

Тромбоцитопения и риск кровотечений: что делать, если при этом показана антитромботическая терапия?

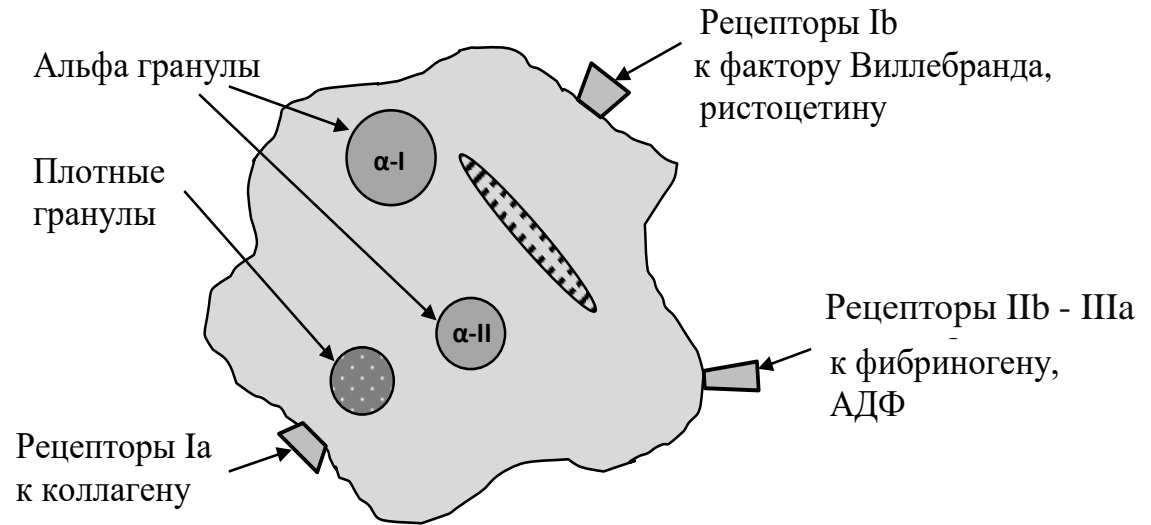
врач-гематолог, д.м.н.

Стуклов Н.И.

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)

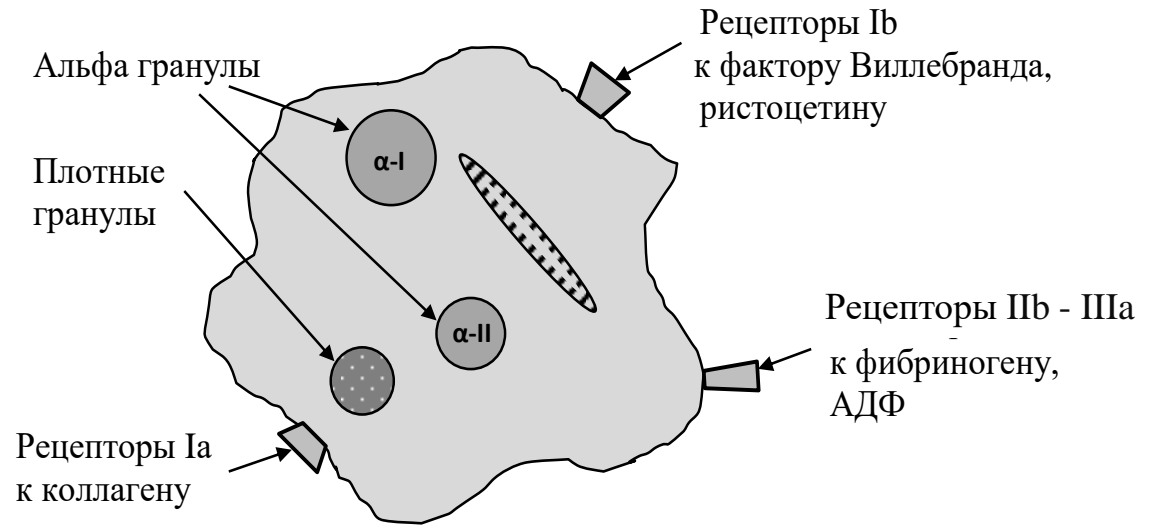
При высокой скорости кровотока: через молекулы адгезии (фактор Виллебранда, фибронектин - через рецепторы Ib)

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

1. Петехиальный (васкулитно-пурпурный тип кровоточивости) при нормальных тромбоцитах
2. Псевдотромбоцитопения
3. Тромбоцитопатия
4. Истинная тромбоцитопения
5. Состояния сочетанной тромбоцитопении (-патии) и коагулопатии

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
(2-ая степень, верхняя половина тела - тяжелая форма ИТП)



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)

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**.

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

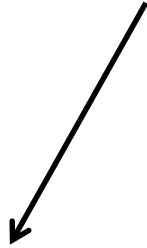
* - National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE)

** - 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.

Истинная тромбоцитопения



Иммунная

Первичная (ИТП)

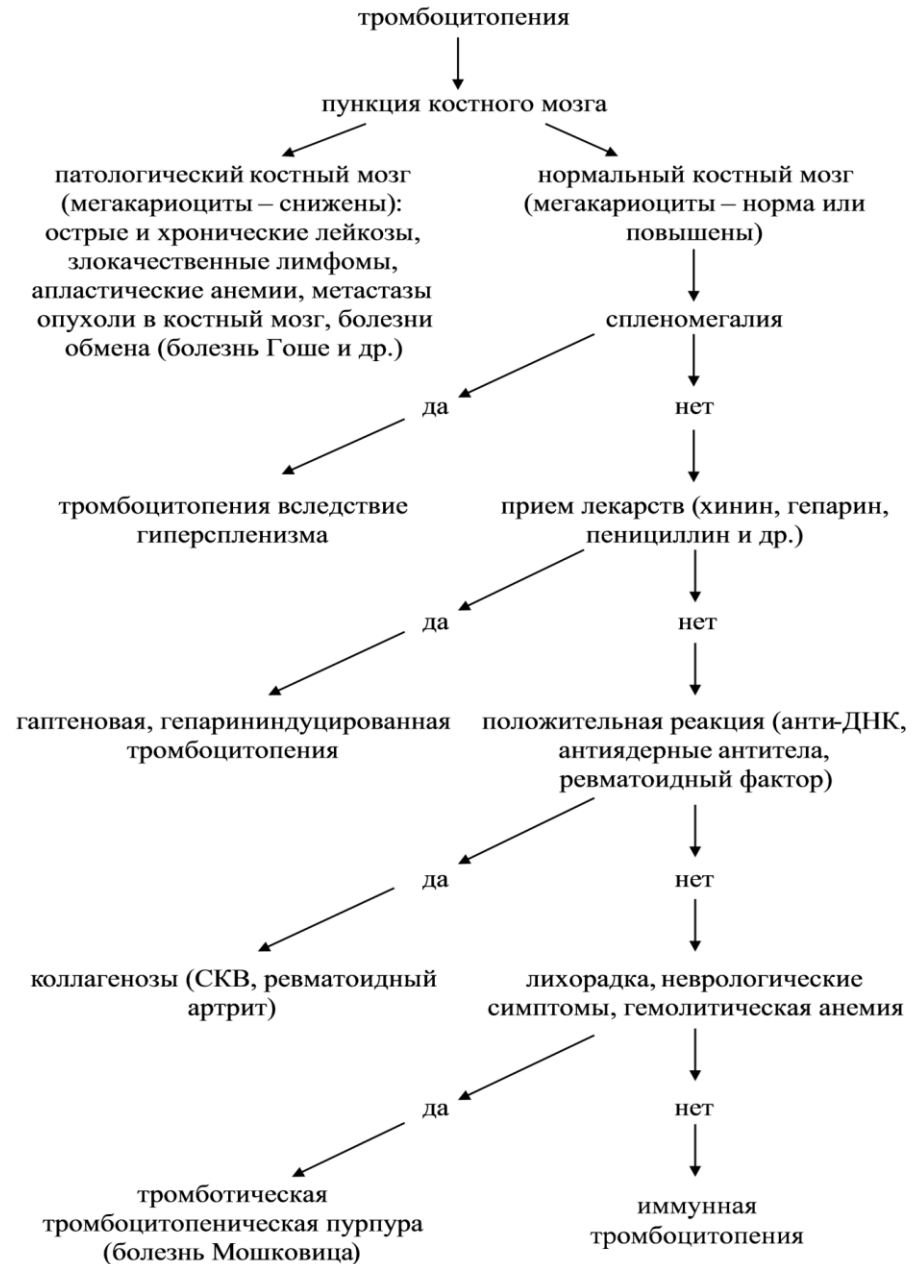
Вторичная (СКВ, АФС, ЗНО)



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 \rightarrow отмена гепарина.

- 2 тип (иммунная):

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

ПОАК как причина ТП!

Am J Emerg Med. 2018 Mar;36(3):531. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения после антикоагулянтной терапии **ривароксabanом**. Pop MK, Farokhi F, Iduna L.

A 66-year-old man presented to the emergency department with complaints of dark-colored stool and rash developing over the last couple of days. The patient was started on **rivaroxaban** and flecainide for **months prior for atrial fibrillation**. Upon arrival, he was awake, alert, and oriented with a blood pressure of 111/63mmHg, heart rate of 68 beats per minute, and oxygen saturation of 96% on room air. A review of systems was unremarkable with the exception of skin rash and light-headedness. The patient's initial laboratory results were significant for red blood cell (RBC) count of $4.05 \times 10^6/\text{mCL}$, hemoglobin of 12.1g/dL, hematocrit of 35.6%, and platelet count **of $1 \times 10^3/\text{mCL}$** . Aggressive hydration was started in the ED, initially with two 1-L boluses of normal saline followed by an infusion of 10mL/h. One unit of platelets was transfused. Rivaroxaban and flecainide were held on admission. Twenty-four hours after admission, the patient was initiated on immune globulin (IVIG) Gammagard, 75g on 3 consecutive days and steroids for possible immune thrombocytopenia. His platelet count steadily improved over the 6-day period **to $119 \times 10^3/\text{mCL}$** on the day of hospital discharge. This is the second reported case of possible rivaroxaban-induced thrombocytopenia.

ПОАК как причина ТП!

BMC Neurol. 2017 Jun 29;17(1):124. Тромбоцитопения, индуцированная **дабигатраном**: два клинических случая. Kang HG, Lee SJ, Chung JY, Cheong JS.

- A **73-year-old man** showed hemorrhagic necrotic skin lesions on his neck and right hand. He was administered dabigatran (220 mg/day) for **cerebral infarction** for three days and his **platelet count decreased abruptly (6000/ μ L)**. This suggested that dabigatran had caused thrombocytopenia and purpura; therefore, dabigatran administration was discontinued. The results of a blood test, performed 14 days after stopping dabigatran treatment, showed that the **platelet count had recovered to the normal range** of more than 150,000/ μ L.
- A **75-year-old woman** had taken warfarin continuously for 8 years. However, she had a new **cerebral infarction**. Therefore, warfarin treatment was replaced with dabigatran (300 mg/day). Her **platelet count decreased (41,000/ μ L)** significantly and dabigatran treatment was discontinued. The blood test results show that **platelet counts gradually recovered** to the normal range.

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.

Диагностика:

Снижение уровня активности ADAMTS-13 $\leq 5\%$.

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) образование иммунных комплексов тромбоцит/МКЦ+аутоантитело.
- 2) неадекватный тромбоцитопоез в костном мозге.

Показания к терапии:

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

Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости

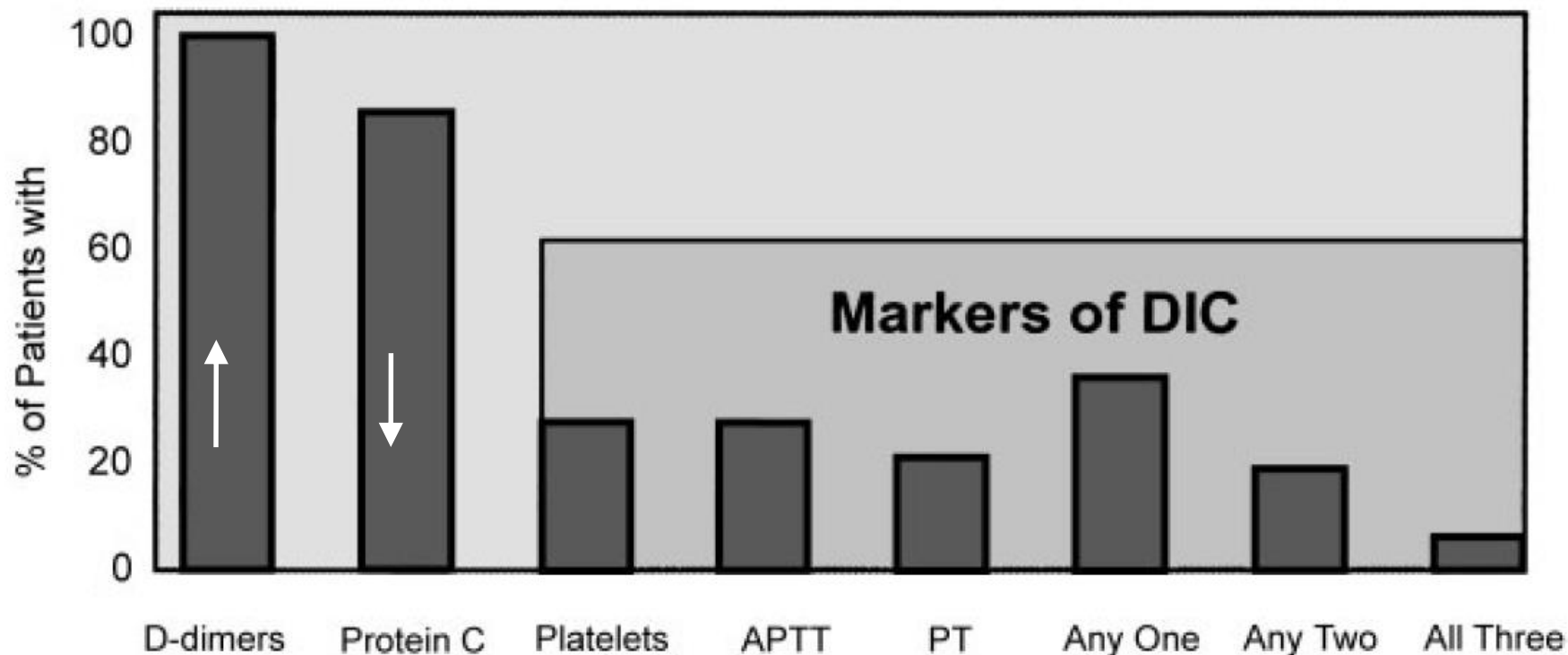


Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости



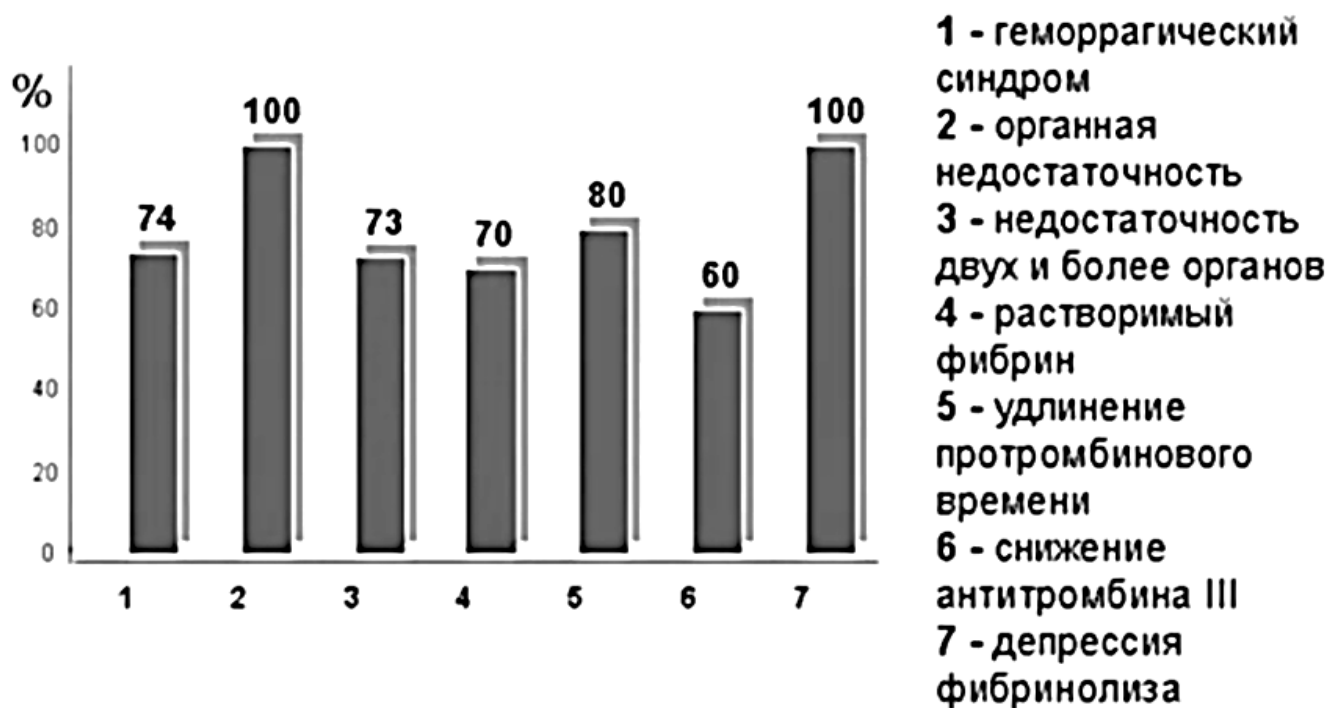
Приобретенная тромбоцитопения (-патия) и коагулопатия.

Изменения коагулограммы при ДВС, связанным с сепсисом



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

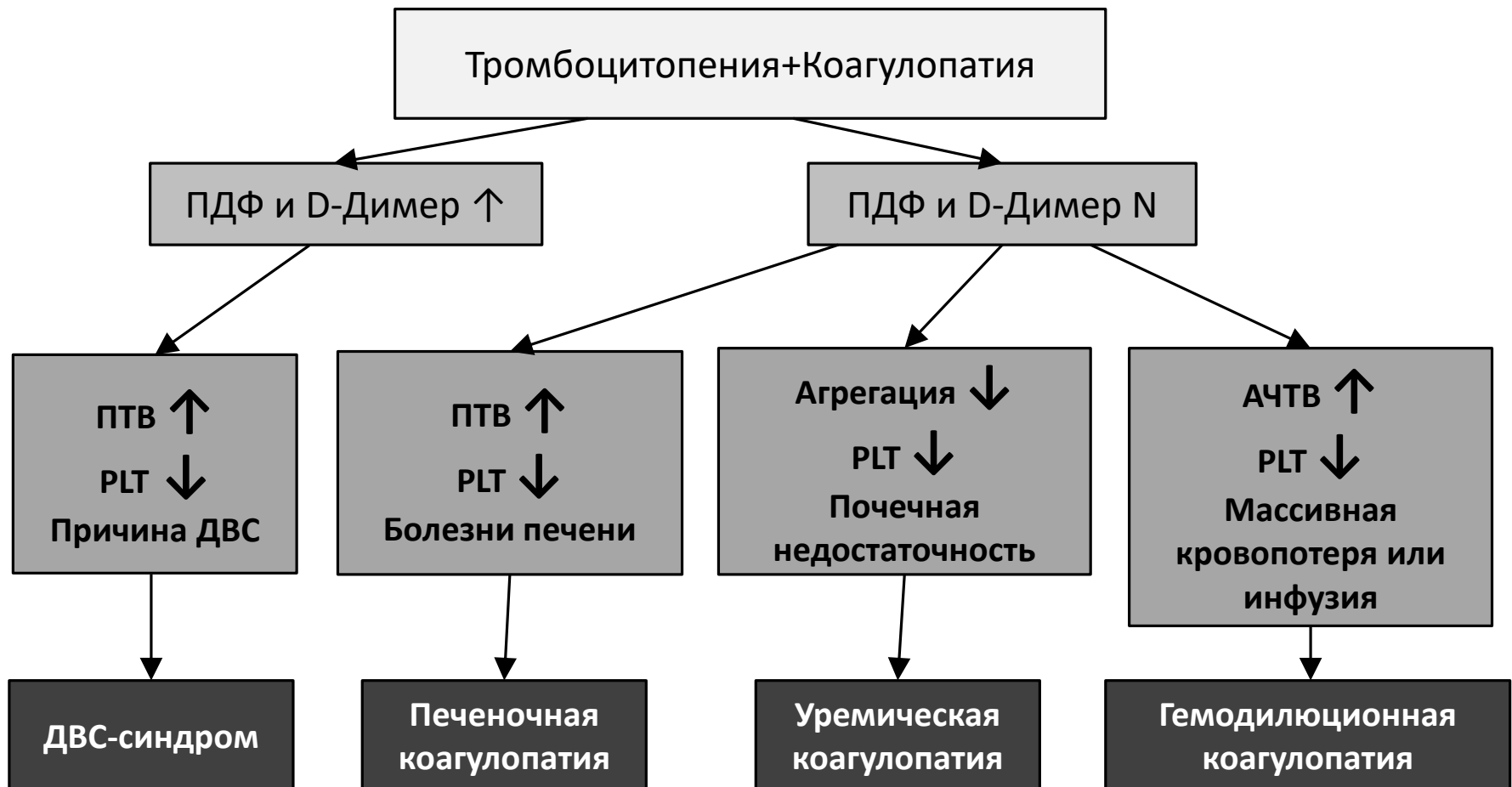
Клинико-лабораторная характеристика ДВС-синдрома при септическом шоке на фоне миелотоксического агранулоцитоза (частота нарушений)



Лечение острого ДВС-синдрома

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

Дифференциальная диагностика приобретенной тромбоцитопений (-патии) и коагулопатии



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

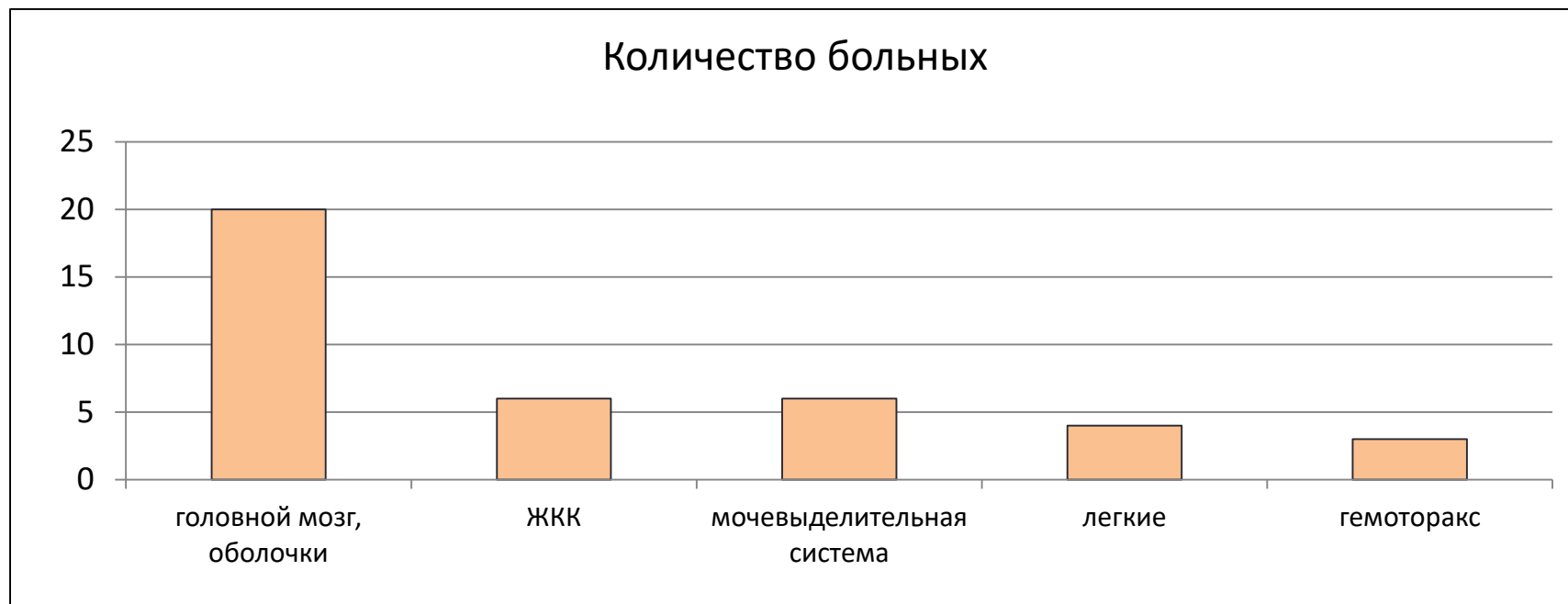


Геморрагические осложнения

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**).

Летальные 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)

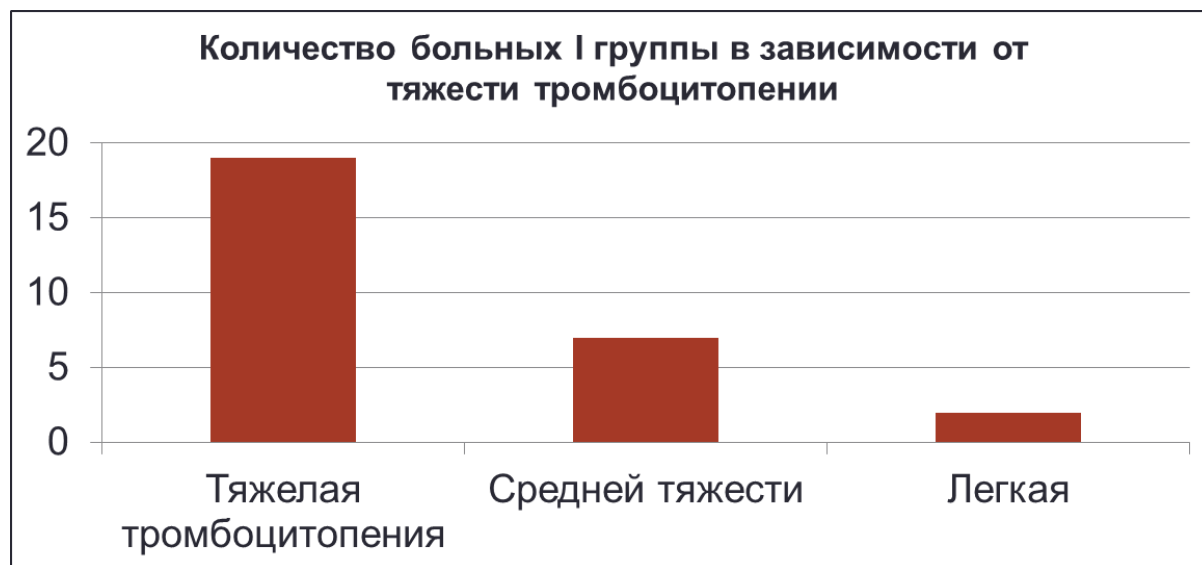
кровоизлияния в кожу петехиального типа – у 12 больных;
кровоизлияния в кожу гематомного типа – 15;
в слизистую ротовой полости – 7;
рвота кровью, кофейной гущей и мелена – 6;
кровоизлияния в конъюнктиву и сетчатку глаз – 5;
макрогематурия – 4;
кровотечения из половых путей – 3

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



Геморрагические осложнения (группа II)

кровоизлияния в кожу петехиального типа определялись у 10 больных;

в кожу гематомного типа – 7;

в слизистую ротовой полости – 2;

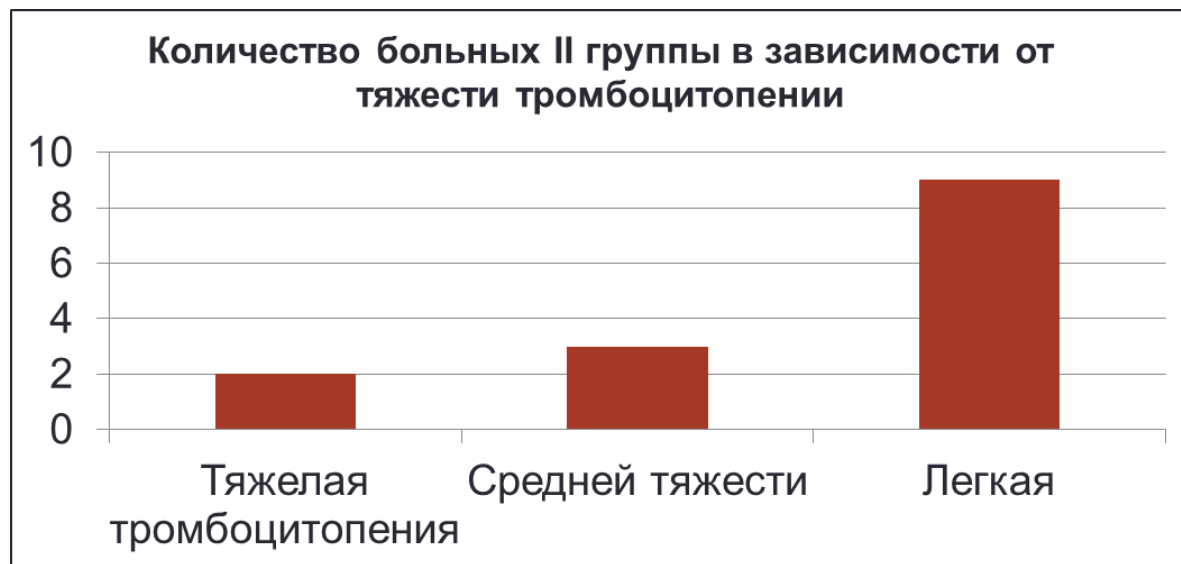
То есть в основном имел место **изолированный петехиальный геморрагический синдром**.

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 Hematology, 2017): (уровень доказательности 1 A)

1. Активное кровотечение и количество тромбоцитов $< 50000/\text{мкл}$ или доказанная дисфункция тромбоцитов

2. Отсутствие признаков активного кровотечения, но наличие:

Наличие миелосупрессии (химиотерапия, поражение костного мозга) и тромбоциты менее $10000/\text{мкл}$

Наличие миелосупрессии и тромбоциты менее $20000/\text{мкл}$ при лихорадке или кровоточивости

Необходимость инвазивной манипуляции при тромбоцитах менее $50000/\text{мкл}$

Необходимость большой операции или манипуляций на при тромбоцитах менее $100000/\text{мкл}$

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.

Несколько простых терапевтических приёмов для уточнения причин тромбоцитопении

Анализ параметров общего анализа крови

- Гемоглобин
- MCV, MCH
- Лейкоцитоз, лейкопения
- Изменения в лейкоцитарной формуле
- Маркеры воспаления, системного воспаления...

Коагулограмма!!!!

Как часто встречается тромбоцитопения у пациентов с показаниями к антитромботической терапии и насколько она опасна?

- Тромбоцитопения (тромбоциты менее $150 \times 10^9/\text{л}$) встречается у **5-13% пациентов с ОКС** (данные зарубежных популяционных исследований)
- Тромбоцитопения у пациента с ОКС является **фактором плохого прогноза**

Антиагрегантная терапия у пациентов с тромбоцитопенией.

Общие принципы

- Не назначать НПВС
- Не назначать блокаторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан)
- Использовать ингибиторы протонной помпы (снижение риска кровотечений из ЖКТ)
- Назначать аспирин в лекарственных формах с более низкой дозировкой (**100 мг**, а не 300 мг)
- Если пациент уже длительное время получает антикоагулянтную терапию, **тройную антитромботическую терапию (ОАК+ДАТ) не рассматривать**
- Если показано проведение чрескожного коронарного вмешательства:
 - ✓ Лучевой доступ предпочтительнее бедренного
 - ✓ Ограничить двойную антиагрегантную терапию до 1 месяца после стентирования
 - ✓ Стенты с лекарственным покрытием (II поколения) предпочтительнее не покрытых стентов

Mantha S, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. J Thromb Thrombolysis 2017;43:514-18.

Уровень тромбоцитов	Коррекция дозы	Доза Эноксапарина
Более 50 000/мкл	Полная доза эноксапарина	1 мг/кг 2 раза в день
25000 - 50000/мкл	Половина дозы эноксапарина	0,5 мг/кг два раза в день
Менее 25000/мкл	Временно прекратить	---

- У пациентов с высоким риском рецидива тромбоза и ожидаемой длительной тромбоцитопенией может рассматриваться переливание тромбоконцентрата для поддержания уровня тромбоцитов более 25000/мкл и сохранения возможности продолжать антикоагулянтную терапию
- Данное руководство может быть использовано только для антикоагулянтной терапии эноксапаринном

Антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбоцитопенией.

Общие принципы

- Как правило она НЕОБХОДИМА!!!!
- Разобраться в причине тромбоцитопении
- При отсутствии противопоказаний продолжать антикоагулянтную терапию при уровне тромбоцитов **более 50 000/мкл (уровень доказательности IV (D))**
- При уровне тромбоцитов **менее 50 000/мкл** рассмотреть вопрос о переходе на НМГ (эноксапарин) **(уровень доказательности IV (D))**
- **Перейдя на эноксапарин**, продолжать терапию согласно вышеприведенному алгоритму для эноксапарина **(уровень доказательности IV (D))**
- У пациентов с высоким риском рецидива тромбоза и ожидаемой длительной тромбоцитопенией **рассматривать** переливание тромбоконцентрата для поддержания уровня тромбоцитов более 25000/мкл и сохранения возможности продолжать антикоагулянтную терапию

Выводы:

1. Тромбоцитопения имеет сложный патогенез, часто требует использование антиагрегантной, антикоагулянтной терапии.
2. Геморрагический синдром при нетяжелой тромбоцитопении требует исключения нарушения коагуляционного гемостаза.
3. В настоящее время **отсутствуют** клинические рекомендации по проведению антитромботической терапии при тромбоцитопении у неврологических и кардиологических больных.
4. Как правило количество тромбоцитов более 50 тыс. не требует отмены антикоагулянтной терапии.
5. При принятии решения о тактике ведения больных всегда использовать клиническое мышление и при необходимости обращаться за советом к гематологу.

Спасибо за внимание!

Стуклов Николай Игоревич

Доктор медицинских наук

Профессор кафедры госпитальной терапии РУДН, руководитель курса гематологии РУДН

Главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им П.А. Герцена – филиала МНИЦ Радиологии

Сайт: <http://www.rudn.ru/>, <http://www.aboutanemia.ru/>

E-mail: stuklovn@gmail.com

Тел: 8 (916) 811-95-51