

Тромбоцитопении и тромбофилии

Кафедра онкологии и гематологии ПФ РНИМУ им Н.И.Пирогова

Электив «Значение исследований крови в клинической практике»

д.м.н., профессор С.А.Румянцев

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей

Нормальное число тромбоцитов

140 000 -450 000/мкл

Тромбоцитопения:

число тромбоцитов $< 140\ 000/\text{мкл}$

идиопатическая (иммунная) ИТП

снижение тромбоцитов $< 100\ 000/\text{мкл}$

обусловленное

выработкой антител к антигенам тромбоцитов

и их повышенной деструкцией

клетками макрофагальной системы

Иммунная тромбоцитопения

Вызывается антителам к

- GP IIb/IIIa - 90%
 - GP Ib ~ 10%
- другие АГ - редко
- деструкция тромбоцитов - в селезенке

Иммунная тромбоцитопения

Диагностика

1. Семейный анамнез
2. Предыдущие анализы крови
3. Клинический осмотр
 - общее состояние
 - тип кровоточивости
 - гепатоспленомегалия
 - увеличение лимфоузлов

Иммунная тромбоцитопения

Диагностика

Анализ крови

Число тромбоцитов

Морфология тромбоцитов (размер, включения)

Число ретикулоцитов (при наличии анемии)

Число нейтрофилов

Лейкоцитарная формула

Морфология лейкоцитов

Иммунная тромбоцитопения

- «Здоровый» ребенок

с

- внезапным появлением петехий и синяков
- тромбоцитопенией

без

- нейтропении
- бластных клеток
- гепатоспленомегалии
- анемии
- семейного анамнеза кровоточивости



острая иммунная тромбоцитопеническая пурпура
(других доказательств не требуется)

Иммунная тромбоцитопения



Иммунная тромбоцитопения



Иммунная тромбоцитопения

Показания к к/м пункции

Отсутствие ответа на IVIG

Длительное течение

Гепатоспленомегалия

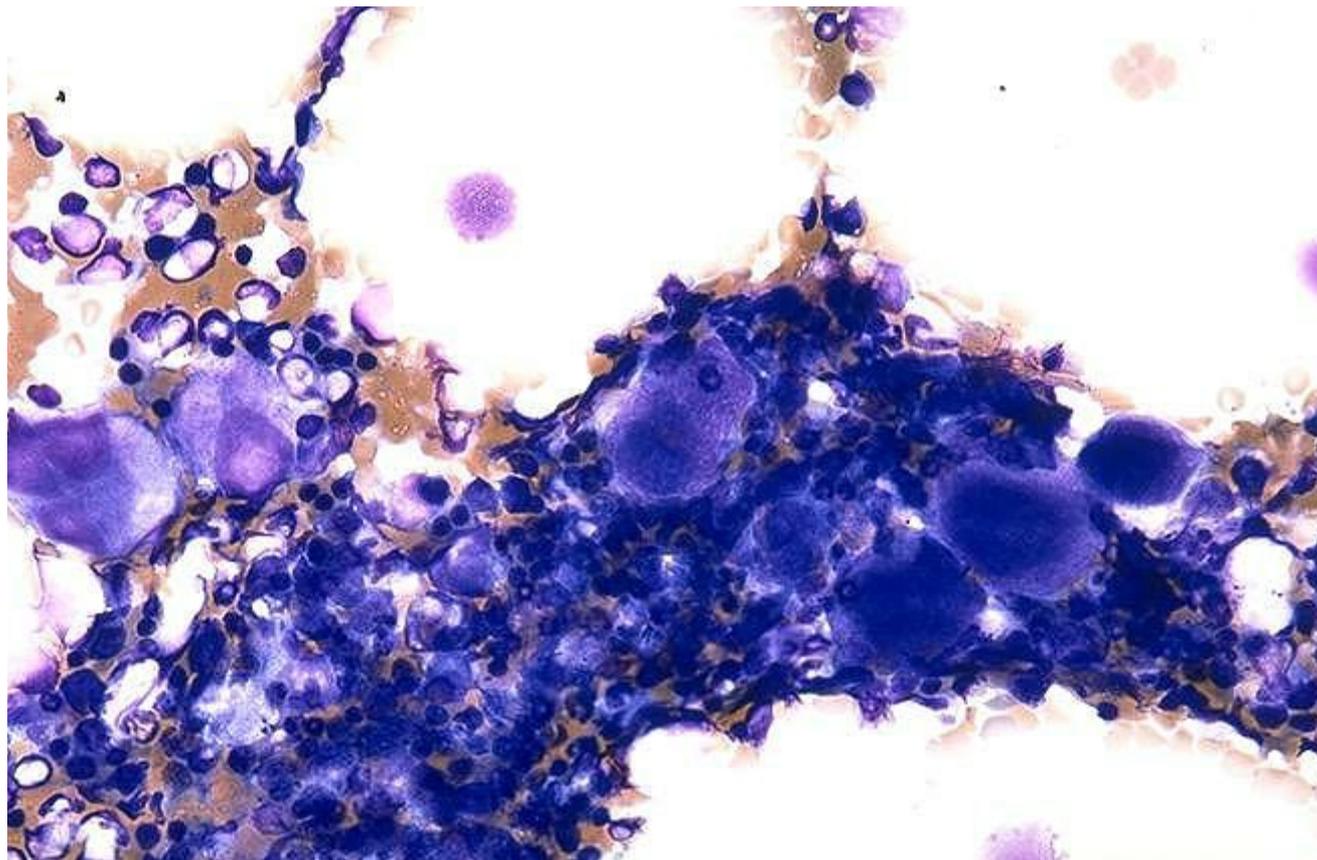
Нейтропения

Аномальная морфология лейкоцитов

Выраженная лимфаденопатия

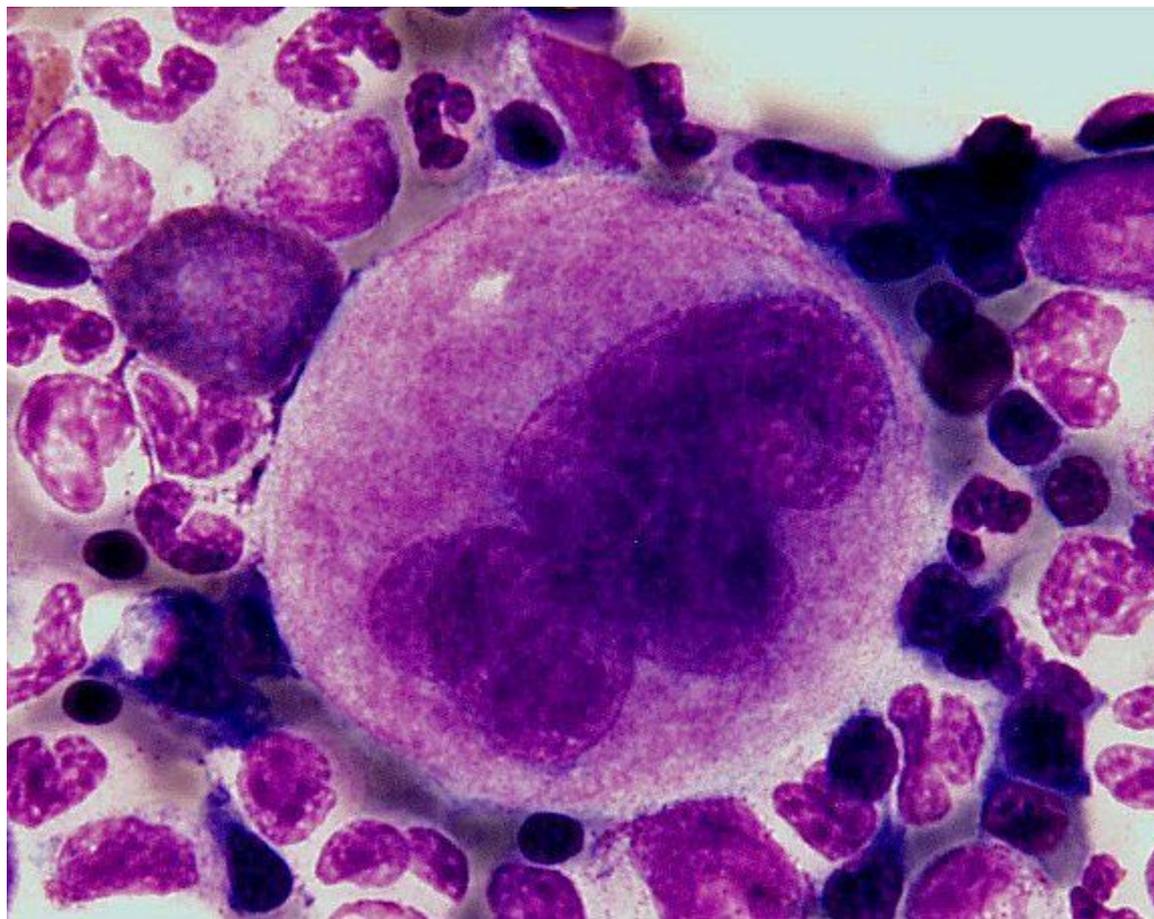
Иммунная тромбоцитопения

миелограмма



Иммунная тромбоцитопения

миелограмма



Причины тромбоцитопении

Новорожденные

Вследствие сниженной продукции

TAR-синдром

Амекариоцитарная тромбоцитопения

Анемия Фанкони

Вследствие повышенной деструкции

Иммунная тромбоцитопения

трансиммунная

изоиммунная

Неиммунная

врожденные инфекции (ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха)

ДВС (сепсис, фульминантная пурпура)

С-м Казабаха-Меритта

Б-нь Виллебранда IIb

Б-нь Бернара-Сулье

Причины тромбоцитопении

Дети старше 3-6 месяцев

Вследствие повышенной деструкции

Иммунная

опосредованная антителами к тромбоцитам

иммунная тромбоцитопения - ИТП

на фоне аутоиммунных заболеваний

на фоне опухолей (лимфомы, ЛГМ)

на фоне иммунодефицитов (ОВИН, гипер-IgM)

вследствие гемофагоцитоза

гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Неиммунная

ДВС (менингококкцемия, сепсис)

ГУС

С-м Казабаха-Меритта

Б-нь Виллебранда IIВ, Бернара-Сулье

С-м Вискотта-Олдрича

Причины тромбоцитопении

Дети старше 3-6 месяцев

Вследствие сниженной продукции

Лейкемии

МДС

TAR-синдром

Амекариоцитарная тромбоцитопения

X-сцепленная тромбоцитопения

Анемия Фанкони

Апластические анемии

Причины тромбоцитопении

Взрослые

Вследствие повышенной деструкции

Иммунная тромбоцитопения

иммунная тромбоцитопения ИТП

ВИЧ

на фоне аутоиммунных заболеваний (СКВ)

на фоне опухолей (лимфомы, ЛГМ)

гепарин-индуцированная

Неиммунная

ДВС (сепсис)

Преэклампсия

ГУС/Мошковиц

Б-нь Виллебранда ИВ

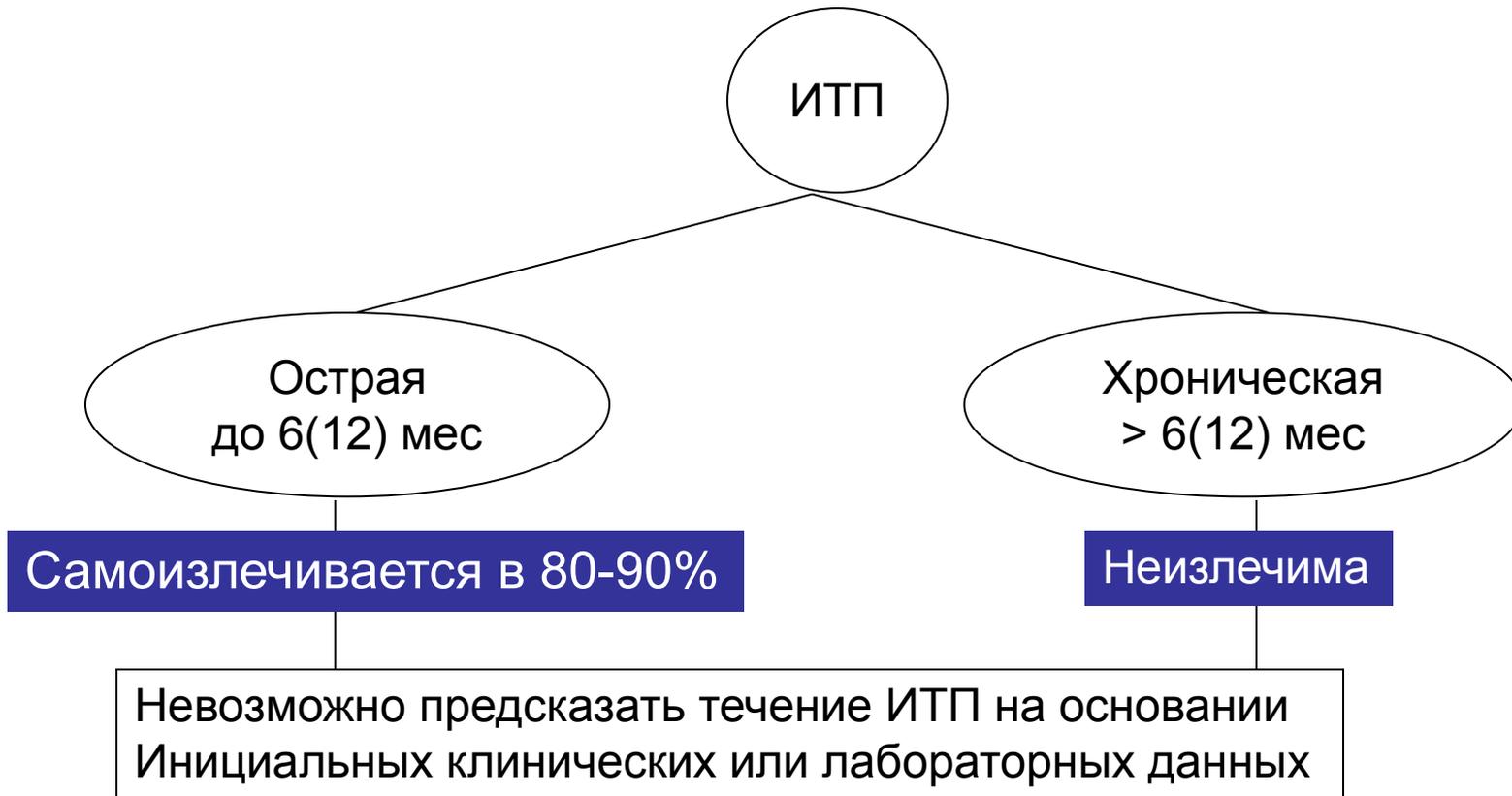
Б-нь Бернара-Сулье

Вследствие сниженной продукции

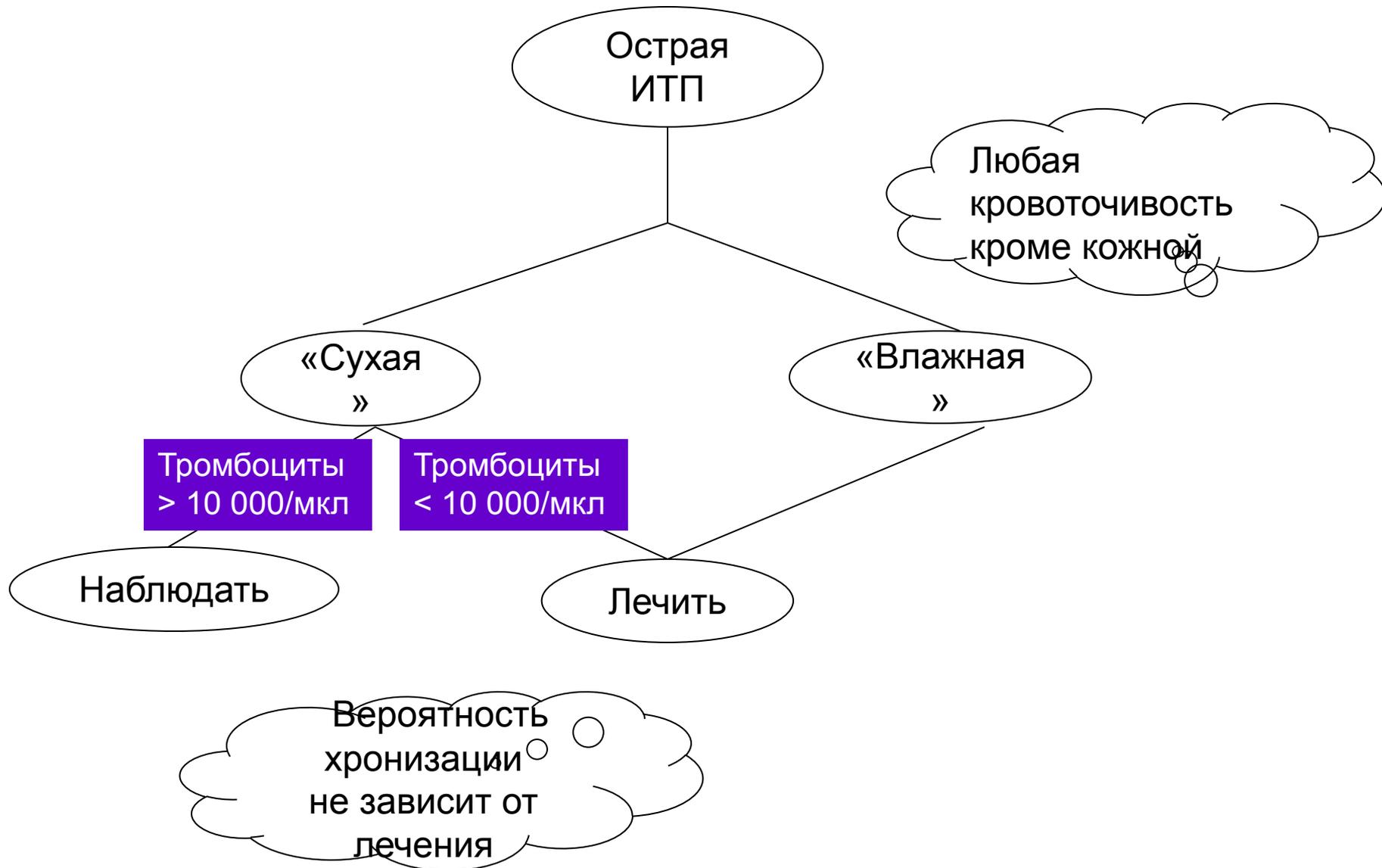
Апластические анемии

Лейкемии, МДС

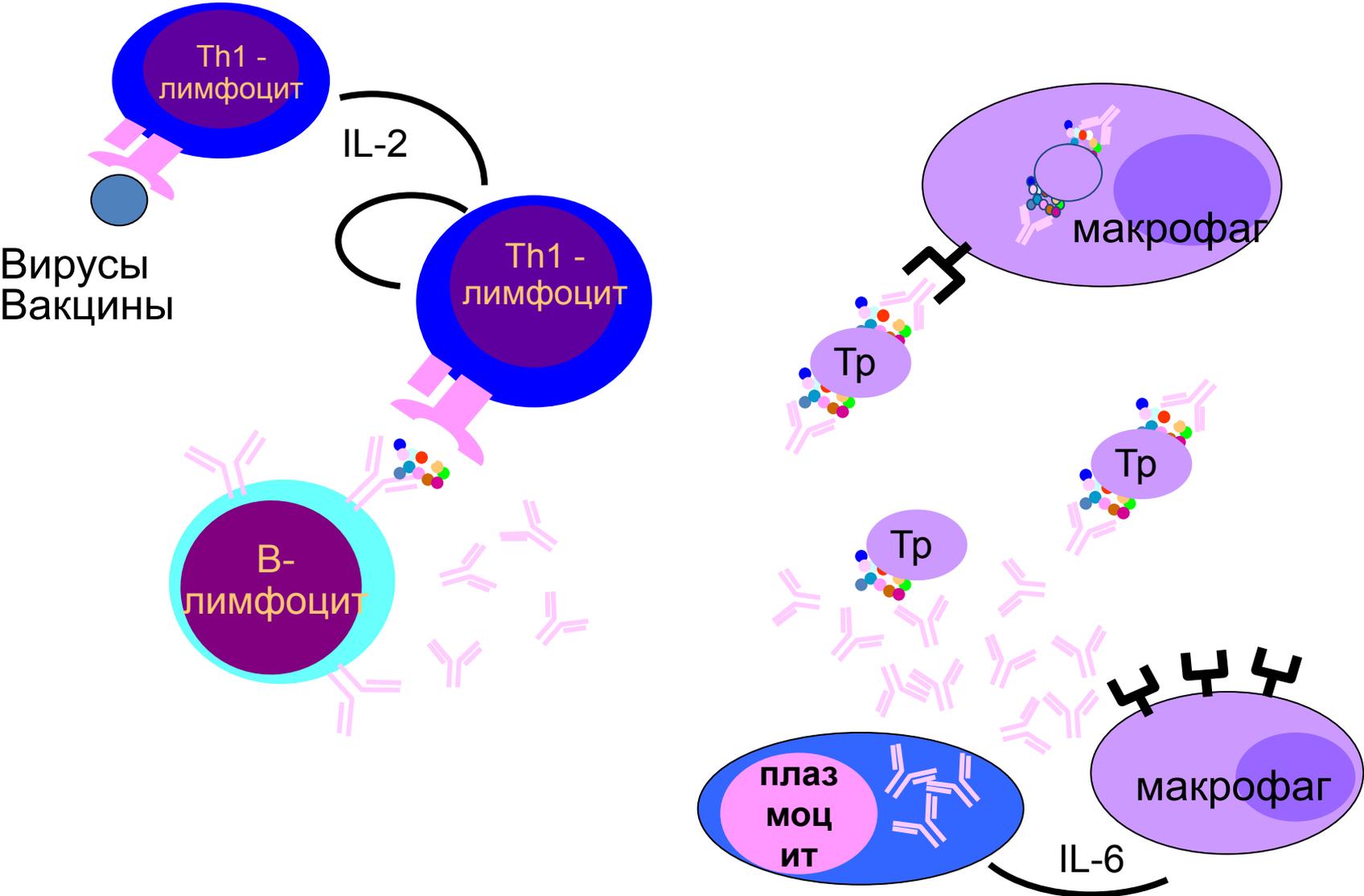
Иммунная тромбоцитопения



острая иммунная тромбоцитопеническая пурпура



механизмы образования антител и клиренса тромбоцитов



Возможности специфической терапии

Угнетение синтеза антител

Угнетение FcR опосредованного клиренса тромбоцитов

- блокада FcR
- угнетение экстернализации FcR
 - угнетение синтеза FcR

Глюкокортикоиды

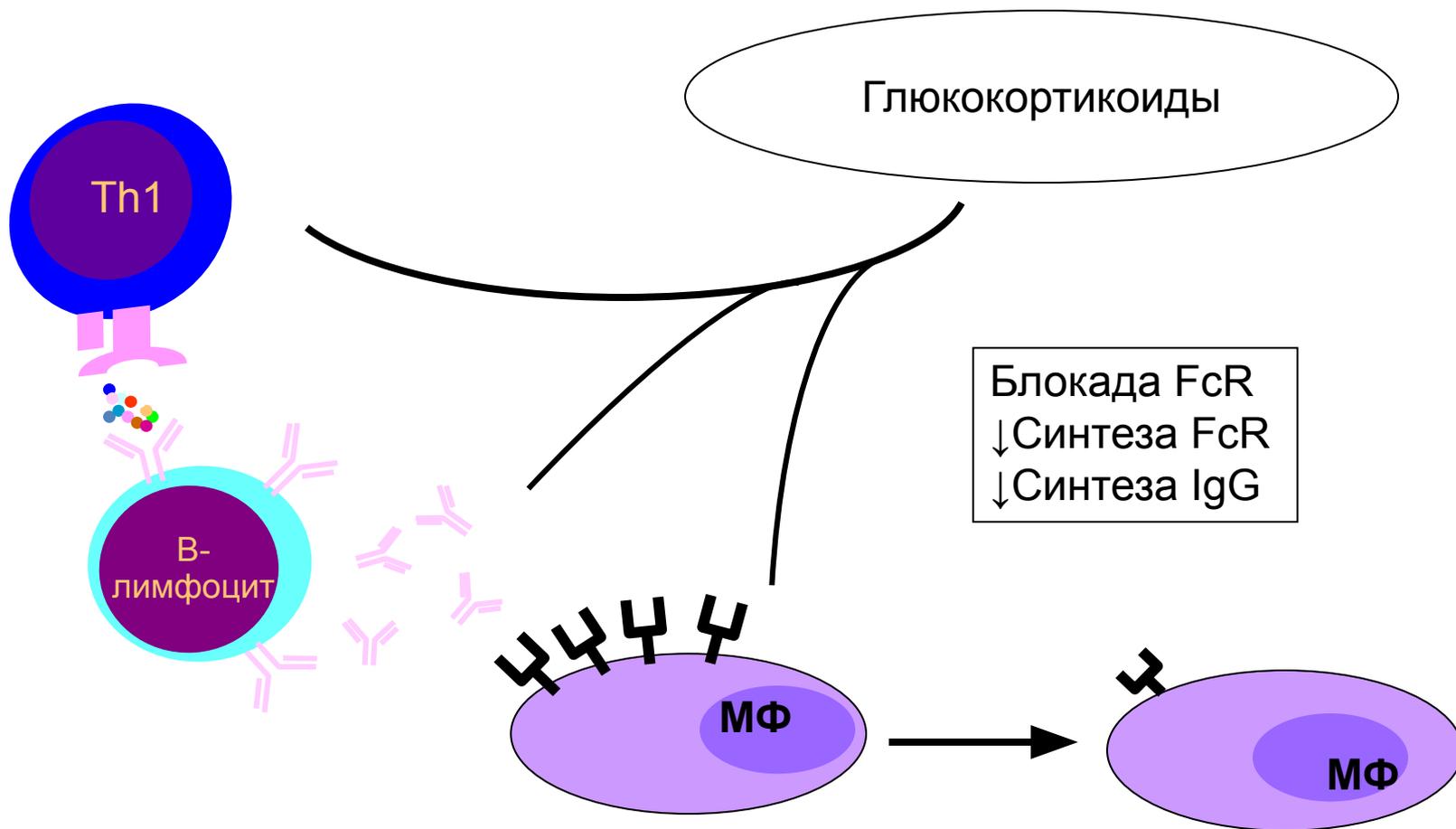
Высокие дозы иммуноглобулинов

Анти D - иммуноглобулин

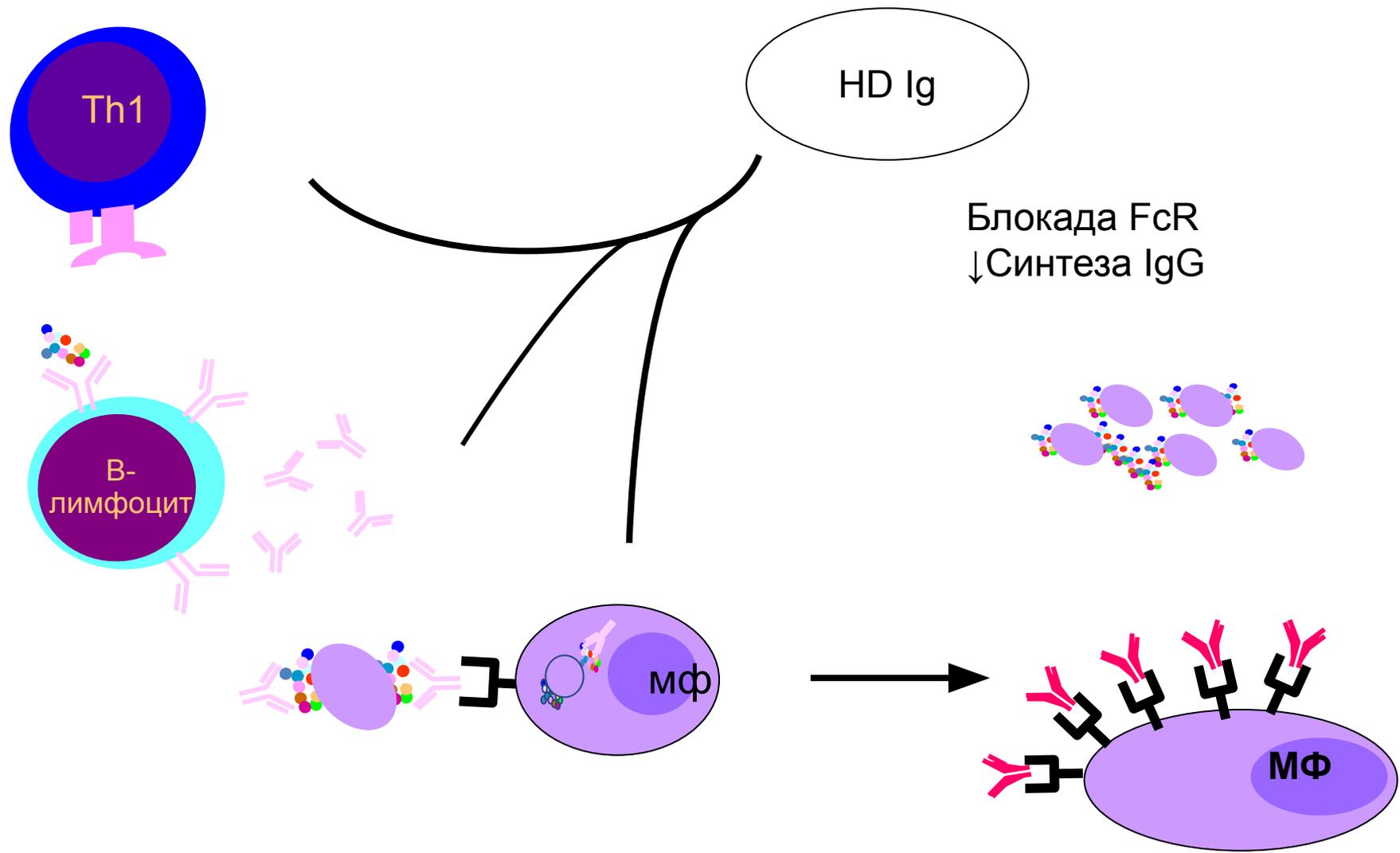
Сопроводительные мероприятия

- Ограничение подвижности
- Исключение аспирина

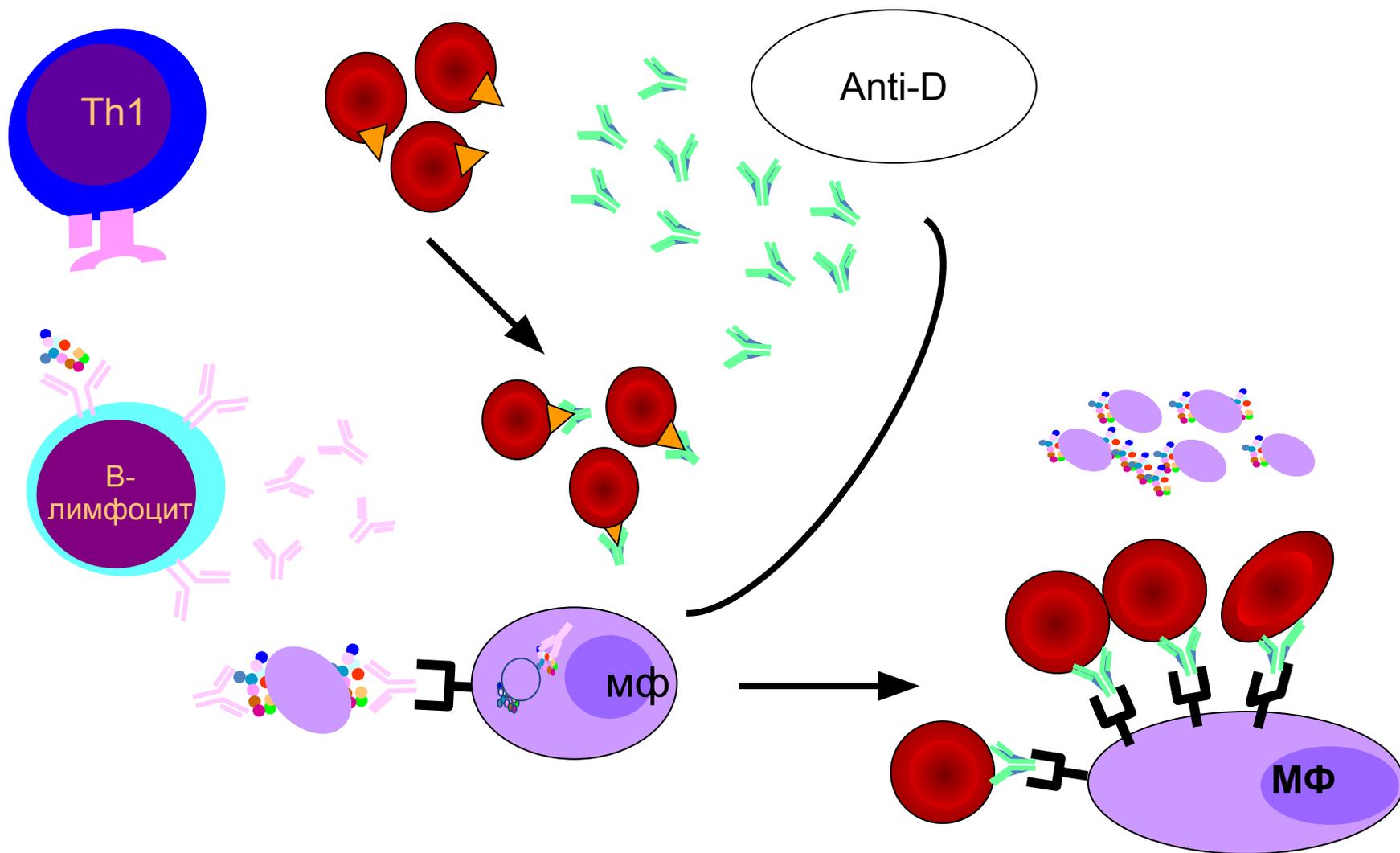
Возможности терапии



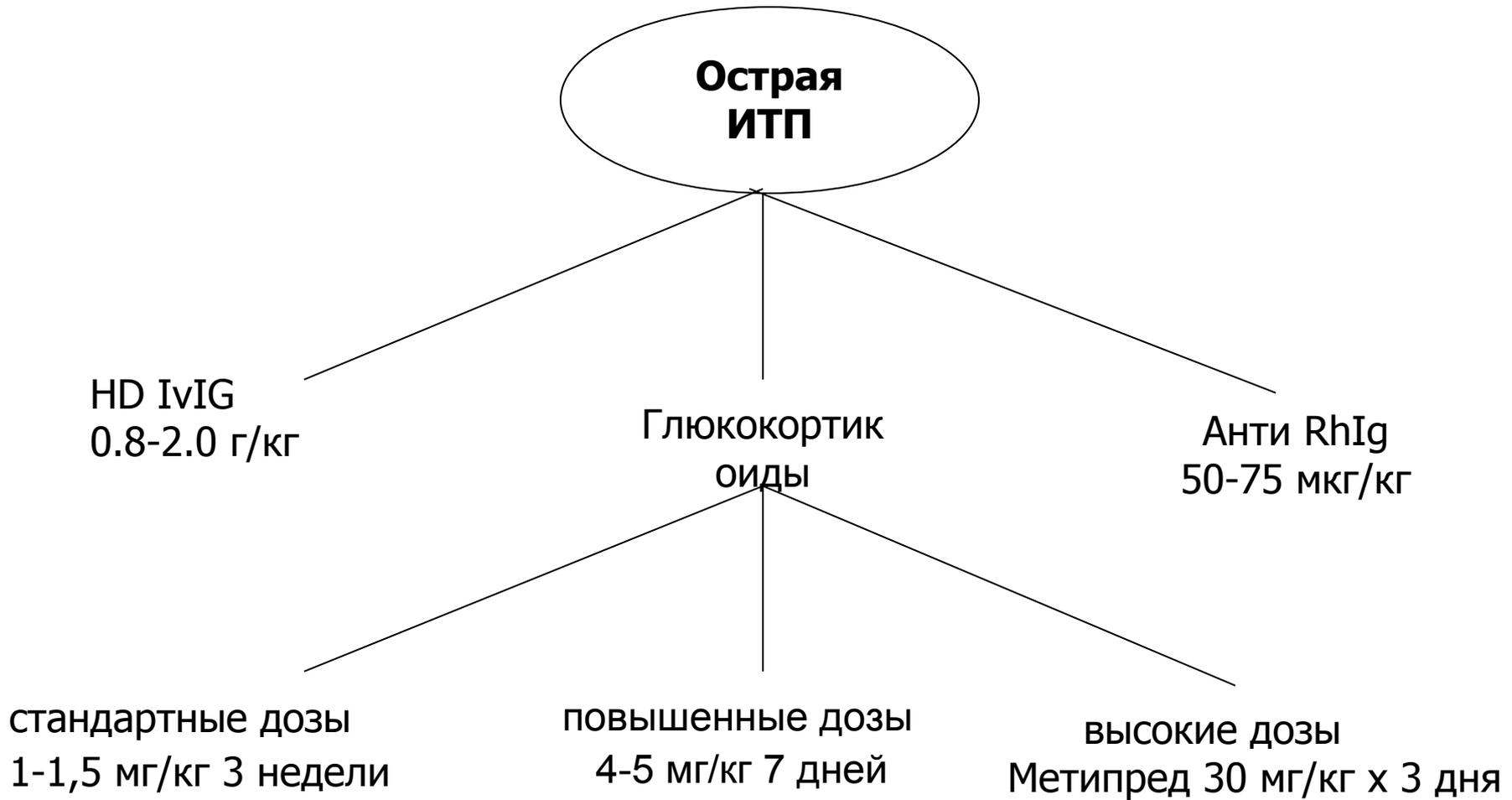
Возможности терапии



Возможности терапии



Возможности терапии первой линии



Возможности терапии

Высокие дозы иммуноглобулинов в/в
Методика введения

Ранние исследования

- 400 мг/кг x 5 дней

Современные рекомендации

- 800 – 1000 мг/кг x 1 день (8-10 часов)
- 1000мг/кг x 2 дня

Все доступные в России препараты в/в Ig
идентичны по эффективности



Руководствоваться стоимостью

Возможности терапии

Anti-D иммуноглобулин
Станция переливания крови г. Иваново

Методика введения 50-75 мкг/кг за 1 час в/в капельно

Не разрешен для в/в введения

Возможности терапии первой линии

	начало ответа	побочные явления	СТОИМОСТЬ
HD IVIG	12-24 часов гол.боль менингит	лихорадка	20-80 \$/кг
Глюкокортикоиды			
Высокие дозы	2-5 сутки гипертензия	гипергликемия	
Станд. Дозы	4-7 сутки язвы ЖКТ	инфекции	
Anti-D Ig			
50 мкг/кг 75 мкг/кг	2-4 сутки 12-24 часов	гемолиз ↓Hb на 10-20 г/л	

Исходы

Летальность < 1: 1000
Выздоровление 80-90%
Хронизация 10-20%

Хроническая
ИТП

Неизлечима на сегодня!!!

Риск опасных кровотечений - < 0,5-1%

Цель лечения -

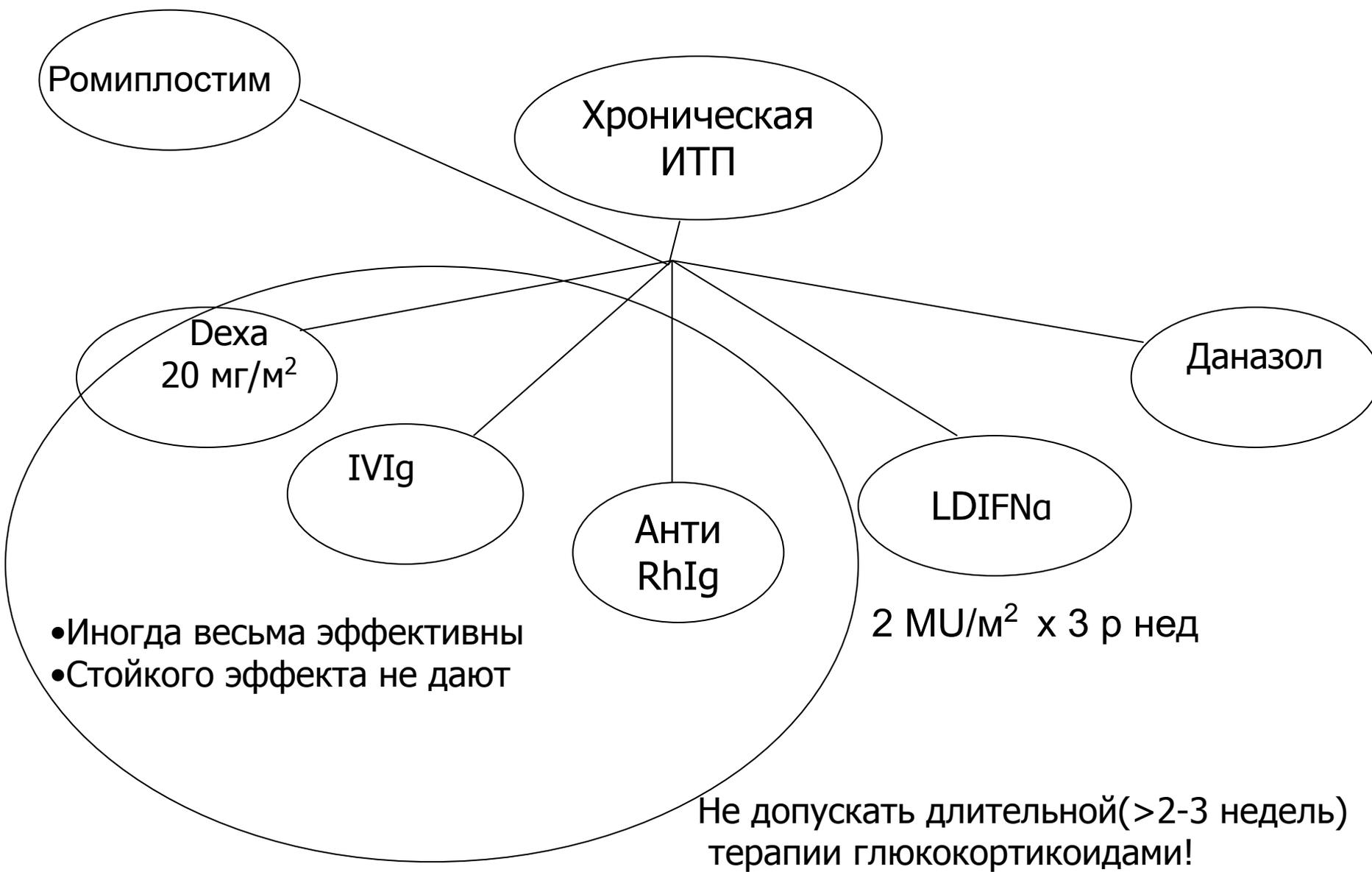
- не конкретное число тромбоцитов
- а предотвращение и лечение опасных кровотечений

Главная забота

- поддержание уверенности у пациента и его семьи

Важно:

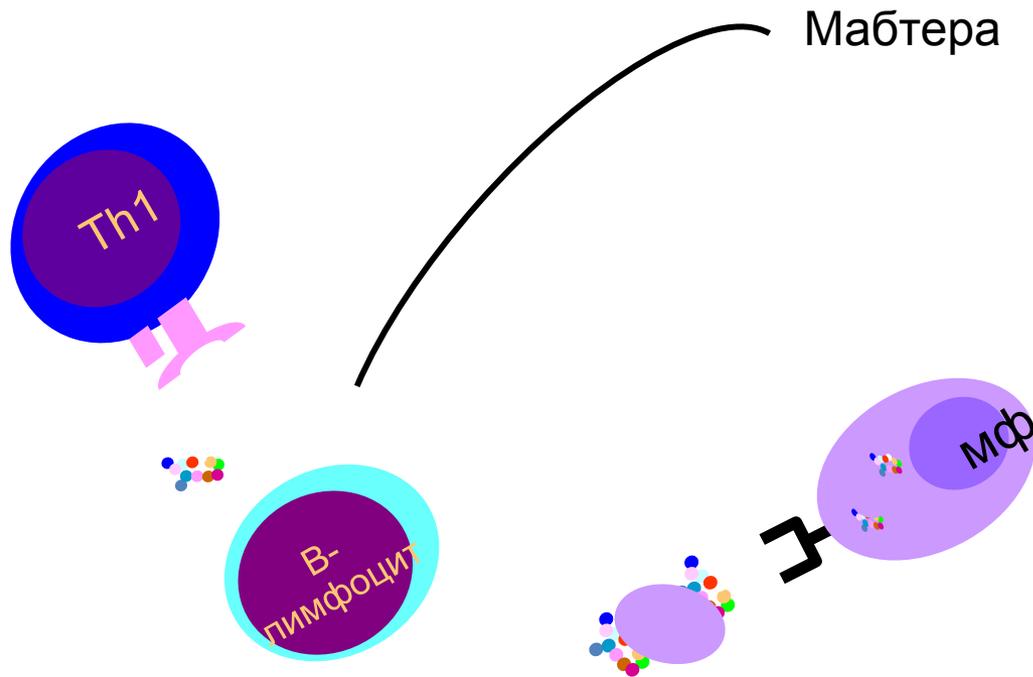
- Оценивать финансовые затраты



Хроническая пурпура

Экспериментальная терапия

Моноклональные гуманизированные антитела к CD20
Ритуксимаб - Мабтера® (F. Hoffmann-La Roche)



Хроническая пурпура

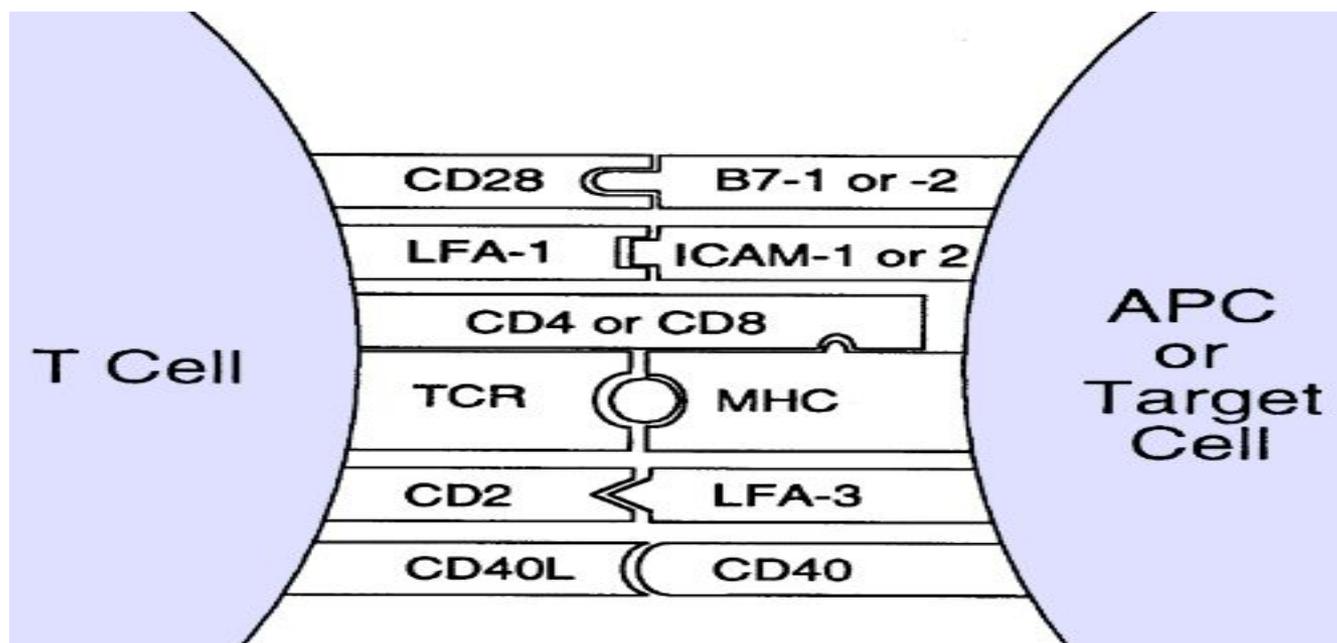
Спленэктомия

Показания

- Внутричерепные кровотечения
- Повторные висцеральные кровотечения
- Длительные тяжелые носовые кровотечения
- ? Повторные тяжелые маточные кровотечения
- Отсутствие финансовых возможностей для медикаментозного контроля
- Зависимость от глюкокортикоидов

Показана не ранее чем через 6-12 месяцев

Структура иммунологического синапса



Геморрагические осложнения при трансплантациях

Причины геморрагических осложнений после ТГСК

- Тромбоцитопения
- Тромбоцитопатия
- РТПХ (острая и хроническая)
- Терапия АТГ (предтрансплантационно и в режимах кондиционирования)
- Снижение концентрации FXIII

Частота геморрагических осложнений при ТГСК

- 447 пациентов ТГСК (364 аллогенная, 83 аутологичная)
- У более, чем 80% пациентов ТГСК – по крайней мере, одно геморрагическое осложнение
- У более чем 40% пациентов наблюдаются серьезные геморрагии, а 4% пациентов с острыми кровотечениями умирает непосредственно от них
- Первый пик развития на приблизительно +10 день, развитие РТПХ вызывает второй пик геморрагических осложнений приблизительно на +33 день

Pihusch et al. (*Transplantation*, 74:1303-1309, 2002)

Геморрагические осложнения после ТГСК: наиболее частая локализация кровотечений

Локализация	Ауто (%) n=83	Алло (%) n=364
Носовые	29 (34,9)	15 (41,5)
Кожа	29 (34,9)	148 (40,7%)
Ротовая полость	24 (28,9)	138 (38,2)
Желудочно-кишечные	17 (20,5)	27 (34,9)
Мочевой пузырь	11 (13,3)	88 (24,2)
Глаза	5 (6,0)	49 (13,5)
Вагинальные	4 (4,8)	19 (5,2)
Внутричерепные	5 (6,0)	16 (4,4)

Из Pihusch et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: A retrospective analysis of 447 patients. Transplantation, 74:1303-1309, 2002

Развитие РТПХ и геморрагические осложнения

- ✓ Наличие РТПХ ассоциировано с риском развития геморрагических осложнений после ТГСК, а частота эпизодов кровоточивости коррелирует с тяжестью состояния
- ✓ Развитие геморрагических эпизодов происходит в значительной степени из-за тесной ассоциации системы гемостаза и иммунологических осложнений, обусловленных аллогенным трансплантатом.

Развитие острой РТПХ:

- усиление тромбоцитопении
- активация провоспалительных цитокинов и иммунных клеток-эффекторов, которая часто приводит к повреждению тканей и увеличивает риск развития более выраженных кровотечений
- снижение активности фактора XIII

Хроническая РТПХ

- при ее развитии выше частота геморрагических осложнений
- тяжелые кровотечения из кожи, ротовой полости, ЖКТ и мочевого пузыря

Активность фактора XIII и РТПХ

***FXIII** – это трансглутаминаза, которая катализирует формирование ковалентных связей между глутамином и лизином в некоторых полипептидах*

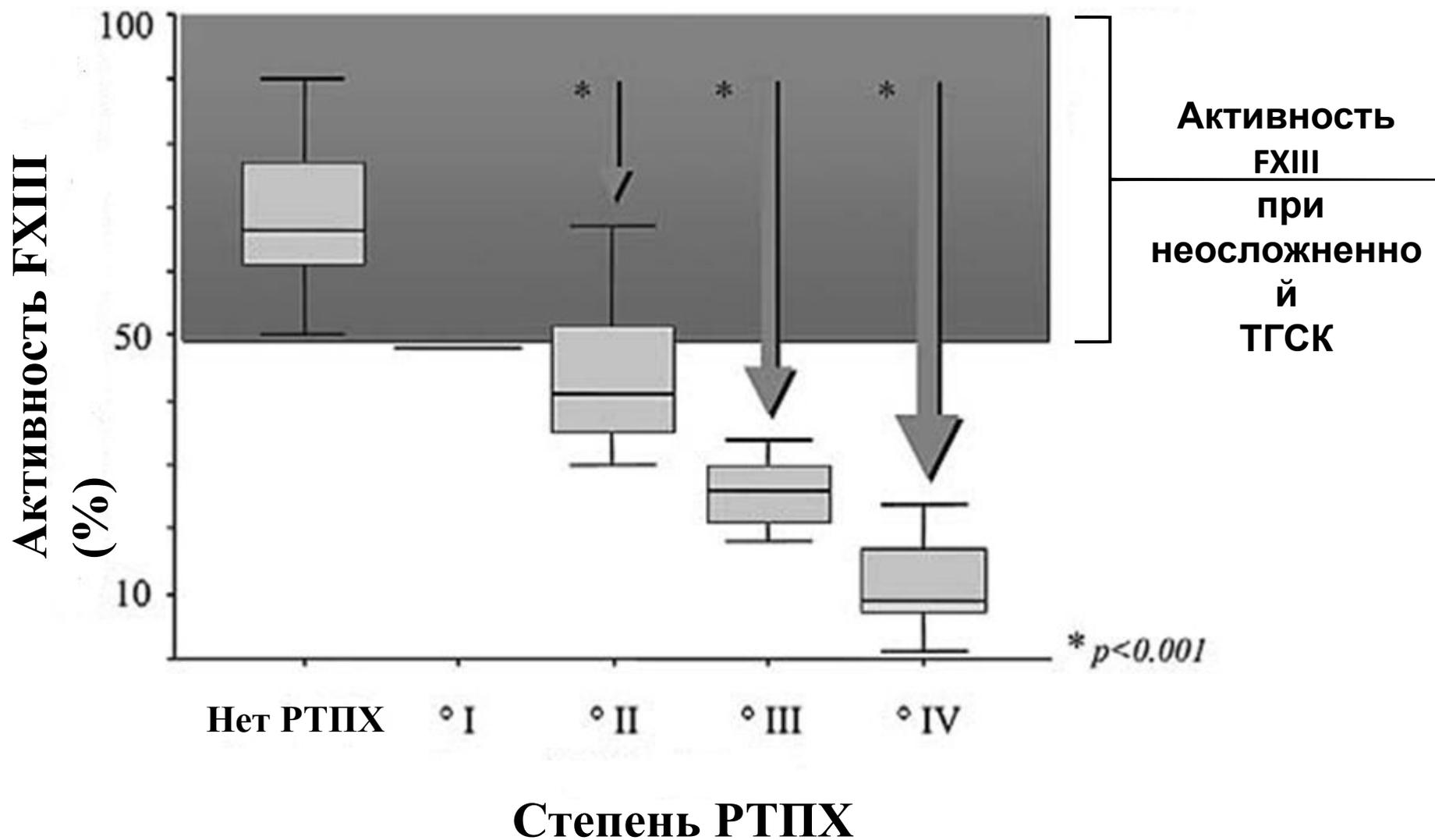
- ✓ в норме является медиатором полимеризации фибрина в областях продолжающегося кровотечения, что делает более прочным сгусток и делает его менее чувствительным к фибринолизу.
- ✓ образует поперечные связи матричных белков и обеспечивает платформу для инвазии фибробластов в воспаленные области, укорачивая время необходимое для заживления ран.

Снижение активности FXIII может, таким образом, вызывать увеличения риска развития кровотечений и снижение скорости заживления повреждений слизистой



Играет важную роль в патогенезе тяжелой диареи у пациентов с РТПХ

Уровень активности фактора XIII в зависимости от степени РТПХ



Использование АТГ

- ✓ быстрая редукция количества тромбоцитов
- ✓ появление признаков ДВС (снижение уровня антитромбина, удлинением ПВ и увеличением концентрации D-димеров через 24 часа после введения АТГ) как результат активации цитокинов
- ✓ развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), вследствие индукции синтеза в моноцитах и макрофагах TNF- α и интерлейкина-1, которые играют центральную роль в патогенезе ССВО

Тромботические осложнения

Тромбозы при ТГСК у детей

Причины

- «спонтанные» тромбозы <10%
- множественные факторы риска >75%
 - центральный венозный катетер
 - основное заболевание (онкологические заболевания)
 - Режимы кондиционирования (АТГ, Циклоспорин А)
 - **Тромбофилия**

Клиническая манифестация

- Фульминантная пурпура
- Тромбоз поверхностных и глубоких вен
- Венозный тромбоз “необычной” локализации
- Повторные эпизоды тромбоза

Клиническая манифестация Фульминантная пурпура



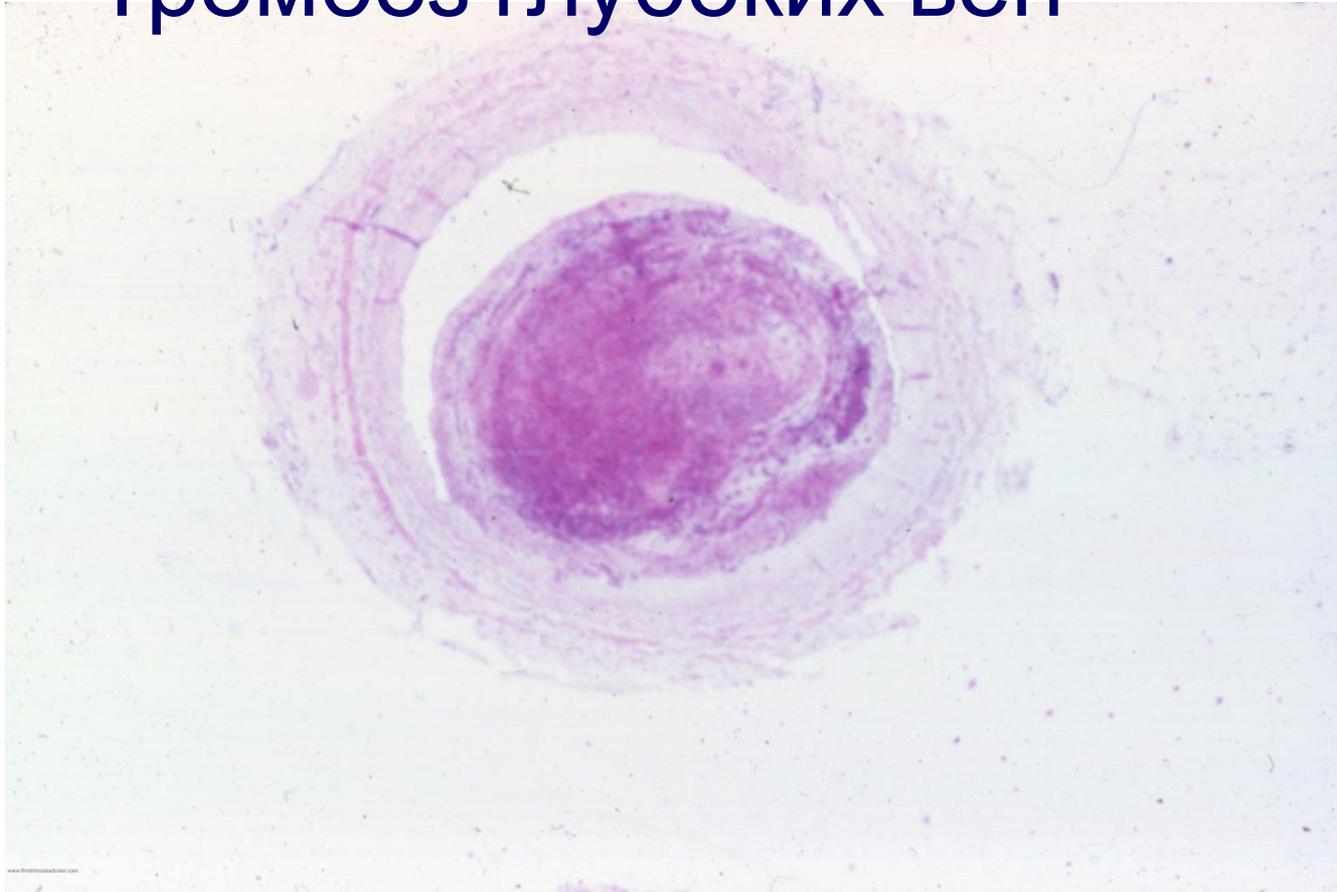
Клиническая манифестация

Тромбоз глубоких вен



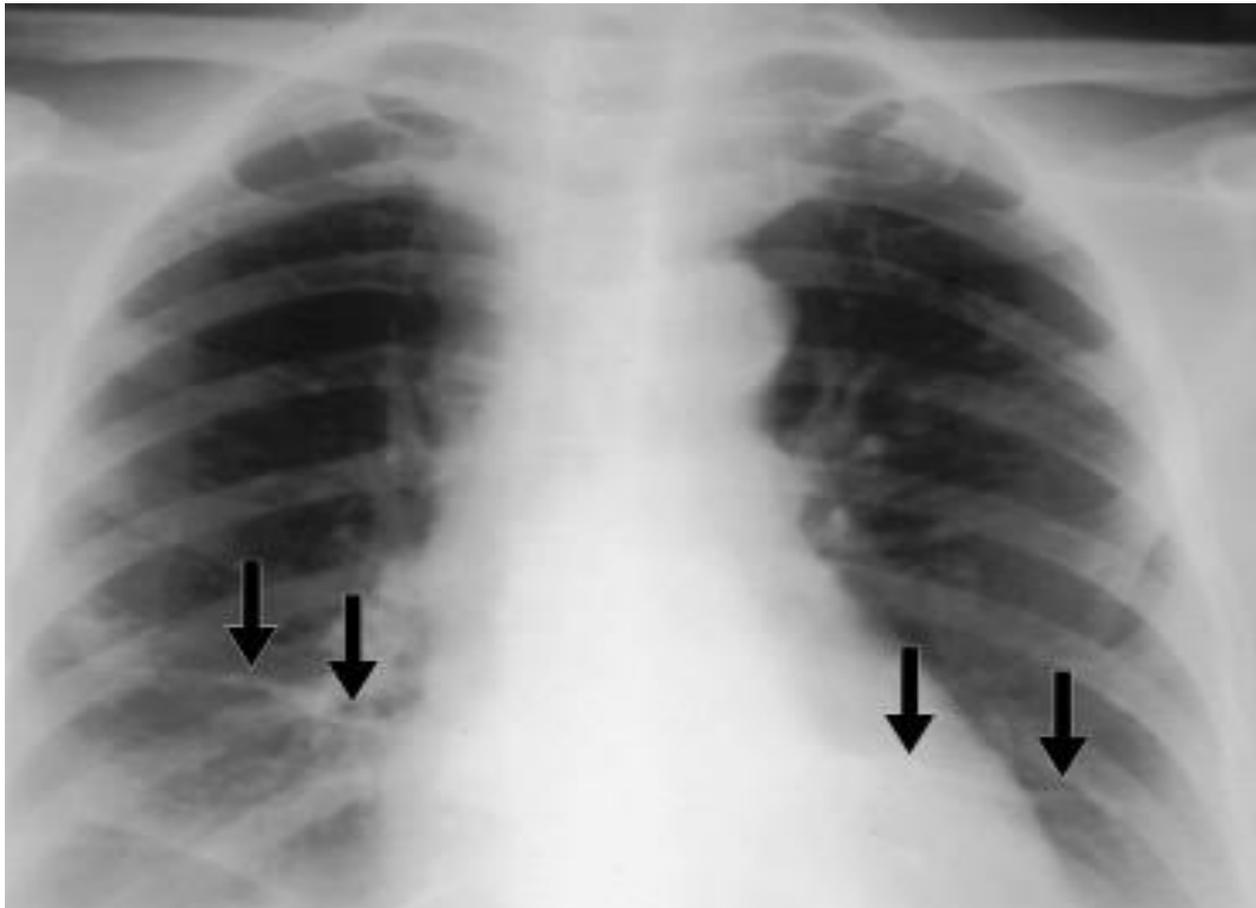
Клиническая манифестация

Тромбоз глубоких вен

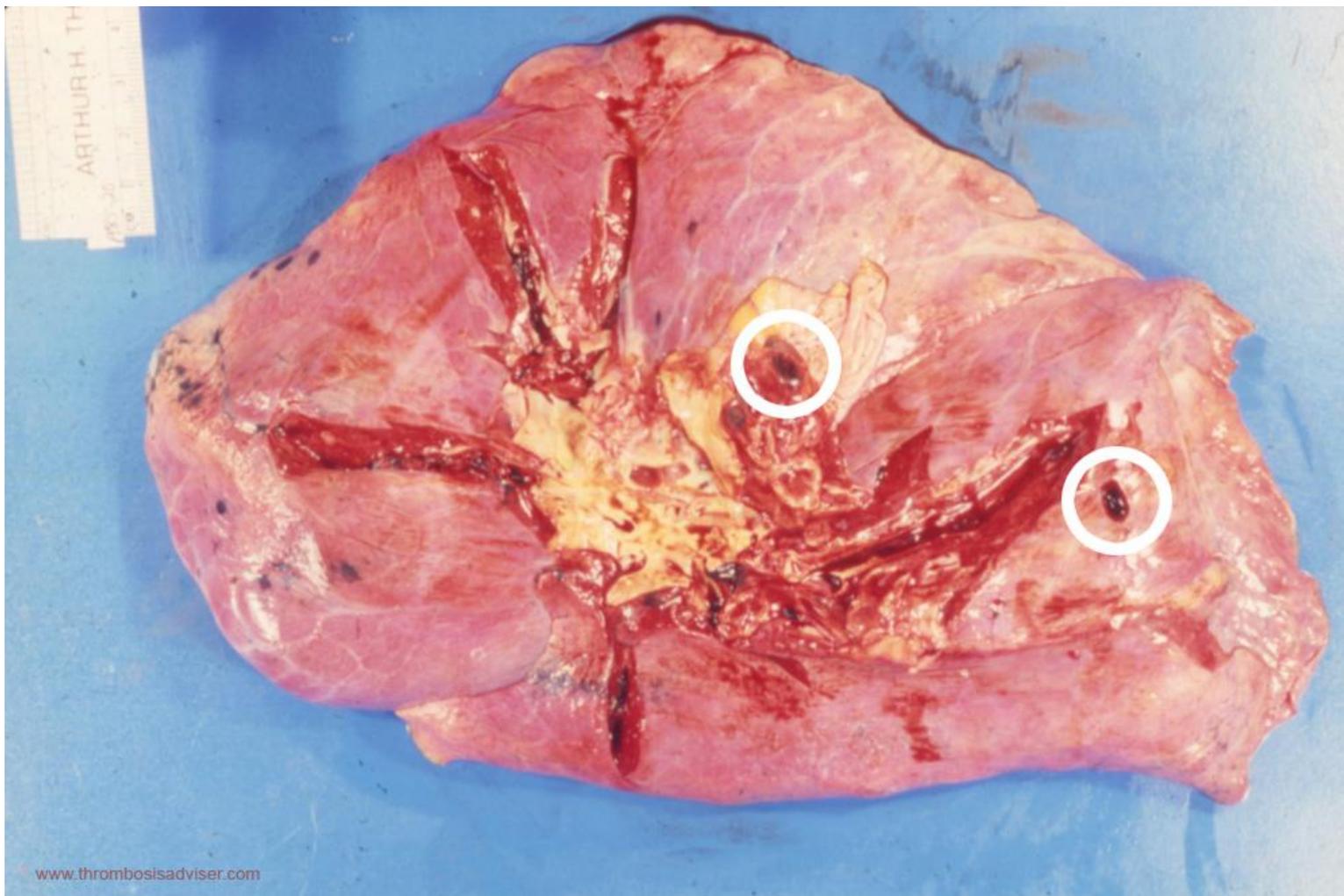


Клиническая манифестация

Эмболия лёгочной артерии



Клиническая манифестация Эмболия лёгочной артерии



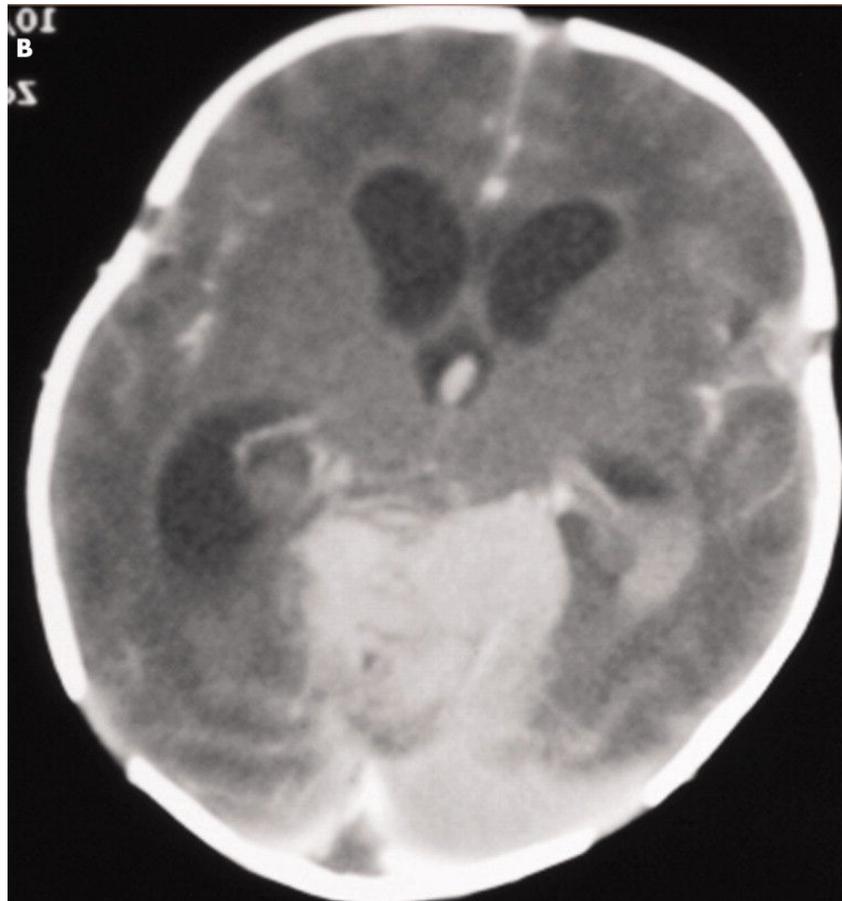
Клиническая манифестация

Тромбоз венозного синуса



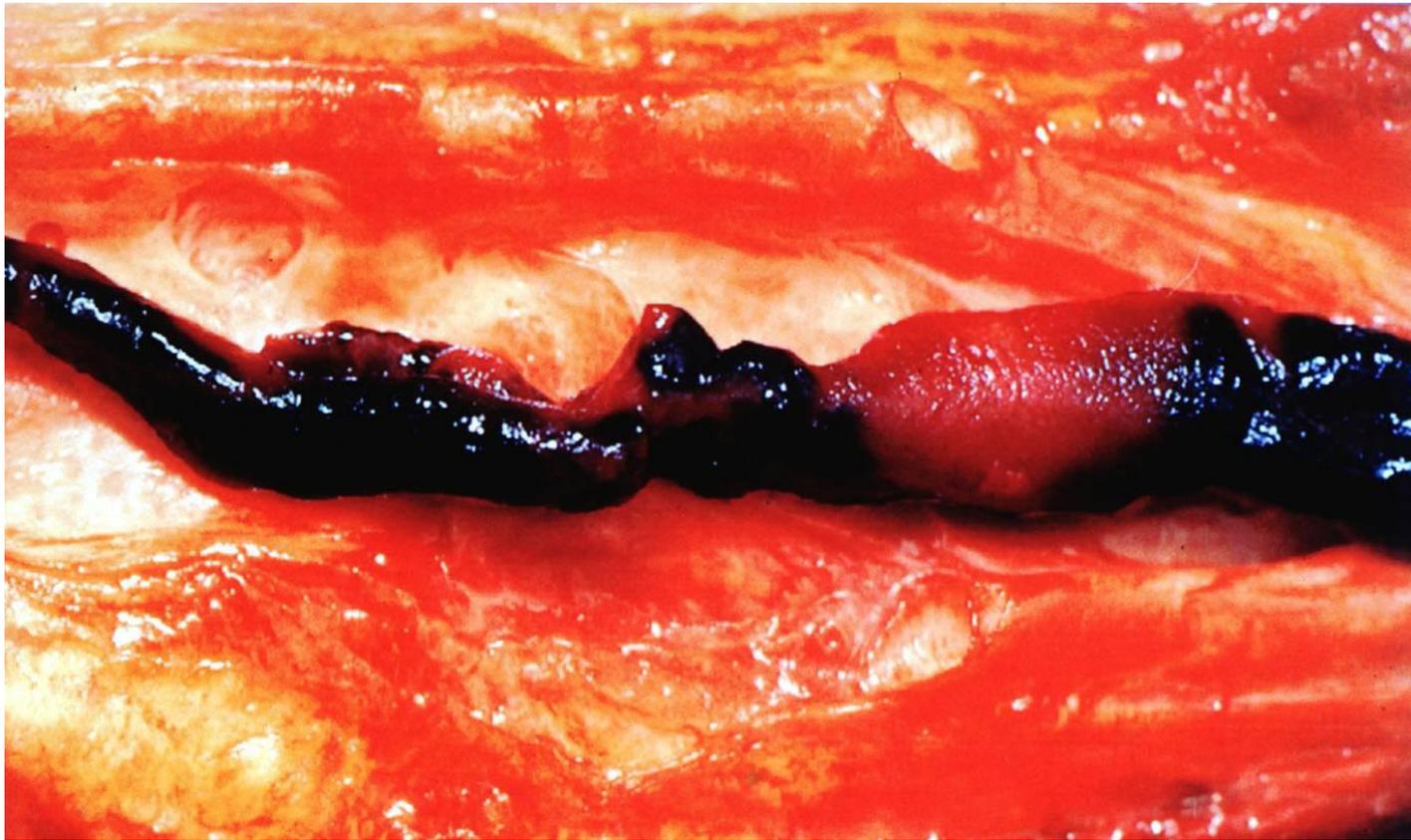
Клиническая манифестация

Тромбоз венозного синуса



Клиническая манифестация

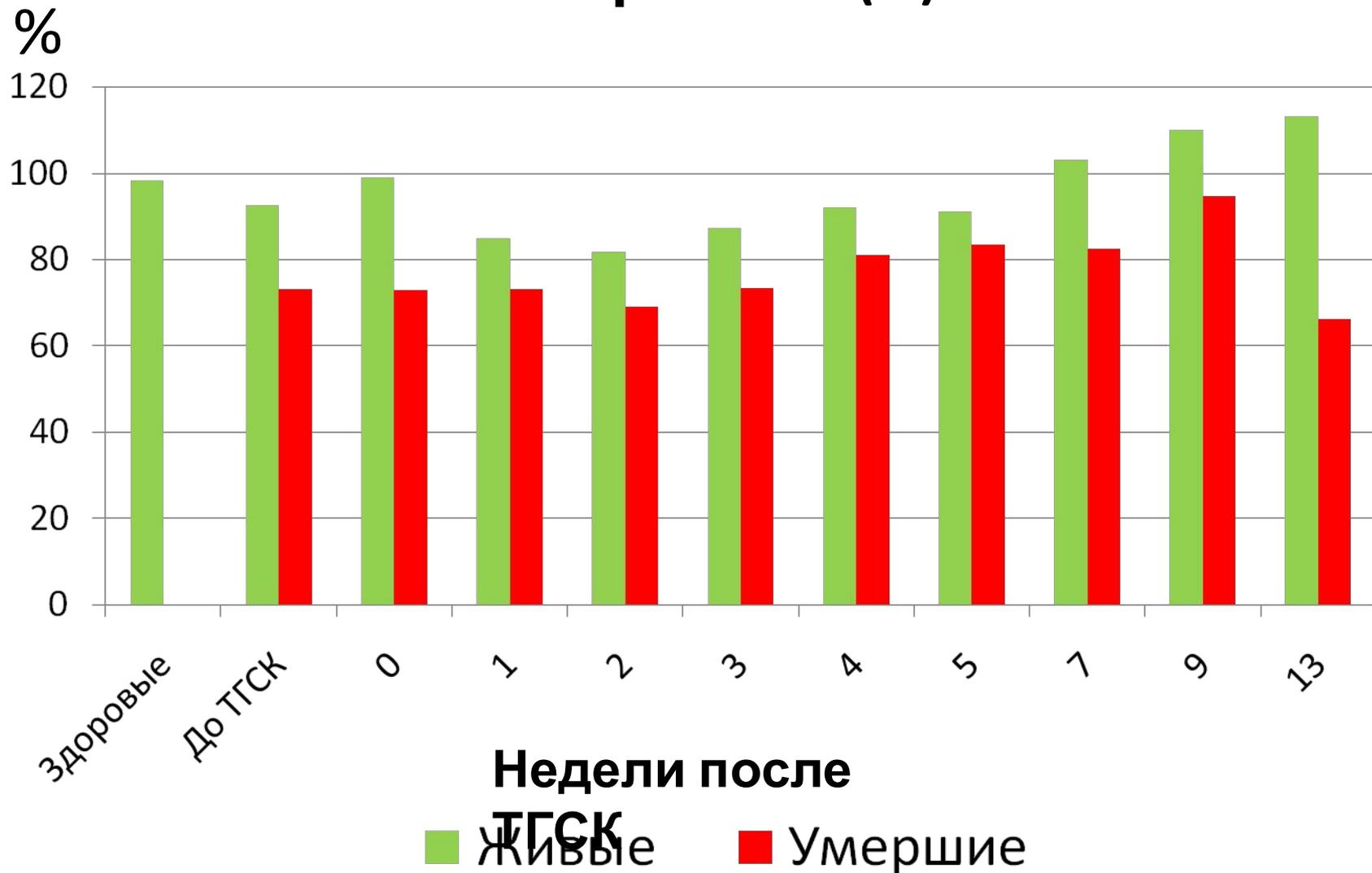
Мезентериальный тромбоз



Подтверждение диагноза

- Общий клинический анализ крови
 - эритроциты, гемоглобин
 - тромбоциты
- Коагулограмма
 - АЧТВ, ТВ, протромбин,
 - фибриноген, Д-димер

Показатели системы гемостаза после ТГСК: Антитромбин (%)

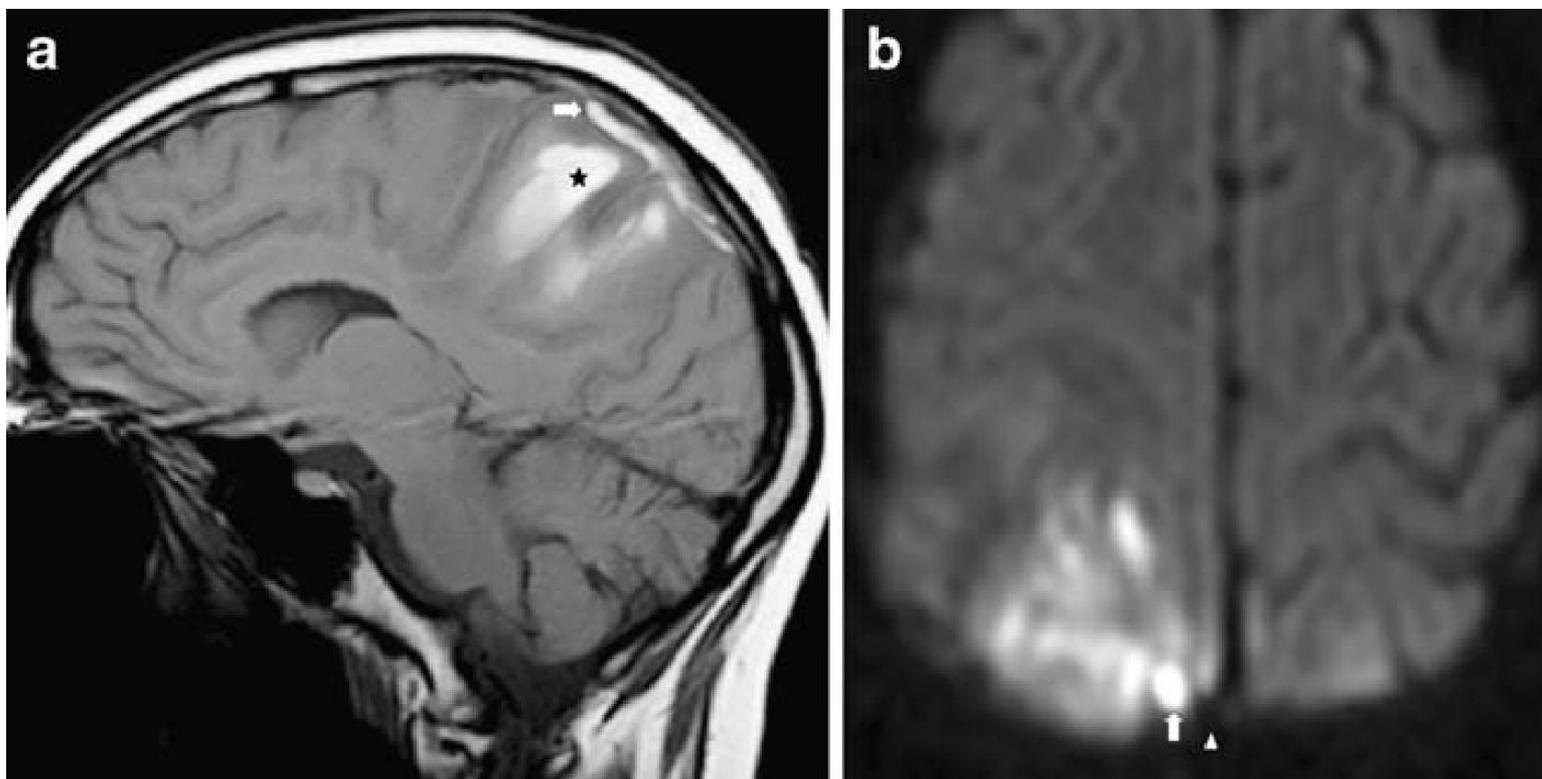


Дефицит антитромбина

- Концентрация менее 50% (N 80 -120%)
- I тип:
 - 50% концентрация, 50% активность
- II тип:
 - концентрация N, активность снижена
- Риск Nx10

Дефицит антитромбина

Церебральный тромбоз (ОЛЛ, L-asp)



Дефицит антитромбина

Ранний острый период

- Низкомолекулярный гепарин
 - 0.5 -1.0 МЕ анти-Ха/мл
- Thrombate III
 - препарат плазмы 50 МЕ/кг
- ATryn
 - рекомбинантный, доза зависит от дефицита

Дефицит антитромбина

Профилактика повторных тромбозов

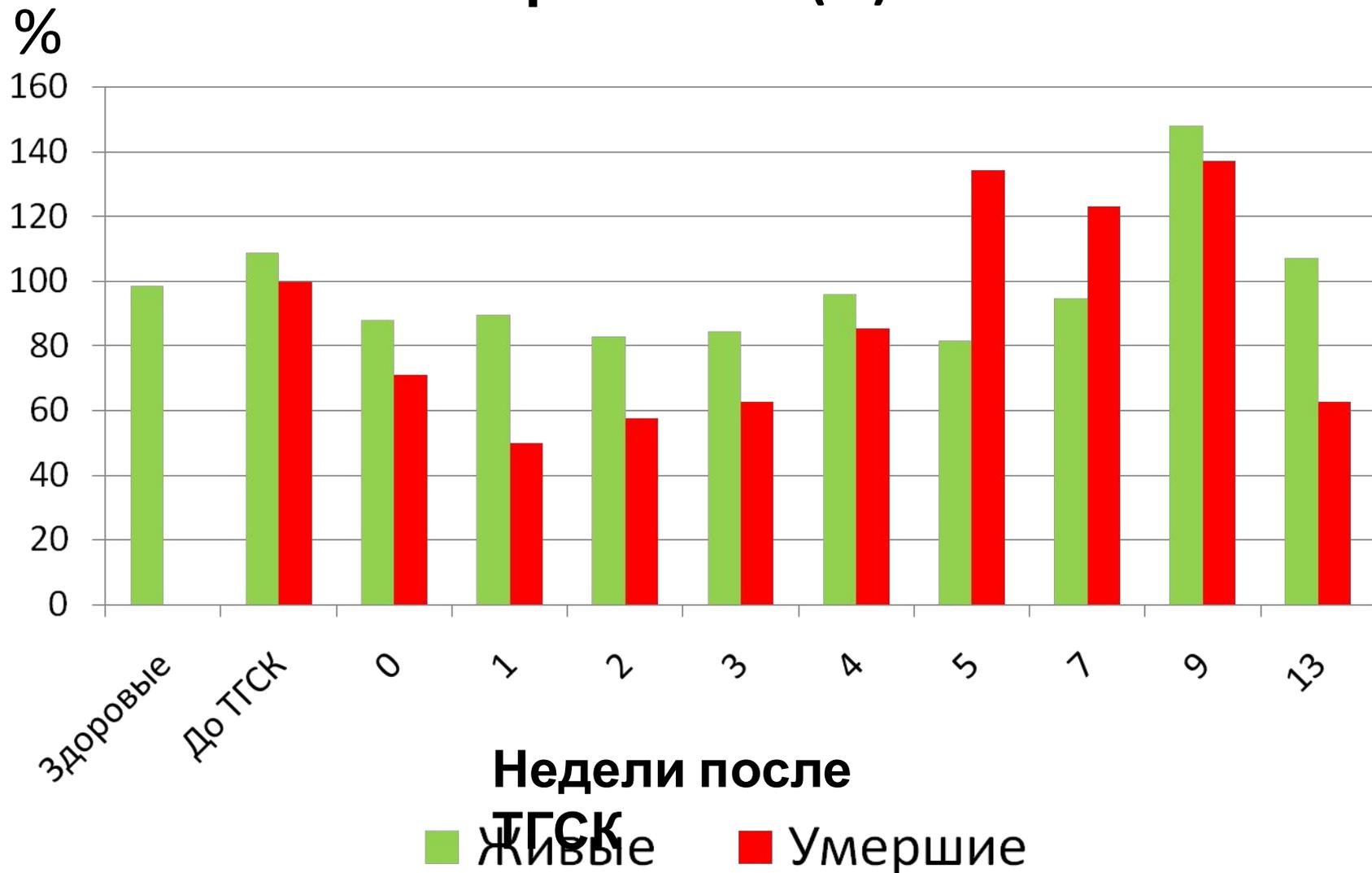
- Низкомолекулярный гепарин
 - цель 0.1-0.3 МЕ/мл
- ОЛЛ: нет однозначной стратегии
 - низкомолекулярный гепарин
 - варфарин перед LP
 - Антитромбин
 - 1 инфузия в неделю
 - Цель 3,0 МЕ/мл

Mitchell Thromb Haemost 2003

Nowak-Goettl Best Practice 2009

Payne BJH 2007

Показатели системы гемостаза после ТГСК: Протеин С (%)



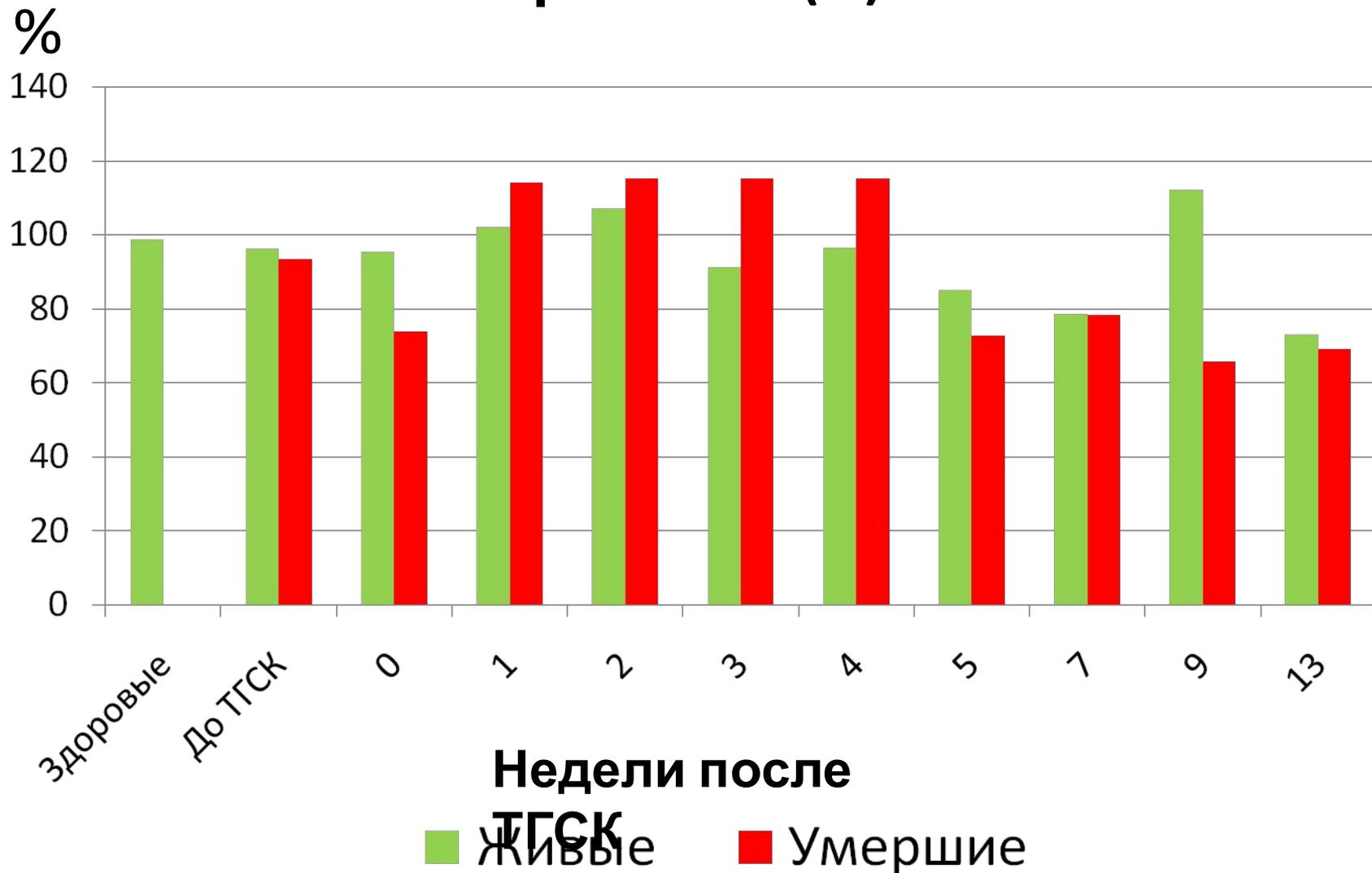
Клиническая манифестация Фульминантная пурпура взрослых



Дефицит протеина С

- **Терапия новорожденных**
 - СЗП 10 мл/кг x 2 раза в сутки, затем
 - варфарин и/или
 - Drotrecogin Alfa (рекомбинантный)
 - Human Protein C Concentrate
- **Терапия детей и взрослых**
 - варфарин (умеренные дозы!)

Показатели системы гемостаза после ТГСК: Протеин S (%)

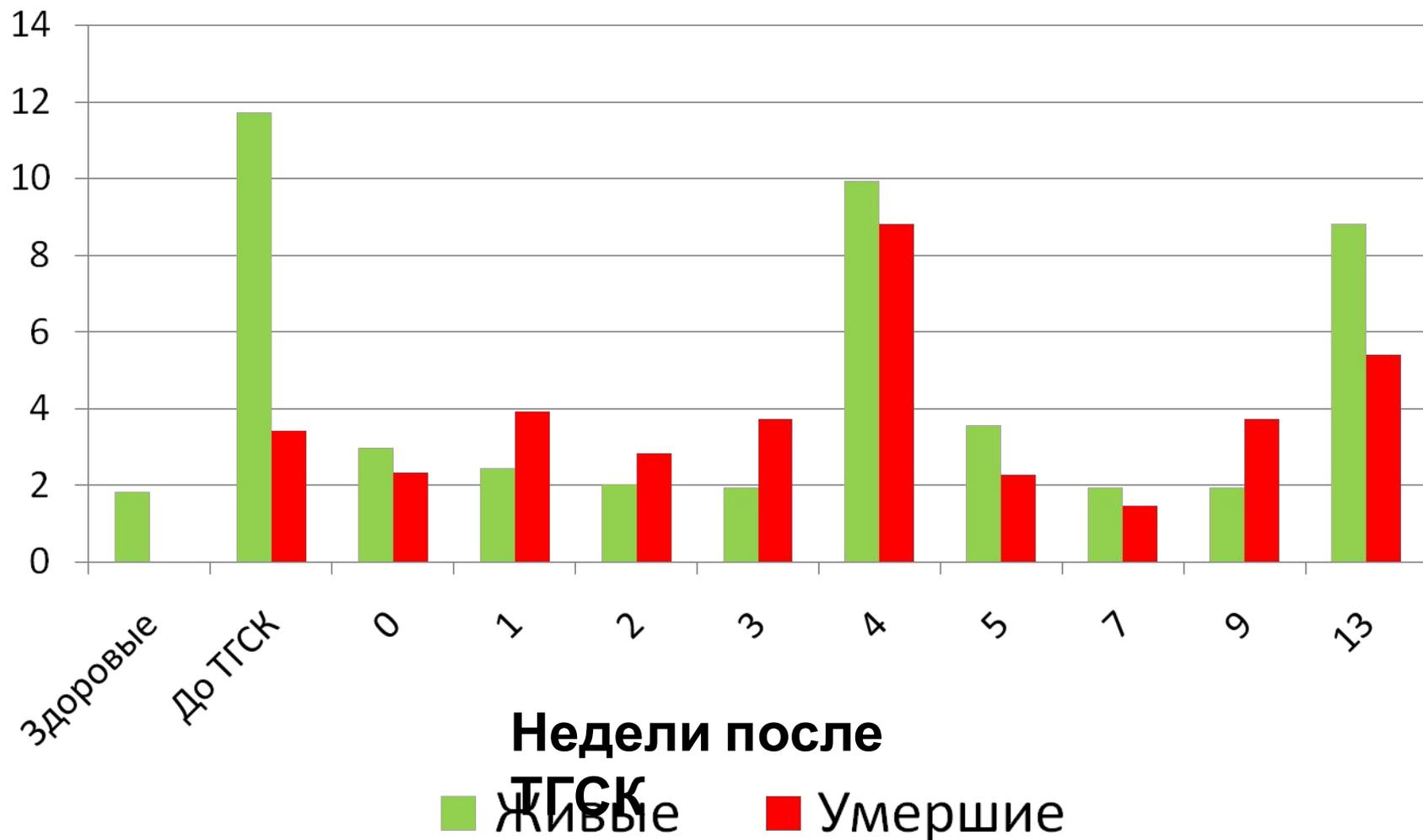


Дефицит протеина S

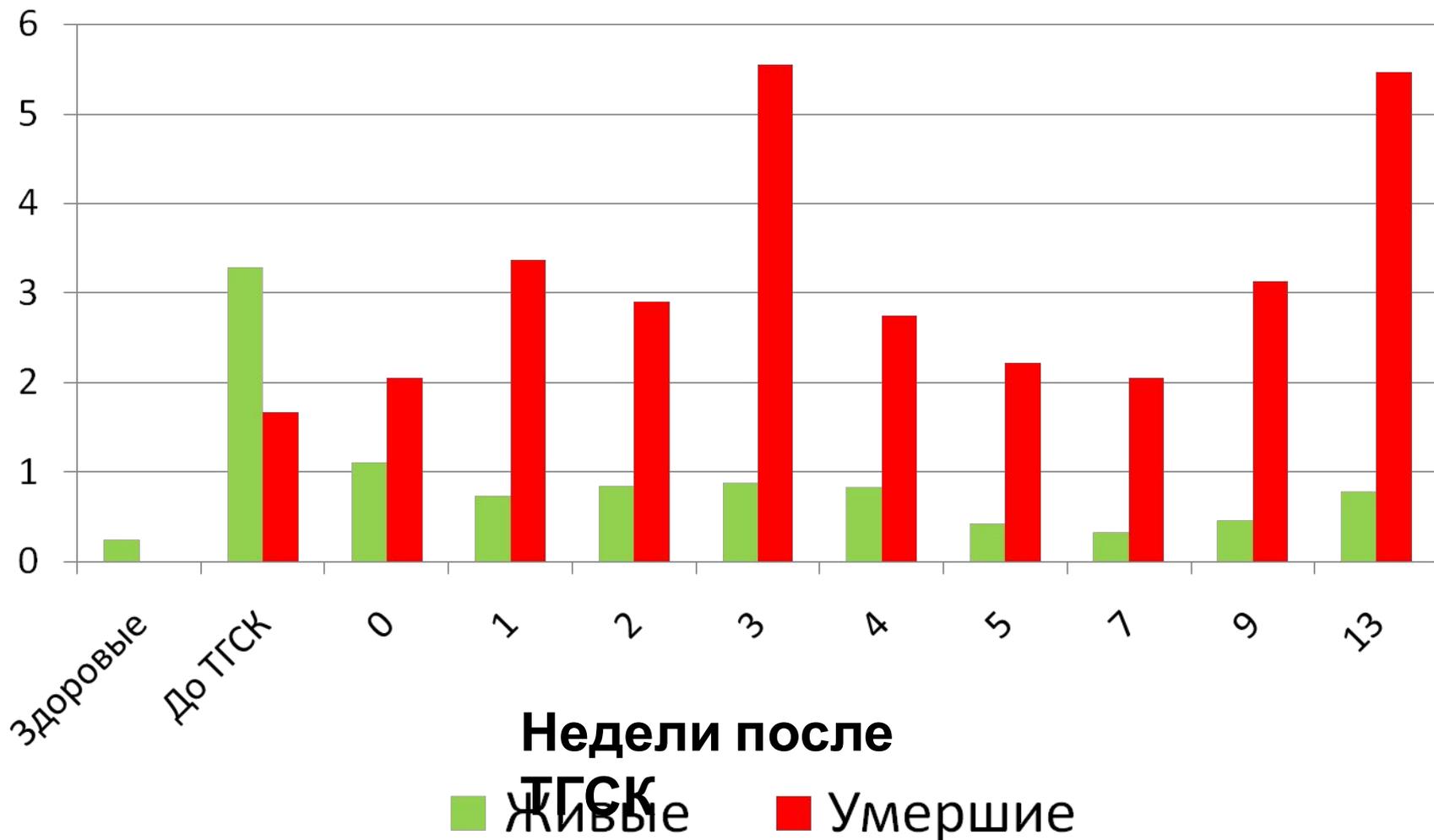
Коронарный тромбоз



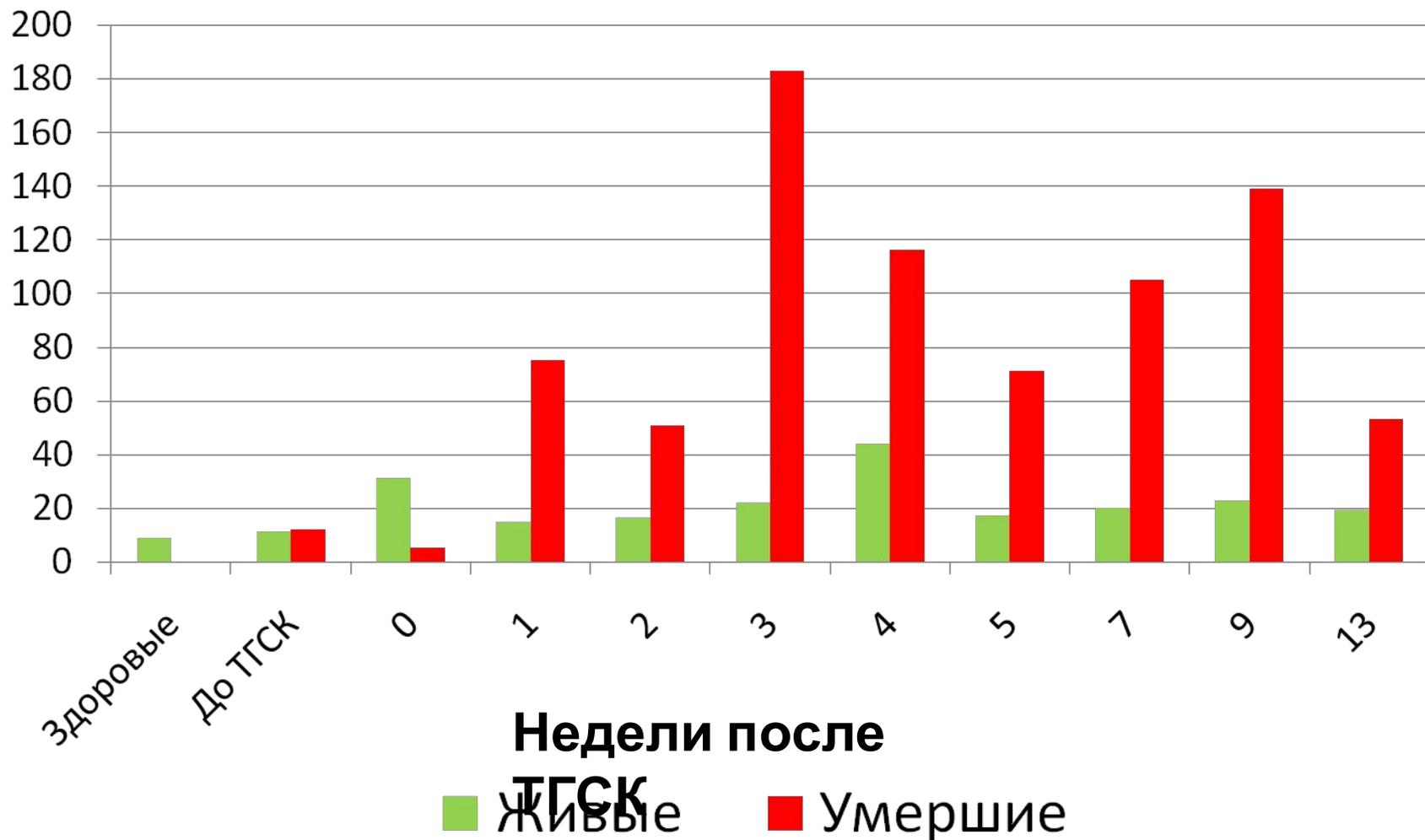
Показатели системы гемостаза после ТГСК: Комплекс Тромбин-Антитромбин (нг/мл)



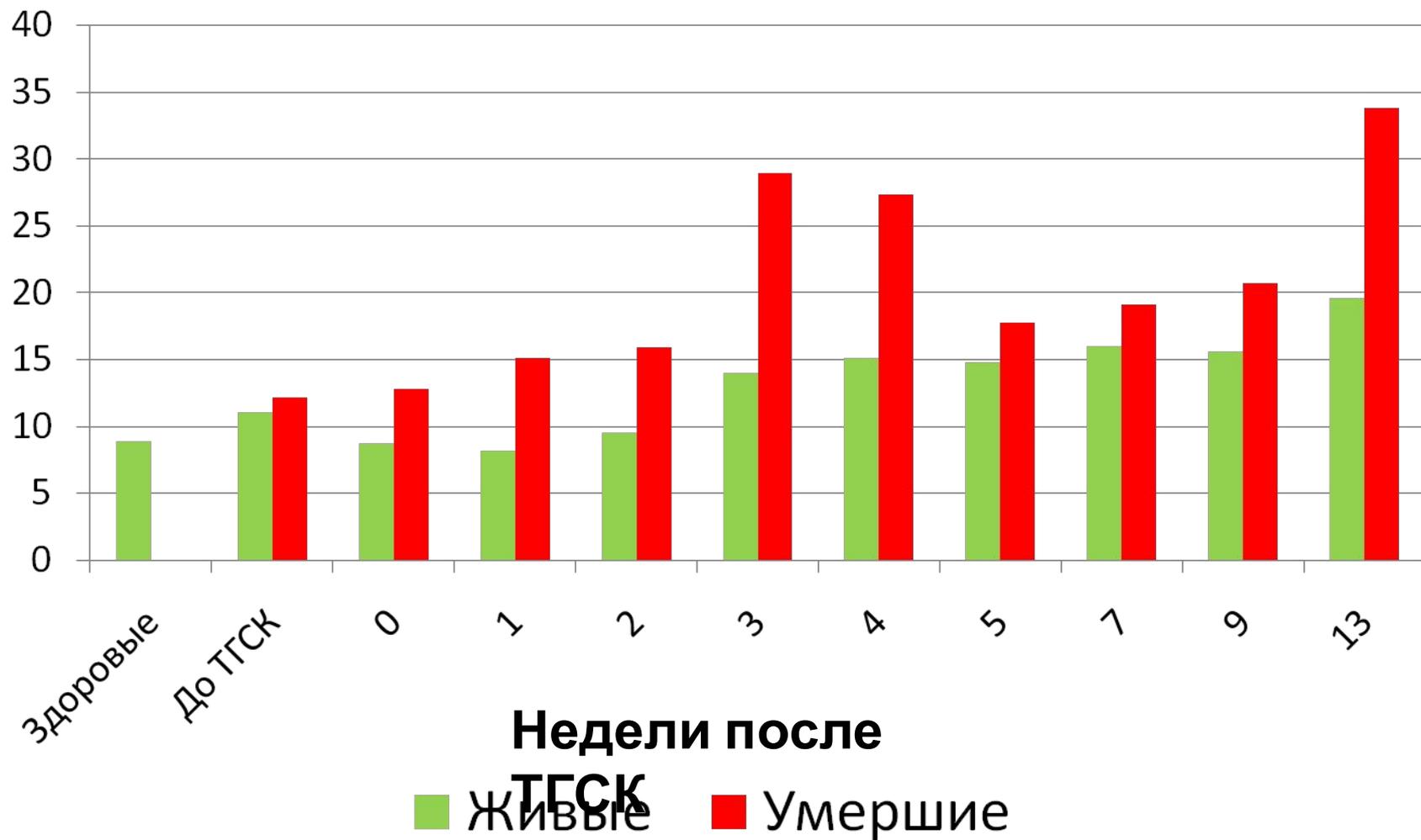
Показатели системы гемостаза после ТГСК: D-димер (мг/мл)



Показатели системы гемостаза после ТГСК: Растворимый фибрин-мономер (мг/мл)



Показатели системы гемостаза после ТГСК: Тромбомдулин (нг/мл)



Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

- характеризуется формированием богатых тромбоцитами тромбов в микрососудах
- не является специфической нозологией, наблюдается при ряде заболеваний
- ключевыми лабораторными признаками являются микроангиопатическая гемолитическая анемия (фрагментация эритроцитов, приводящая к наличию шизоцитов в мазке периферической крови) и тромбоцитопения

Факторы риска ТМА после ТГСК

- Алло-ТГСК
- Неродственный донор
- Острая РТПХ
- Использование CsA и такролимуса
- Тотальное облучение тела
- Вено-окклюзивная болезнь
- Инфекции
- ✓ Вирусные (ЦМВ, герпес, аденовирус)
- ✓ Бактериальные (*Helicobacter pylori*, пневмококк)
- ✓ Грибковые

Частота и факторы риска развития тромботической микроангиопатии (ТМА) после ТГСК

Исследование (годы)	Частота (%)	Диагностика, сроки после трансплантации: медиана (диапазон), дни	Идентифицированные факторы риска
Roy et al (1989-1998)	17 (6,5)	43 (20-99)	Женский пол, MUD, HLA-mismatch, инфекции, оРТПХ III-IV
Paquette et al (1983-1996)	7 (1,7)	71 (47-105)	MUD, Cs/Pred/MTX
Lacopino et al (1985-1995)	9 (0,5)	91 (14-240)	MUD, HLA-mismatch
Fuge et al (1993-1999)	22 (4,8)	58 (3-657)	Возраст, женский пол, MUD, оРТПХ
Ruutu et al (1996-1997)	23 (5,7)	44 (13-319)	Женский пол, неродственный донор
Elliott et al (1999-2001)	8 (6,8)	44 (16-240)	MUD, немиелоаблативные режимы, костный мозг
Daly et al (1992-1999)	25	27 (17-484)	Неродственный донор, оРТПХ, ВОД
Hahn et al (1994-2000)	18 (12)	57 (15-303)	T-деплеция метилпреднизолоном, неродственный донор
Shimoni et al (2000-2004)	22 (17)	30 (12-390)	Неродственный донор, оРТПХ, повторная трансплантация в течение 6 мес
Uderzo et al (1994-1997)	28 (21,4)	46 (21-80)	Неродственный донор

Влияние генетического полиморфизма на тромботические осложнения у пациентов после ТГСК

Обнаружено, что:

–675 4G аллель гена *PAI-1* увеличивает риск развития катетерных тромбозов в 5,7 раз

–675 4G аллель гена *PAI-1* часто обнаруживается у пациентов с VOD

Частота развития нарушений гемостаза связана с развитием РТПХ

У пациентов с –675 4G аллелем гена *PAI-1* активность *PAI-1* (наиболее важная сериновая протеаза, ингибирующая локальный фибринолиз) увеличивается на 25%.

Мутация PAI-1

- Ингибитор активатора плазминогена
- Минорная мутация
- Провоцированные тромбозы у гомозигот
- У пациентов с онкологическими заболеваниями (ОЛЛ) – возможны остеонекрозы.

Другие тромбофилические мутации

- Исследования мутаций в генах:
 - облигатные
 - V фактора (*F5G1691A*, factor V Leiden)
 - II фактора (*F2G20210A*)
 - Факультативные
 - Метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) + содержание гомоцистеина

Мутация FV Leiden

- Резистентность к APC
- 3 – 7% популяции
- Тромбозы у 20% носителей
- 30% - повторные тромбозы
- Риск тромбоза:
 - Гетерозиготы $n \times 7$
 - Гомозиготы: $n \times 80$
 - Сочетание с мутациями антитромбина, протеина C, протеина S: $n \times 30$

Мутация РТ20210

- Ген протромбина
- 1 – 3% популяции
- Тромбозы у 6,2%
- У 40% + FV Leiden
- 18% больных с тромбозами
- Риск у гомозигот $n \times 2$
- Риск у гетерозигот $\sim n$

Мутация MTHFR

- Метилен-тетра-гидро-фолат-редуктаза
- Тромбоз:
 - ГОМОЗИГОТЫ
 - гипергомоцистеинемия
- Минорная мутация
- Спонтанные тромбозы - казуистика