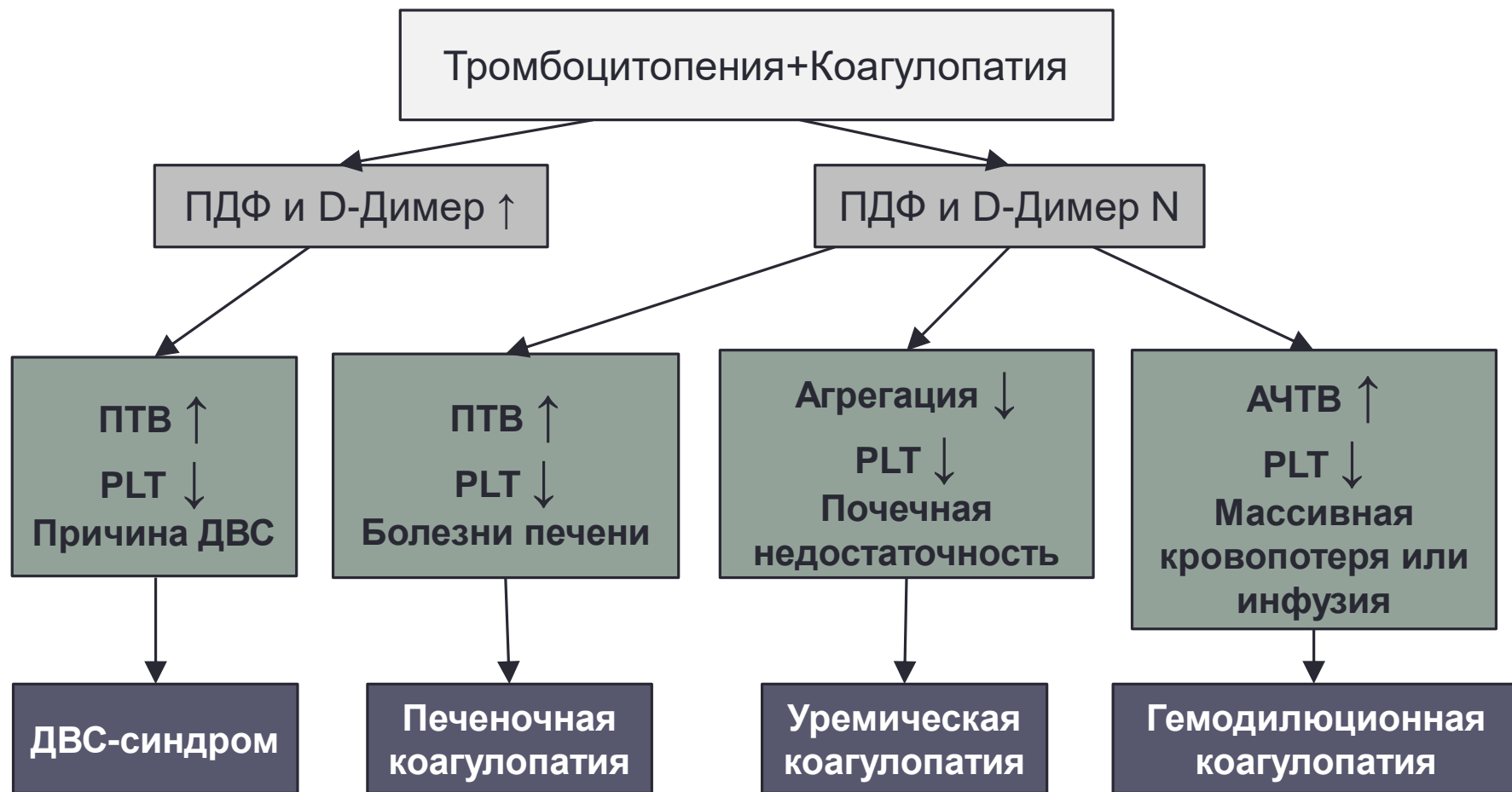
Частота встречаемости клинических и лабораторных признаков ДВС-синдрома (акад. Воробьев А.И.)



Лечение острого ДВС-синдрома

- трансфузионная терапия – свежезамороженная плазма (СЗП) не менее 10–20 мл/кг ежедневно под контролем коагулограммы, количества тромбоцитов (при наличии геморрагического синдрома);
- гепарин 300–1000 ЕД/кг/сутки, постоянная инфузия под контролем АЧТВ (таблица 1, см. приложение 1);
- трансфузия тромбоконцентрата при тромбоцитах ниже 20 тыс./мкл или резистентном к СЗП геморрагическом синдроме при любом уровне тромбоцитопении;
- устранение причины ДВС.

Дифференциальная диагностика приобретенной тромбоцитопений (-патии) и коагулопатии



Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости



Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости



Тромбоцитопения при ДВС у гематологических больных

- Адгезия к поврежденному эндотелию*;
- Фагоцитоз в органах РЭС;
- Гемофагоцитарный синдром в костном мозге (64%)**;
- Антитромбоцитарные антитела***;

+ депрессия кроветворения при гемобластозах с поражением костного мозга (ОЛ, МДС, ХЛЛ, ММ, АА)

+ цитотоксическая а/гипоплазия костного мозга на фоне ПХТ

* – Shibasaki M. et al. Complement-dependent accumulation and degradation in the lung and liver induced by injection of lipopolysaccharides. Infect immun. 1999; 67. 5186-5191;

** – Stefan F. et al. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. Clin infect dis. 1997; 25. 1159-1164;

*** – Stefan F. et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. Am j med. 2000; 108. 554-560

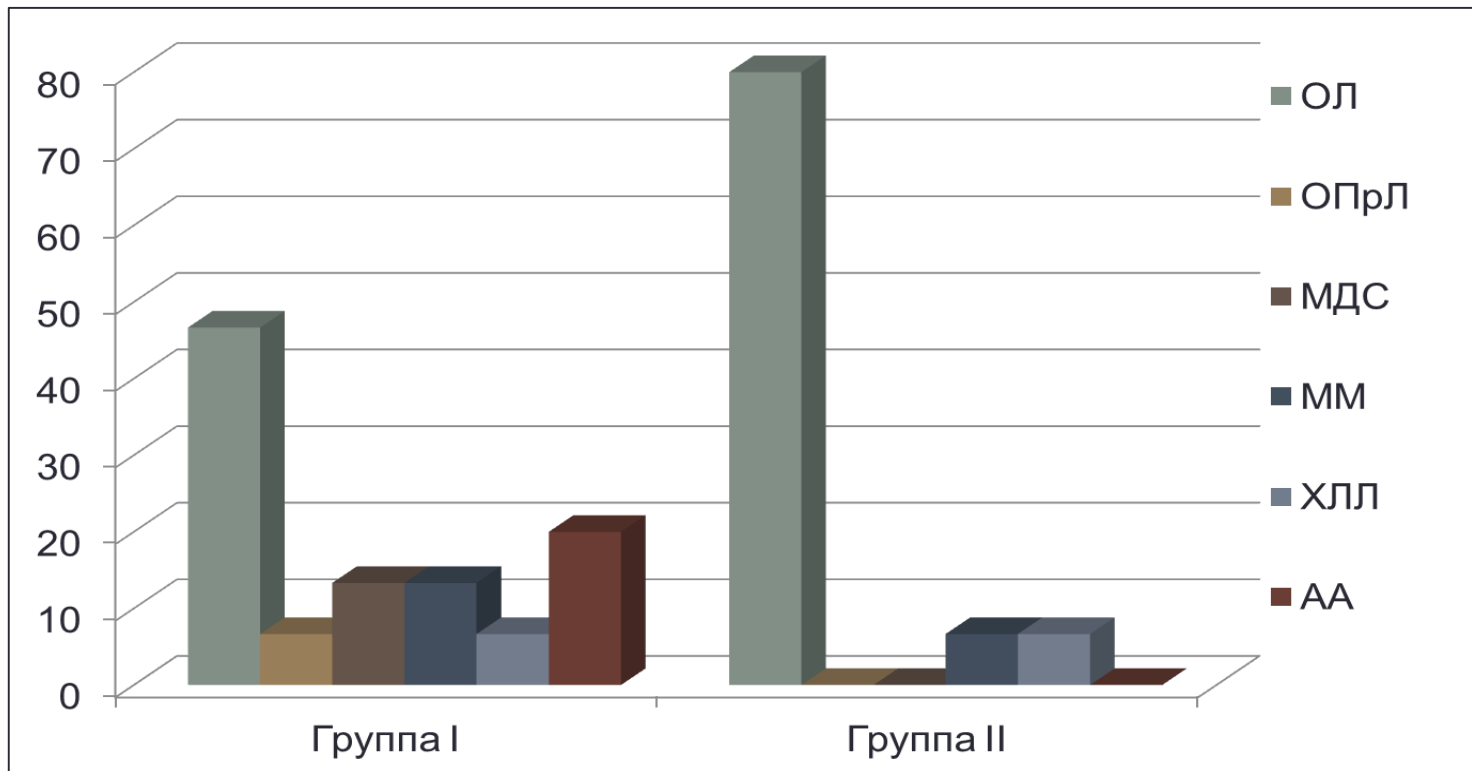
Причины летальности в гематологическом стационаре



Геморрагические осложнения

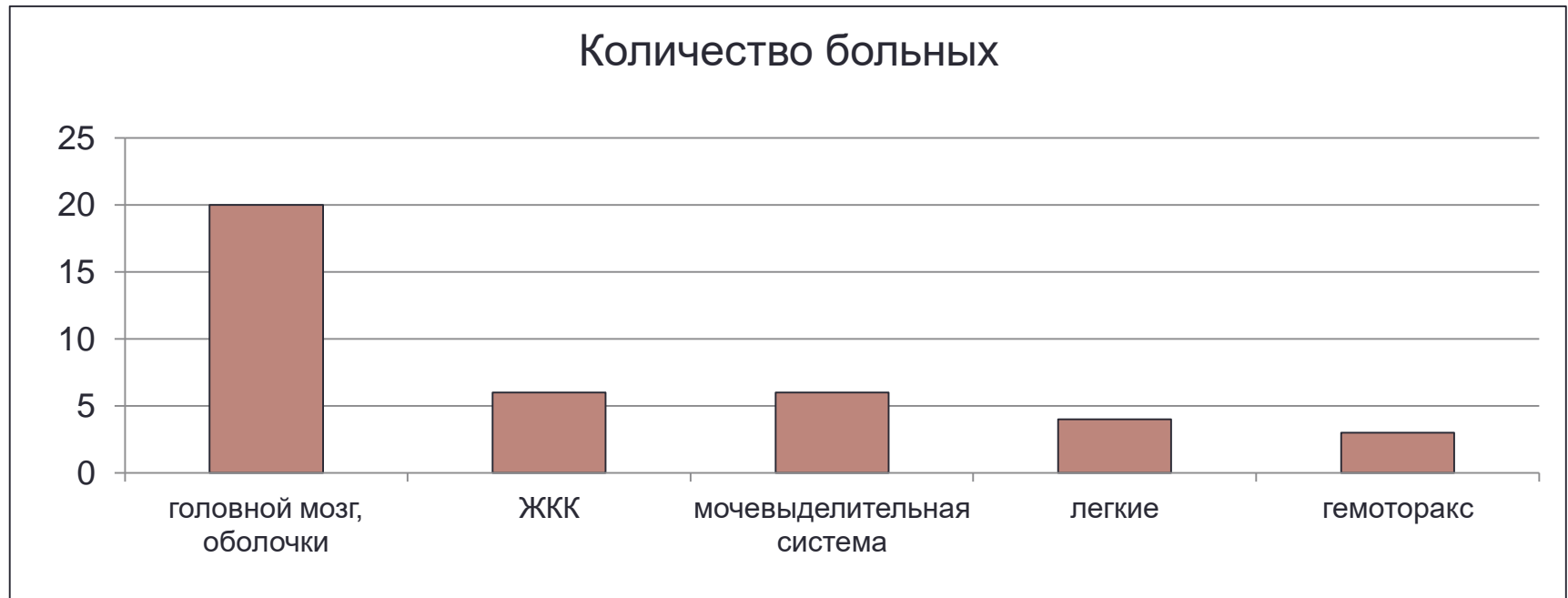
- у 28 пациентов – кровотечения, которые определены как непосредственная причина смерти (**группа I**) (31,5% обследованных и 67% всех вариантов геморрагического синдрома);
- у 14 – геморрагические проявления в качестве не смертельных осложнений (**группа II**).

Структура заболеваемости групп I и II (%)



Таким образом одним из лидирующих факторов геморрагических осложнений является депрессия кроветворения в связи с поражением костного мозга

Геморрагические осложнения (группа I)



Таким образом, наиболее тяжелым проявлением геморрагического синдрома следует считать его локализацию в центральной нервной системе (ЦНС), которая составляет 71% летальности, затем кровотечения и кровоизлияния в органы дыхательной системы (25%), в органы ЖКТ и мочевыделительной системы (по 21,5%).

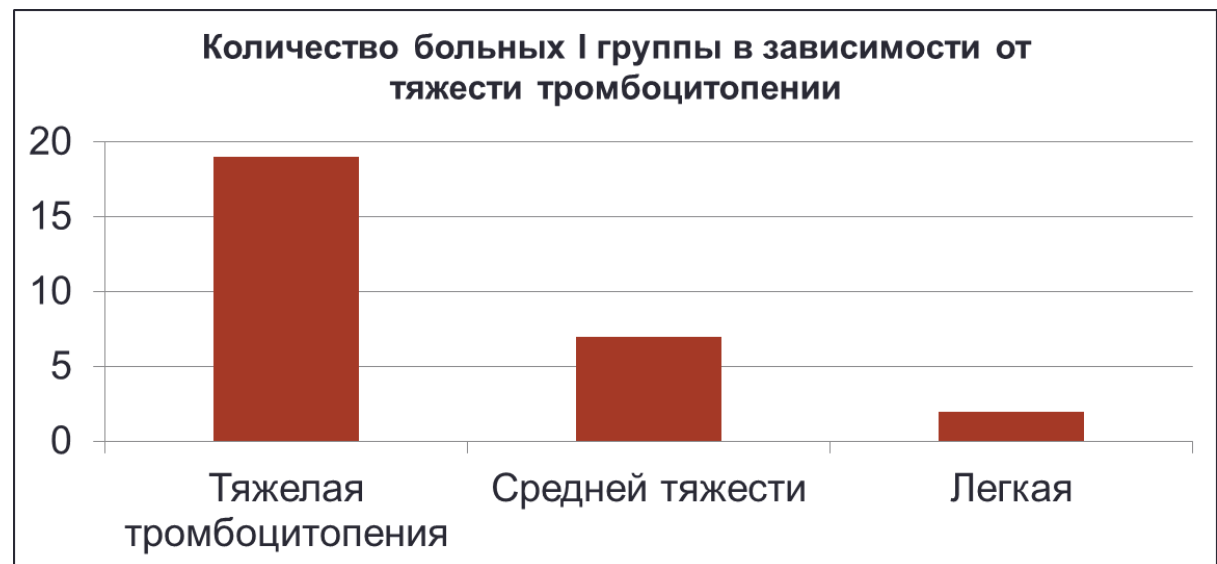
Внешние проявления геморрагического синдрома (группа I)

- кровоизлияния в кожу петехиального типа – у 12 больных;
- кровоизлияния в кожу гематомного типа – 15;
- в слизистую ротовой полости – 7;
- рвота кровью, кофейной гущей и мелена – 6;
- кровоизлияния в конъюнктиву и сетчатку глаз – 5;
- макрогематурия – 4;
- кровотечения из половых путей – 3

Причем только у **одного больного** с летальным геморрагическим синдромом внешние **проявления ограничивались петехиями на коже**.

Характеристики гемограммы и коагулограммы при геморрагических осложнениях (группа I)

- Среднее количество тромбоцитов в периферической крови, определенное перед смертью в группе больных, умерших от кровотечения, составило 16 ± 16 тыс./мкл:



- АЧТВ – 36 ± 20 сек.;
- МНО – $1,9 \pm 0,75$;
- фибриноген – $3,2 \pm 1,4$ г/л

Трансфузиологическая помощь больным с летальным геморрагическим синдромом (группа I)

- Переливания тромбоцитарной массы проводились у 21 больного (**75%**), среднее количество доз составило $9,6 \pm 3$ дозы;
- Донорские (аферезные) тромбоциты использовались только у 14 из 19 больных (74%) с тяжелой тромбоцитопенией и у 7 из 7 (**100%**) с тромбоцитопенией средней тяжести.
- СЗП вводилась 16 больным (57%), средний объем составил 366 ± 147 мл

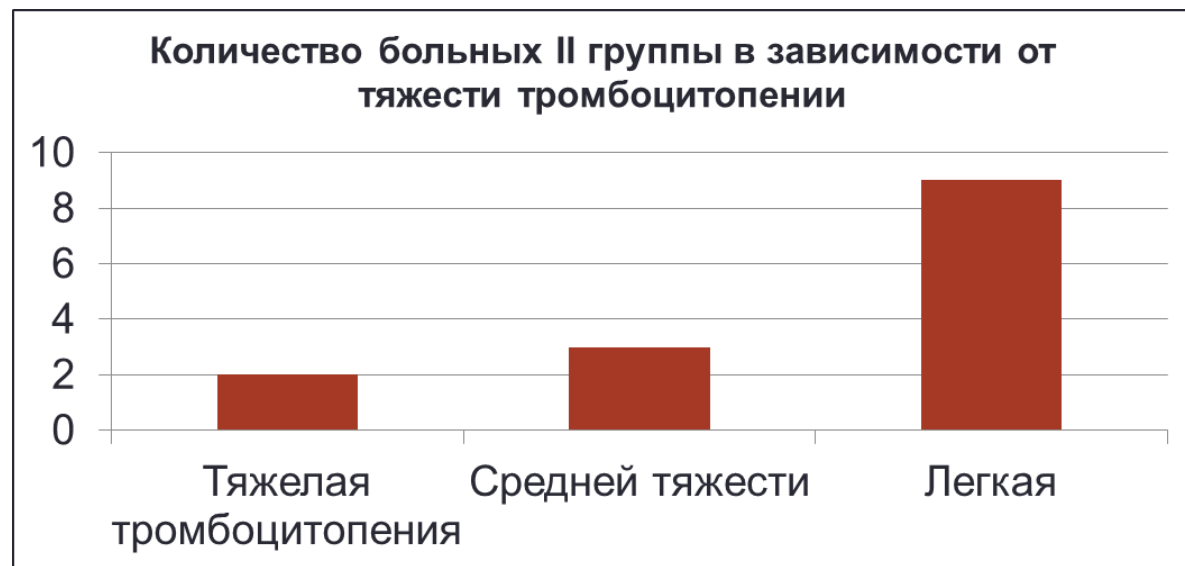
Геморрагические осложнения (группа II)

- кровоизлияния в кожу петехиального типа определялись у 10 больных;
- в кожу гематомного типа – 7;
- в слизистую ротовой полости – 2;

То есть в основном имел место **изолированный петехиальный геморрагический синдром.**

Характеристики гемограммы и коагулограммы при геморрагических осложнениях (группа II)

- количество тромбоцитов в среднем составило 43 ± 45 тыс./мкл (более, чем в два раза выше, чем в группе I);



- В коагулограмме:
 - АЧТВ – 53 ± 38 сек.;
 - МНО – $1,4 \pm 0,6$;
 - фибриноген – $4,9 \pm 0,9$ г/л (разница с группой I не достоверна).

Руководящие принципы по переливанию тромбоцитов (British Committee for standards of Haematology, 2017): (уровень доказательности 1 A)

1. Активное кровотечение и количество тромбоцитов < 50000 /мкл или доказанная дисфункция тромбоцитов
2. Отсутствие признаков активного кровотечения, но наличие:
 - Наличие миелосупрессии (химиотерапия, поражение костного мозга) и тромбоциты менее 10000 /мкл
 - Наличие миелосупрессии и тромбоциты менее 20000 /мкл при лихорадке или кровоточивости
 - Необходимость инвазивной манипуляции при тромбоцитах менее 50000 /мкл
 - Необходимость большой операции или манипуляций на при тромбоцитах менее 100000 /мкл
 - Необходимость инвазивной манипуляции при тромбоцитопатиях, когда другие профилактические средства не будут эффективны

Противопоказания для переливания донорских тромбоцитов:

- Иммунная тромбоцитопения (первичная и вторичная)
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Гепарин индуцированная тромбоцитопения
- Недоказанная тромбоцитопения: схожие формы геморрагического синдрома и ложные тромбоцитопении.

Особенности трансфузиологических подходов к коррекции тромбоцитопении в гематологии

- Для лечения гематологических тромбоцитопений могут быть использованы следующие трансфузиологические опции: трансфузии тромбоцитов, СЗП, плазмообмен и их сочетание.
- Обязательно учитывать противопоказания к трансфузии донорских тромбоцитов
- Ориентироваться на длительность лечения (исключить использование тромбоцитарной массы для снижения аллосенсибилизации)
- При первичном поражении костного мозга (ОЛ, ММ, АА) учитывать более высокий риск летальных осложнений.
- У больных онкогематологическими заболеваниями обязательно контролировать показатели коагулограммы, сочетать трансфузии тромбоцитов с СЗП (при гипокоагуляционном геморрагическом синдроме и ДВС-синдроме).

Спасибо за внимание

Стуклов Николай Игоревич

Москва, 2019