

# Геморрагические диатезы

Лекция для студентов  
5 курса

# Геморрагические диатезы

Геморрагические диатезы – состояния, характеризующиеся появлением спонтанных кровотечений из кожи и/или слизистых, длительно не прекращающимся кровотечением после травмы или оперативного вмешательства или необычно сильным кровотечением после незначительного повреждения.

В основе данных клинических проявлений может лежать патология сосудистого, тромбоцитарного или плазменного звена гемостаза.

# **Наиболее часто встречающиеся патологии системы гемостаза**

- **Тромбоцитопения**
- **Передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов и фибринолитиков**
- **Дефицит фактора Виллебранда**
- **Дефицит VIII фактора - гемофилия А**
- **Дефицит IX фактора - гемофилия В**

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of platelets. The platelets are small, disc-shaped cells with a reddish-purple nucleus and a lighter cytoplasm. Some are in the process of aggregation, forming a small mass. The background is dark and slightly grainy.

# Тромбоцитопения

- снижение тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9 / \text{л}$
- является второй после анемии наиболее распространенной гематологической патологией
- Количество тромбоцитов менее 100К является определением тромбоцитопении, адаптированным в соответствии с рекомендациями International Working Group

# Дифференциальная диагностика ИТП

## • Приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов

- Вторичная иммунная тромбоцитопения
- Посттрансфузионная пурпура.
- МАП (ГУС, ДВС, ТТП)
- Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.
- Синдром Кассабаха-Меррита
- Сердечно-сосудистые заболевания (аневризмы, пороки сердца, стентирование).
- Инфекционные заболевания.
- Системная красная волчанка
- Антифосфолипидный синдром.
- Гестационная тромбоцитопения
- Вирусная инфекция (герпесвирусы, хронические вирусные гепатиты).

## • Псевдотромбоцитопения.

## • Наследственные тромбоцитопении

- Тромбастения Гланцмана.
- Синдром Бернара-Сулье.
- Синдром серых тромбоцитов.
- Синдром Вискотта-Олдрича.
- анемия Фанкони

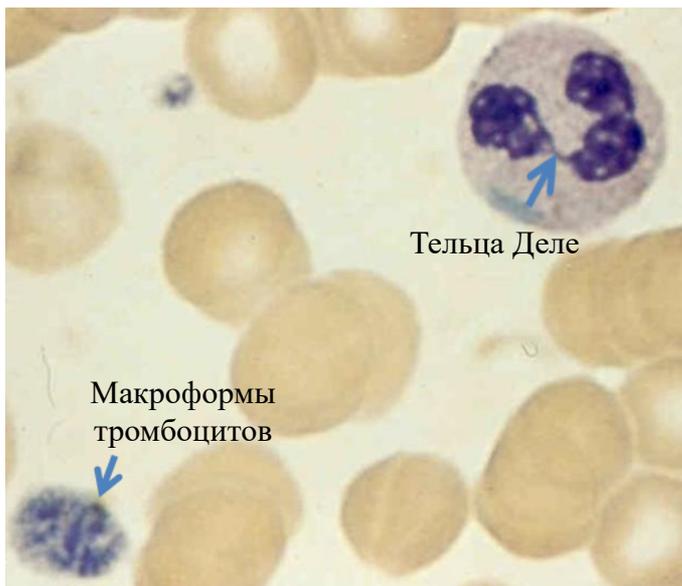
## • Приобретенные тромбоцитопении вследствие нарушения продукции тромбоцитов

- Лекарственно-опосредованная тромбоцитопения.
- Инфекционные заболевания.
- Токсическая (алкоголь и др.).
- Метастатическое поражение костного мозга при неоплазмах.
- Заболевания системы кроветворения (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, лимфопролиферативные заболевания и др.).

# Наследственные тромбоцитопатии

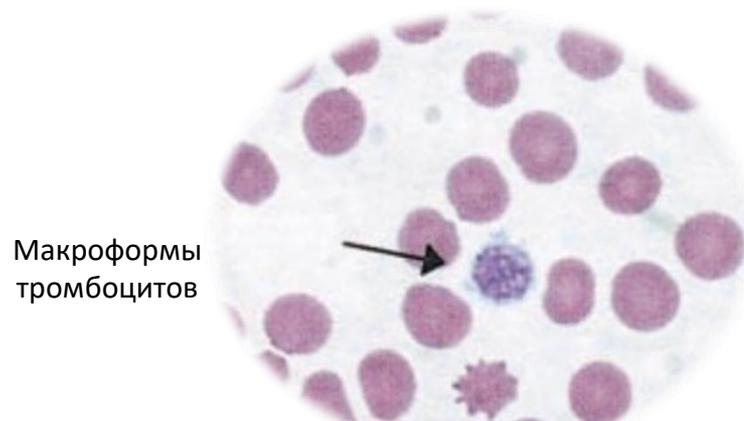
## Аномалия Мея-Хегглина

Редкое наследственное заболевание, характеризующееся лейкопенией, наличием в гранулоцитах и моноцитах больших базофильных включений (тельца Деле), тромбоцитопенией, появлением в периферической крови гигантских тромбоцитов



## Синдром Бернара-Сулье

Наследственное нарушения функции тромбоцитов, обусловленное потерей рецептора GpIb/V/IX, связывающего WF во время адгезии тромбоцитов на ранней стадии первичного гемостаза



## Синдром Вискотта-Олдрича

Наследственное заболевание, в основе которого лежит мутация структуре гена WASP, расположенного в коротком плече X-хромосомы.

Клиника: Тромбоцитопения + Экзема + Первичный иммунодефицит



- Иммунная тромбоцитопения - аутоиммунное заболевание, характеризующееся низким количеством тромбоцитов ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ), развивающееся в результате повышенного разрушения тромбоцитов под действием антител против нормальных тромбоцитарных антигенов, снижения продукции тромбоцитов и проявляющееся геморрагическим синдромом петехиально-пятнистого или синячкового типа

- Может быть

первичной и вторичной

острой (до 6 мес.) и хронической

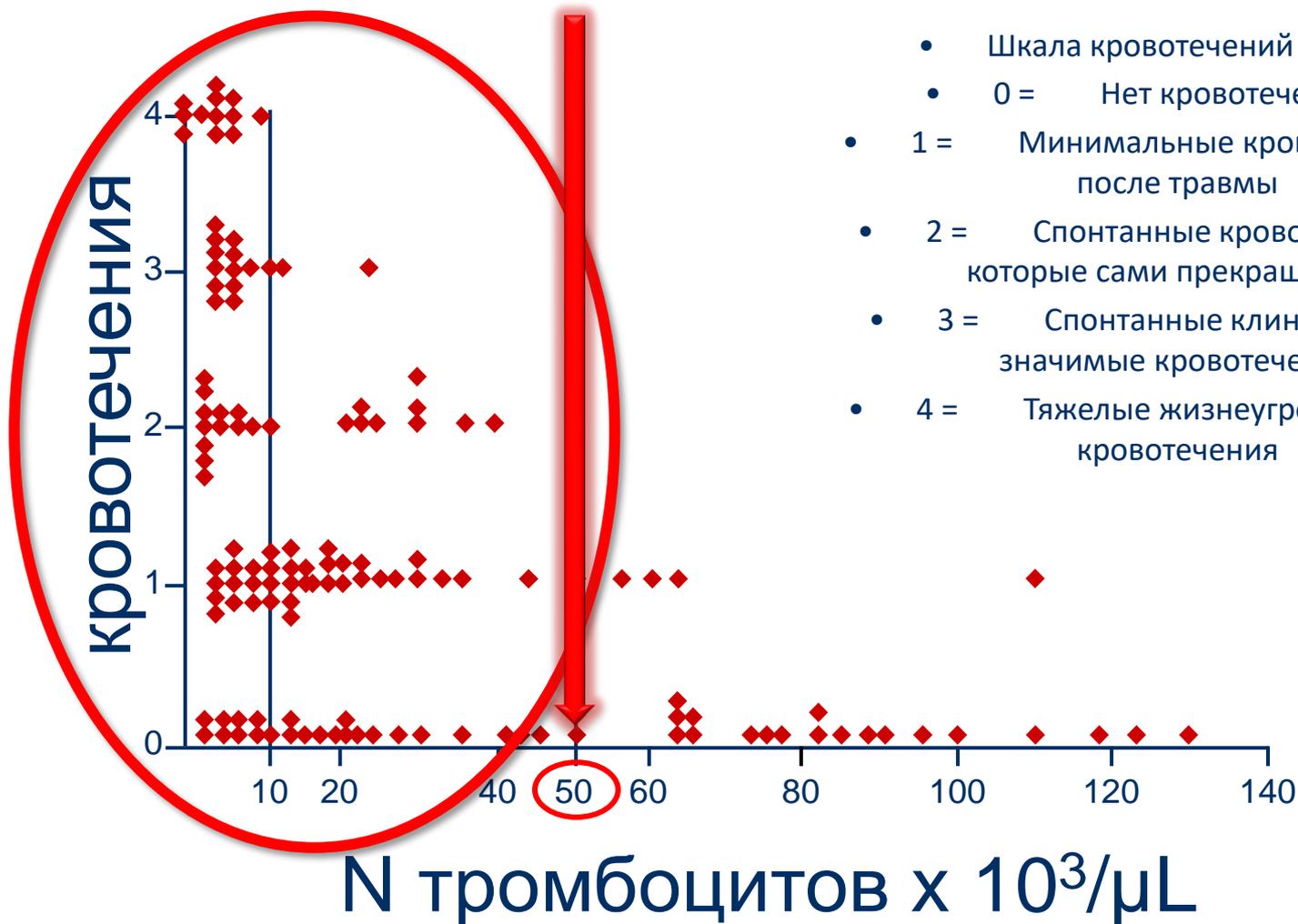
- Для описания стадий ИТПП используют только термины, имеющие отношение к лечению ИТПП и формулировке прогноза:

- Впервые выявленная ИТПП

- Стойкая ИТПП (3-12 месяцев)

- Хроническая ИТПП (>12 месяцев)

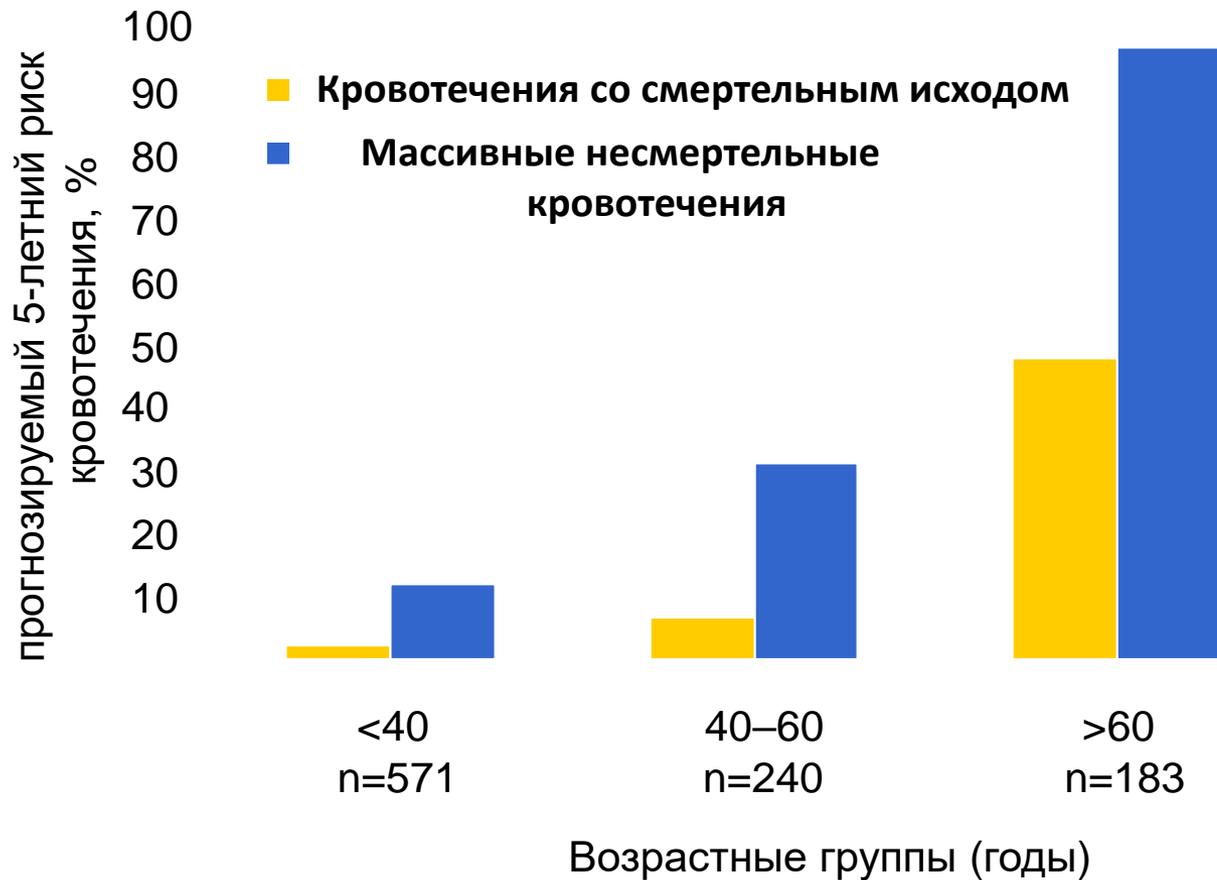
# Риск кровотечений возрастает с уровня тромбоцитов менее 50 тыс/мкл



- Шкала кровотечений ВОЗ:
- 0 = Нет кровотечения
- 1 = Минимальные кровотечения после травмы
- 2 = Спонтанные кровотечения, которые сами прекращаются
- 3 = Спонтанные клинически значимые кровотечения
- 4 = Тяжелые жизнеугрожающие кровотечения

# Тяжелые и летальные геморрагические осложнения ИТП: зависимость от возраста

Cohen et al. Arch Intern Med, 2000;160:1630-1638



# Клинические признаки и течение ИТП

## Дети

## Взрослые

обычно острая,  
кратковременная  
( хроническая у ~10%-20%)

хроническая у большинства  
пациентов

часто после вирусной  
инфекции или  
иммунизации

нет определенных  
предшествующих заболеваний

спонтанные ремиссии у  
80%-90% за 2-8 недель

спонтанные ремиссии у <10%

рефрактерность у 15%-30%

рефрактерность у 30%-50%

очень низкий риск  
смертности или серьезных  
кровотечений

уровень смертности 8%-16%  
( рефрактерность);  
5% уровень фатальных  
кровотечений (острых)

# Клиника идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

характеризуется петехиально-пятнистым

( синячковым ) типом кровоточивости:

- петехии, пурпура как на коже , так и на слизистых, экхимозы (синяки), гематомы
- кровотечения из слизистых ( носа, полости рта, меноррагии, ЖКТ, гематурия)
- длительно непрекращающиеся кровотечения после оперативных вмешательств, травм
- кровоизлияния в склеры, ЦНС, субдуральные гематомы

# Механизмы, лежащие в основе ИТП

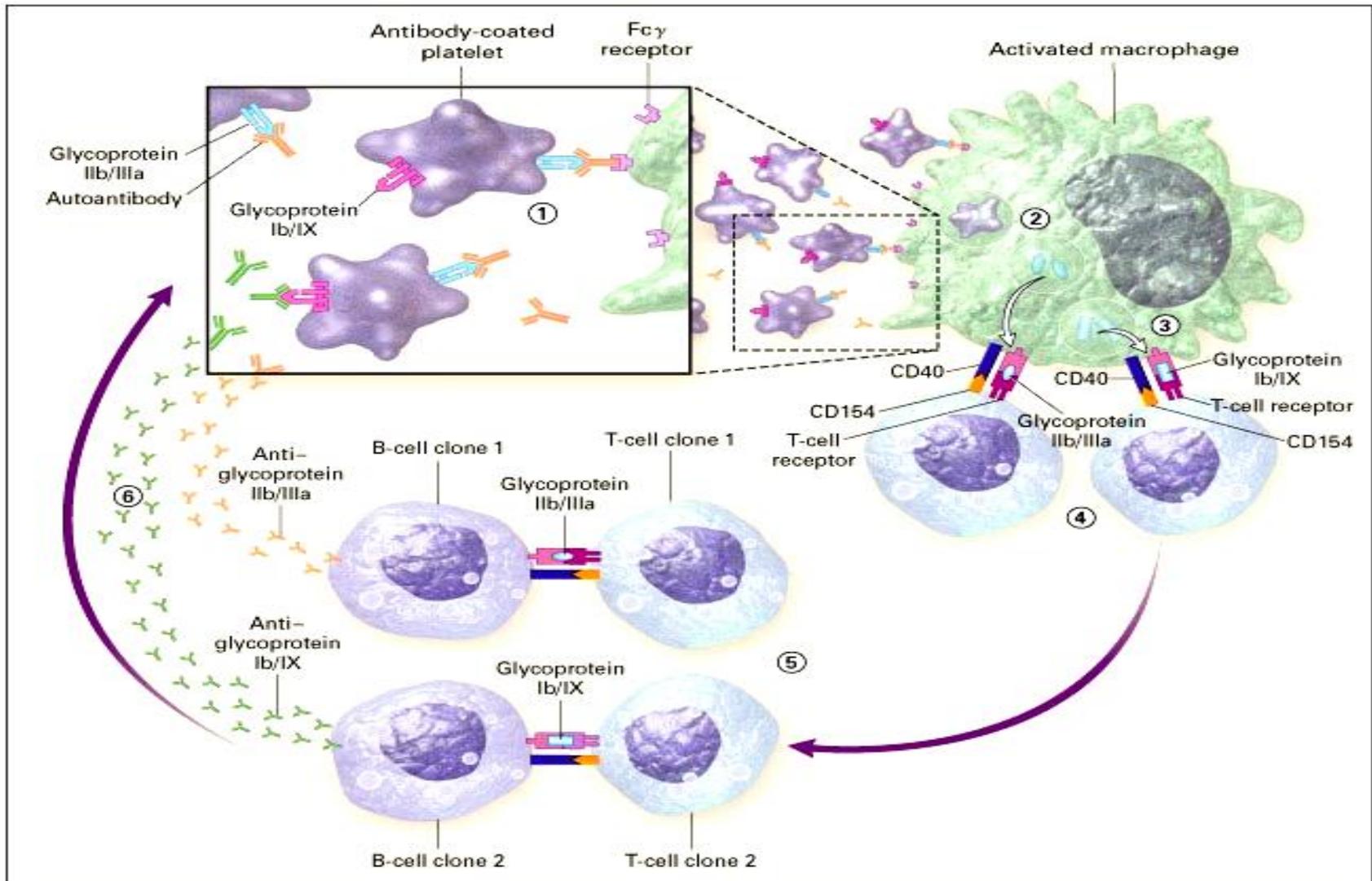
## □ Аутоиммунные механизмы

- Антитромбоцитарные антитела, секретируемые аутореактивными В-лимфоцитами
- Дисфункциональная клеточная иммунность ( аутореактивные Т-клетки)
- Т-опосредованная клеточная цитотоксичность
- Активация натуральных киллеров

## □ Нарушенный тромбоцитопоез

- Аутоантитела супрессируют мегакариоцитопоез и тромбопоэз
- Дизрегуляция тромбопоэтина

# Патогенез иммунной тромбоцитопении



# Клеточные иммунные механизмы ИТП

- **Т клетки**
  - провоспалительный ответ через увеличение активности Th1/Th2 клеток [1]
  - олигоклональный профиль и Т-клеток [2]
  - реактивные к тромбоцитам Т клетки, направленные на GPIIb/IIIa [3]
  - цитотоксические Т клетки реагируют с аутологичными тромбоцитами s<sup>[4]</sup>
  - резистентность CD4+ Т клеток к апоптозу<sup>[5]</sup>
  - снижение количества и функции CD4+CD25+ регуляторных Т клеток<sup>[6]</sup>
- **Антиген-презентирующие клетки**
  - Макрофаги селезенки погощают опсонизированные тромбоциты и стимулируют пролиферацию Т-клеток без экзогенного антигена<sup>[7]</sup>
  - Увеличенная костимуляторная активность на миелоидные дендритные клетки<sup>[8,9]</sup>
- **Мензехимальные стволовые клетки**
  - Снижение способности активировать Т-клеточную пролиферацию <sup>[10]</sup>

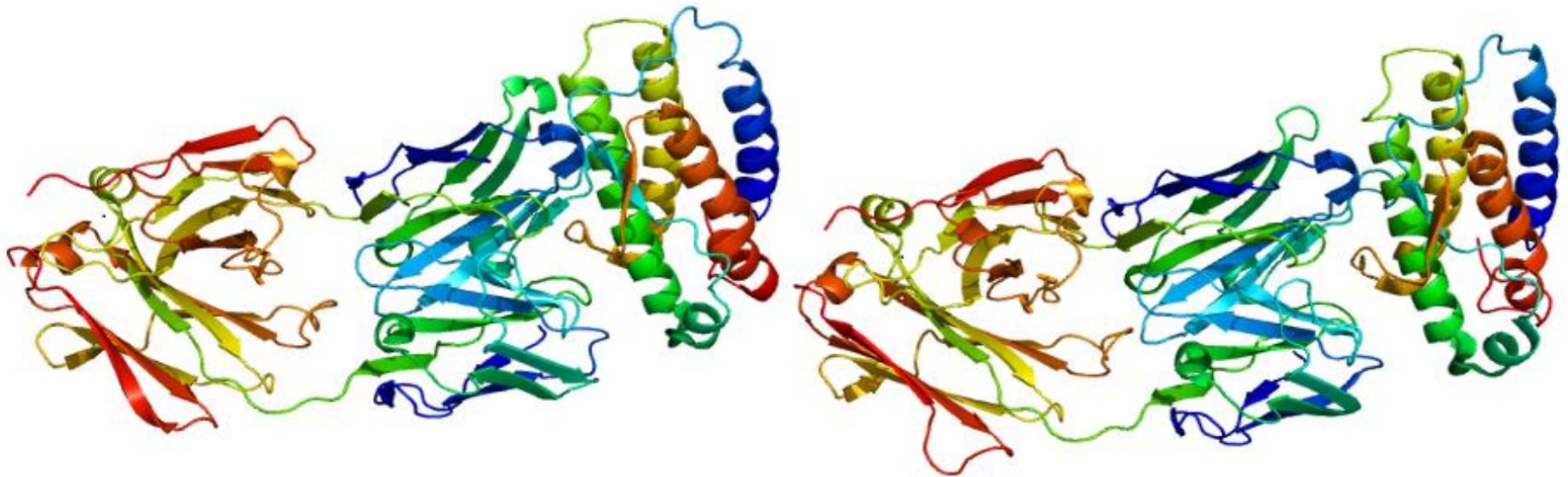
1. Zhou SF, et al. J Clin Immunol. 2013;33:938-946. 2. Ishiyama M, et al. Int J Hematol. 2006;83:147-151. 3. Kuwana M, et al. Blood. 2001;98:130-139. 4. Olsson B, et al. Nat Med. 2003;9:1123-1124. 5. c6 .Liu B, et al. Eur J Haematol. 2007;78:139-143. 7. Kuwana M, et al. J Thromb Haemost. 2009;7:322-329. 8. Catani L, et al. Exp Hematol. 2006;34:879-887. 9. Zhou Z, et al. J Clin Immunol. 2010;30:814-822. 10. Zhang D, et al. Autoimmunity. 2014;47:519-529.

# Тромбопоэтин (ТПО)

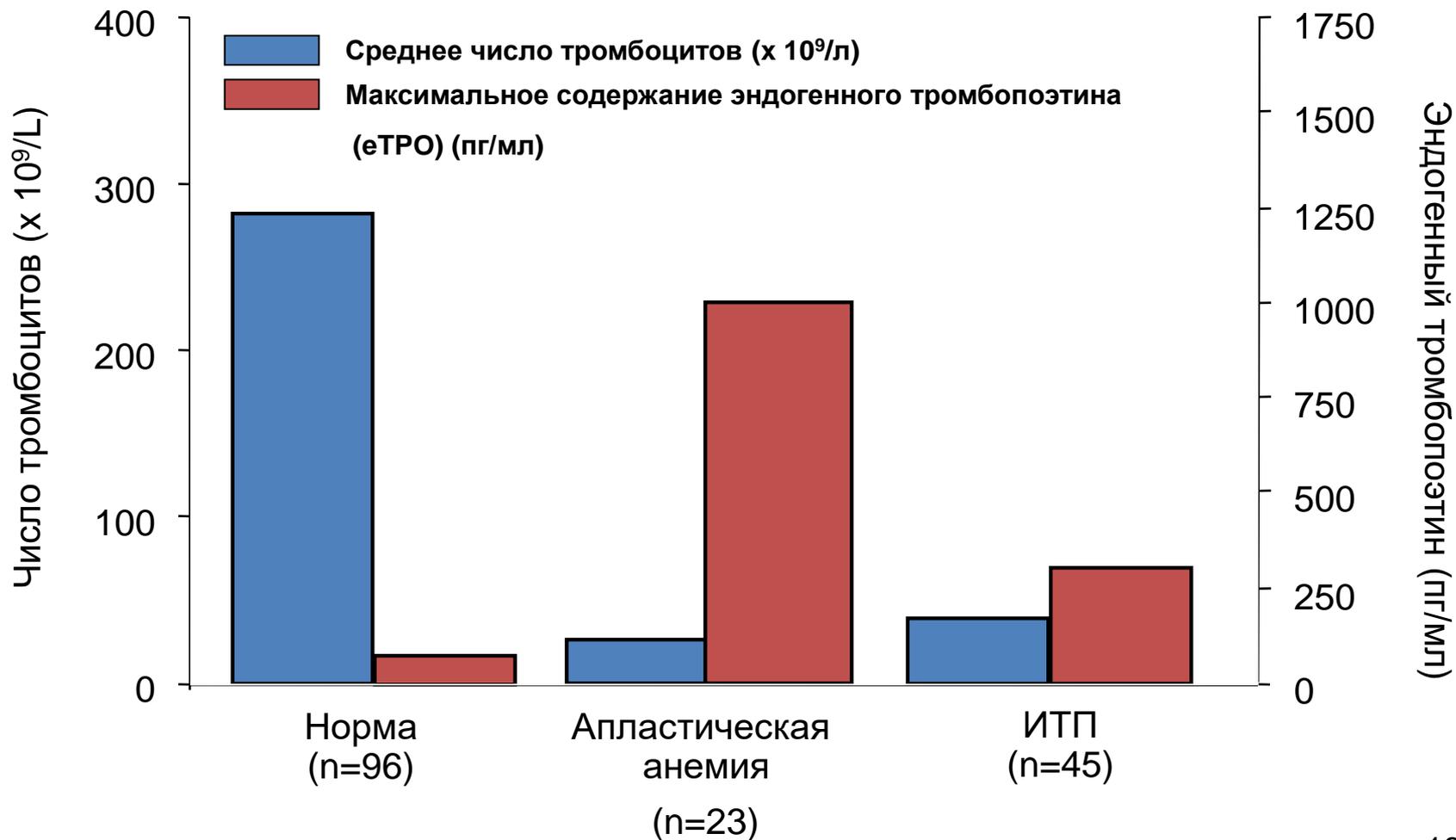
**ТПО - эндогенный фактор роста мегакариоцитов - стимулятор продукции тромбоцитов**

**Связывается со специфическим рецептором (ТПО- R)**

**Кроме того, ТПО играет центральную роль в выживании и пролиферации кроветворных стволовых КЛЕТОК**



# ИТП: относительный дефицит тромбопоэтина



# ИТП - диагноз исключение

- Среди взрослых как правило болеют молодые сохранные женщины 18-40 лет
- Кровоточивость соответствует уровню тромбоцитов, анализ крови за исключением тромбоцитов нормален
- Не существует «золотого стандарта», позволяющего достоверно поставить диагноз
- диагностика основывается на исключении иных причин изолированной тромбоцитопении
- Тест на инфицирование *H. pylori* должен быть включен в первичное обследование

# Первоначальная диагностическая оценка взрослых и детей с ИТП

## Базовая первоначальная оценка

- Анамнез
- семейный анамнез
- физикальное обследование
- полный КАК
- Количество ретикулоцитов
- мазок периферической крови
- количество иммуноглобулинов
- группа крови (Rh)
- прямой антиглобулиновый тест
- *Helicobacter pylori*
- HIV
- HCV
- костный мозг ( у отдельных пациентов)

## потенциально полезные исследования

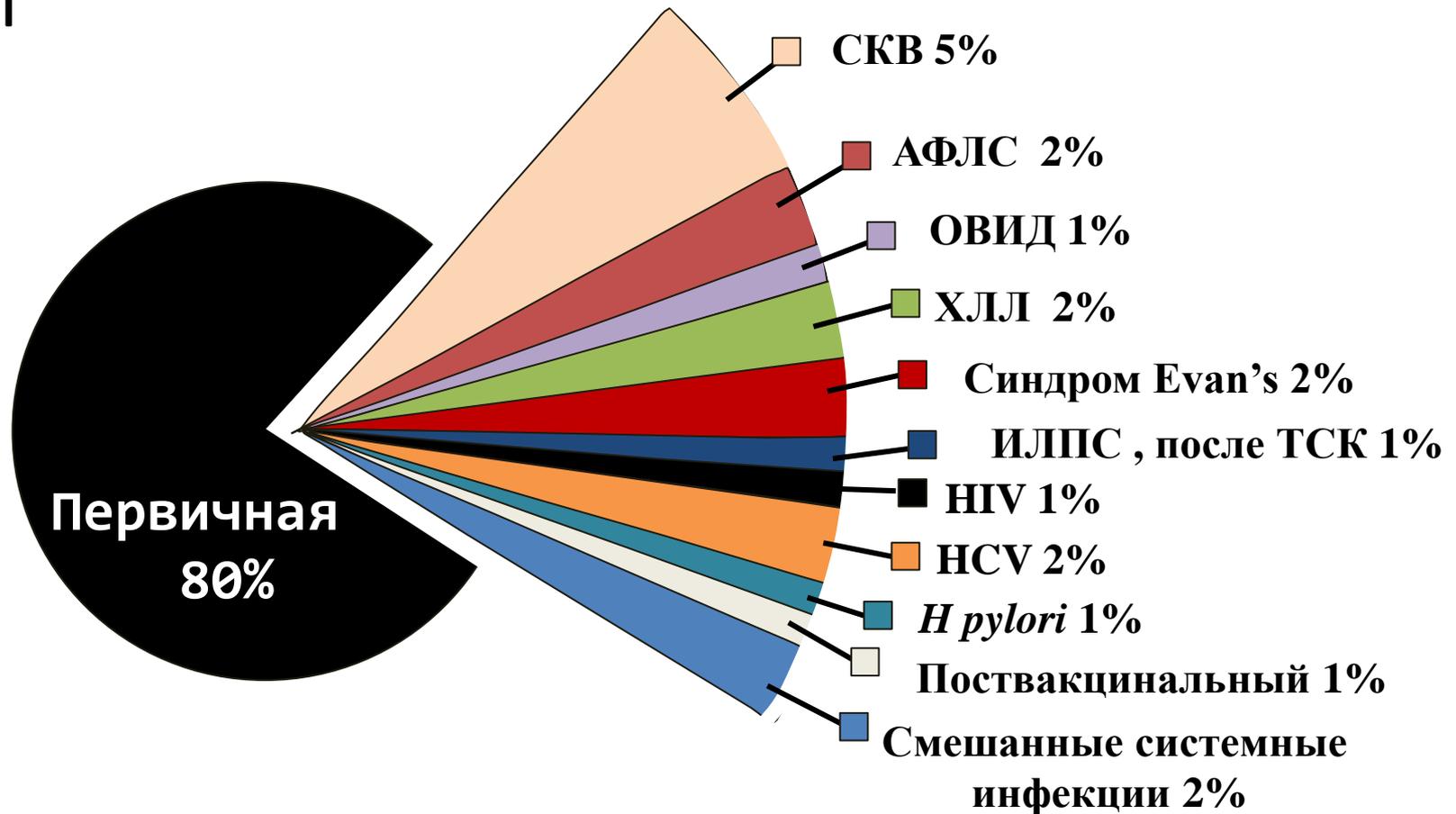
- тромбоцитарные гликопептид-специфичные антитела
- антифосфолипидные антитела (включая кардиолипин и волчаночный антикоагулян)
- антитиреоидные антитела и функция ЩЖ
- тест на беременность у женщин детородного возраста
- антинуклеарные антитела
- PCR на парвовирусы и ЦМВ

## Исследование с неопределенной ценностью

- тромбopoэтин
- ретикулярные тромбоциты
- тромбоциты-ассоциированные иммуноглобулины
- исследование длительности жизни тромбоцитов
- время кровотечения
- комплемент сыворотки

# Причины вторичной ИТП

- представляют примерно 20% от всех случаев ИТП



# Лечение. Общие рекомендации

## Госпитализация показана

- всем пациентам с тяжелыми, угрожающими жизни кровотечениями вне зависимости от количества тромбоцитов
- пациентам с тромбоцитами менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  и серьезными кровотечениями из слизистых
  - Пациенты  $> 60$  лет и перенесшие кровотечение : более высокий риск кровотечений <sup>[2]</sup>
  - кровотечения и инфекции вносят одинаковый вклад в смертность <sup>[3]</sup>
  - лечение редко показано пациентам с уровнем тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  <sup>[4]</sup>

# Неотложная терапия при ИТП

- В/в метилпреднизолон 1.0г/дн 1-3 дня
- В/в иммуноглобулин G ( 1г/кг/дн 2-3 дня)  
или
- Дексаметазон 40 мг/дн в рот 4 дня/мес
- комбинация методов лечения 1 ряда
- Переливание тромбоцитов - позволяет повысить число тромбоцитов выше  $20 \times 10^9/\text{л}$  при кровотечении у 42% пациентов с ИТП и может привести к ослаблению кровотечения
- Дополнительно: АКК ( максимально 24г/сут) в рот, в рану, в/в, СЗП, десмопрессин, противозачаточные средства

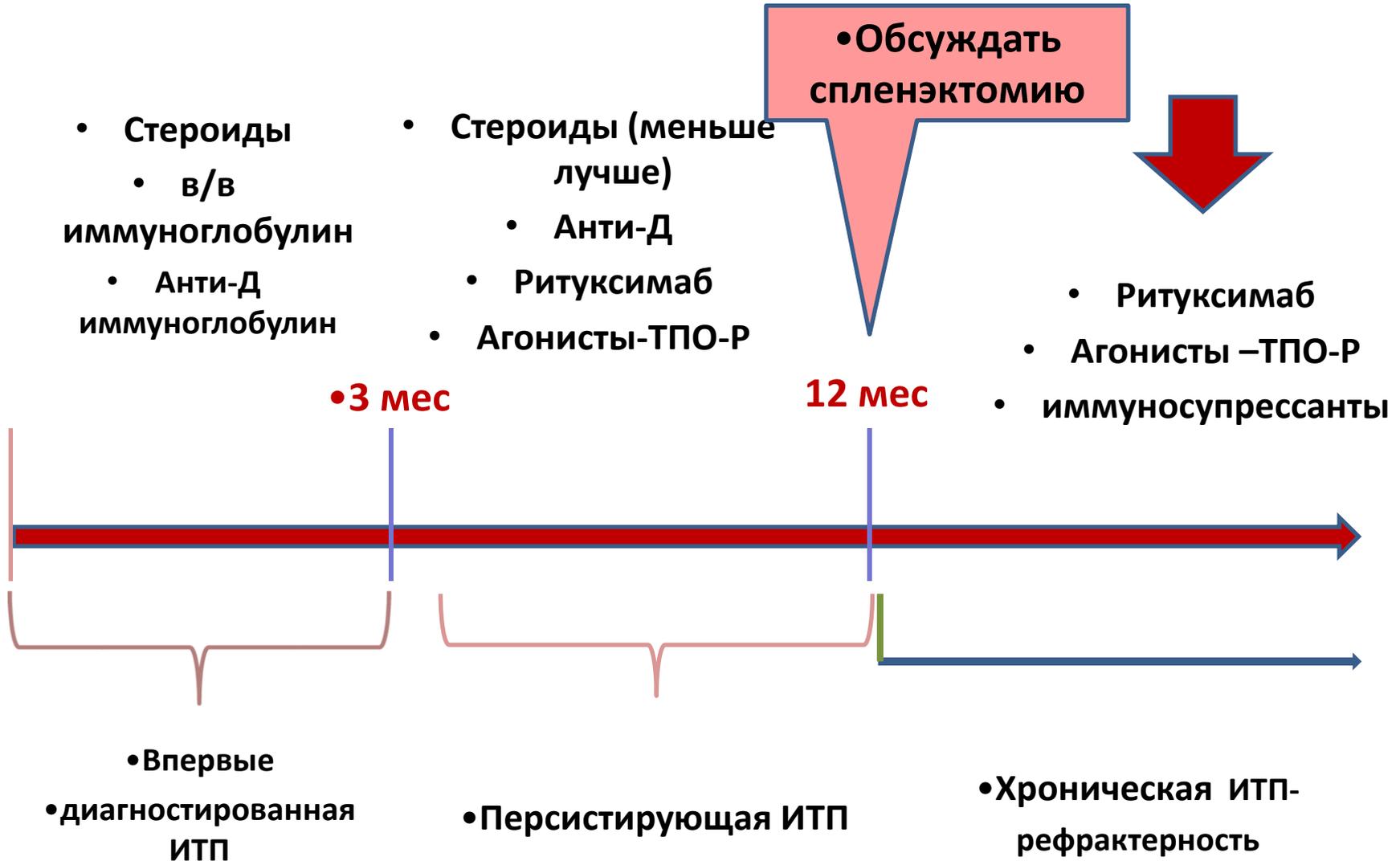
## Общие мероприятия

- Отмена лекарственных препаратов, снижающих функции тромбоцитов
- Контроль артериального кровяного давления
- Подавление менструального цикла и создание условий для минимизации вероятности травм
-

# Рекомендации по необходимому уровню тромбоцитов при ИТП

- Профилактическая санация зубов (удаление камня, глубокое очищение)  $\geq 20-30 \times 10^9 / \text{л}$
- Простые удаления зубов  $\geq 30 \times 10^9 / \text{л}$
- Сложные удаления зубов  $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$
- Местная анестезия зубов  $\geq 30 \times 10^9 / \text{л}$
- Малое хирургическое вмешательство  $\geq 50 \times 10^9 / \text{л}$
- Обширное хирургическое вмешательство  $\geq 80 \times 10^9 / \text{л}$
- Малое нейрохирургическое вмешательство  $\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$
- Офтальмологические операции  $\geq 80 \times 10^9 / \text{л}$

# Стратегия лечения ИТП



# Глюкокортикостероиды в лечении ИТП

- Преднизолон 0,5-2 мг/кг/сут р.о. 2-4 нед. (ответ  $\approx$  70-80%)
- Метилпреднизолон 1г (30мг/кг) в/в 1-7 день (ответ  $\approx$  90-95%, долговременный 5-30% )
- Дексаметазон 40 мг/день 4 дня каждые 2-4 недели (ответ  $\approx$  85%, долговременный – около 20-40%)

## Продолжительность терапии глюкокортикоидами:

- При отсутствии ответа: 3-4 недели.
- При эффективности – постепенное снижение дозы в течение 2 – 3 мес

## Побочные эффекты:

**Инфекции, СД, АГ, отеки, гипокалиемия, поражение ЖКТ, надпочечниковая недостаточность, остеопороз**

# Высокие дозы в/в IgG в лечении ИТП

- 400 мг/кг x 5 дней
- 800 – 1000 мг/кг x 1 день (8-10 часов)
- 1000мг/кг x 2 дня
- Длительные ответы как правило отсутствуют и тромбоцитопения возвращается в течение 2-4 недель
- Осложнения: миалгия, лихорадка, головная боль – у 30% пациентов, может быть похожа на ОНМК. Нередко развитие острой почечной недостаточности, асептический менингит

## Препараты IgG

Октагам

Привиджен

И.Г.Вена

Гамунекс

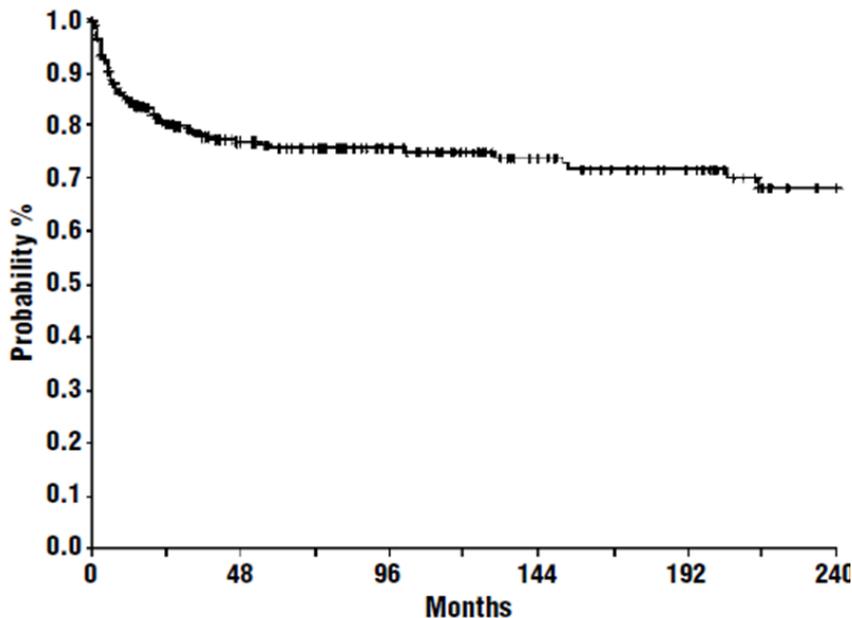
Привиджен

Габриглобин

Иммуновенин

# Спленэктомия в лечении ИТП

- Ответ: у 2/3 пациентов
- Сохранение ремиссии: 2/3 пациентов через 5 лет



- Риск сепсиса ~4% в течение 30 лет (Streptococcus pn., Neisseria meningitidis, Haemophilus infl.)
- Возможность иммунизации поливалентной пневмококковой, Hemophilus influenzae тип B, и квадривалентной менингококковой полисахаридной вакциной как минимум за 2 недели до спленэктомии

Пожизненный прием 250-500 мг 2 р/д внутрь феноксиметилпенициллина или 500 мг внутрь 2 р/д эритромицина ( UK)

- ревакцинация от пневмококка каждые 5-10 лет
- Осложнения/летальность:  
лапаротомия - 13% / 1%  
лапароскопия - 9,6% / 0,2%
- Тромбозы портальной системы:  
лапароскопия до 55%
- лапаротомия до 13%

# Ритуксимаб в лечении ИТП

- доза 375мг/м<sup>2</sup> в 1-2 недели,
- малые дозы 100 мг в/в еженедельно в течение 4 недель
- стандартная доза и кратность введения не установлены, продолжительность ответа от 2 мес у частично ответивших до 5 лет у 15-20% больных
- короткий интервал до достижения ответа (< 20 дней) (1-6 нед)
- с осторожностью при гепатите В (противовирусная терапия)
- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- фатальные инфузионные реакции
- кожнослизистые реакции
- Риск тяжелых инфекций
  - французский регистр: 5 случаев на 100 пациентов в год
  - У 5% развивается гипогаммаглобулинемия

## Therapy

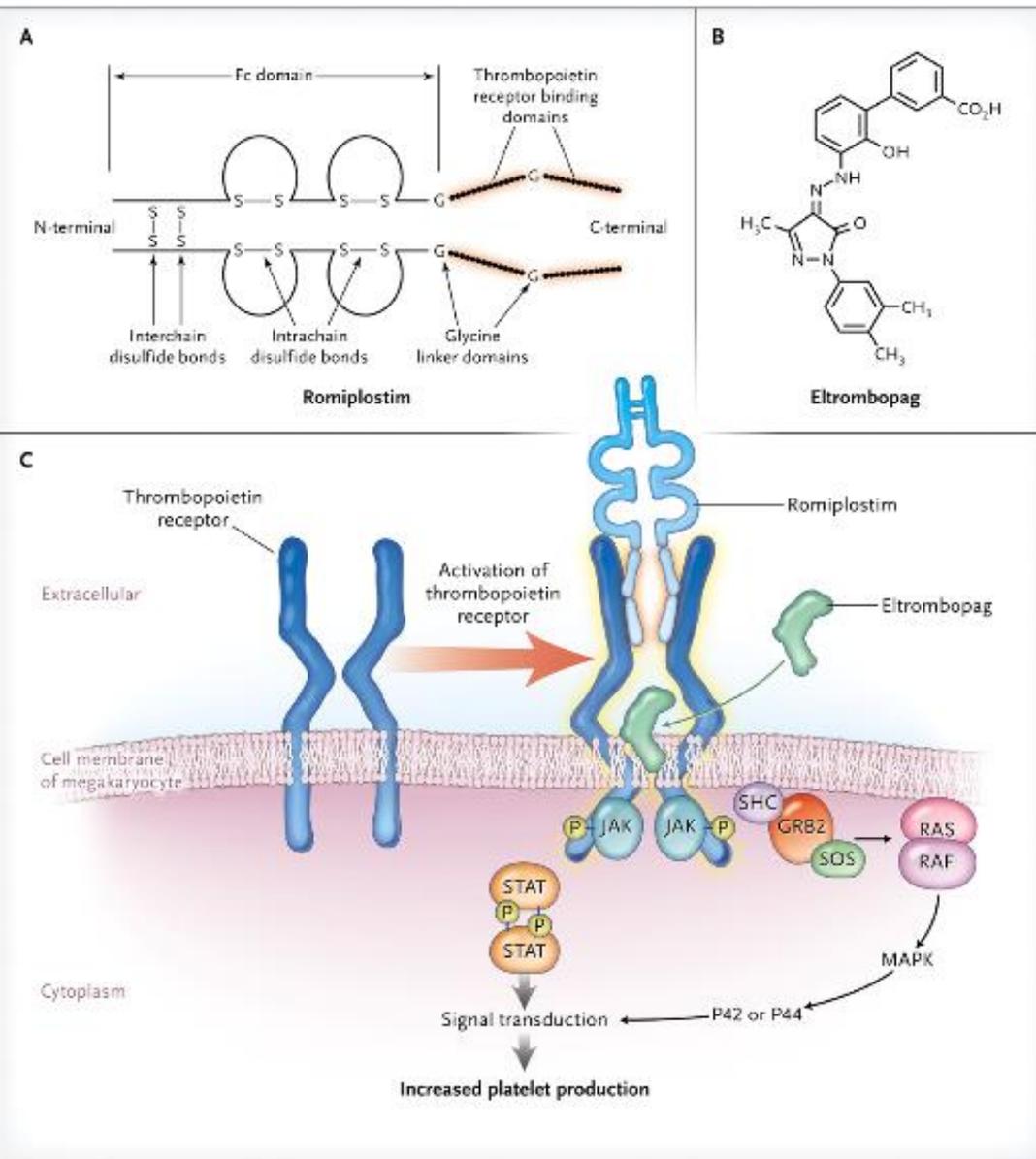
# Is there still a place for “old therapies” in the management of immune thrombocytopenia?

S. Audia<sup>a,b,\*</sup>, B. Godeau<sup>c</sup>, B. Bonnotte<sup>a,b</sup>

Препарат	Показания
Дапсон	2я линия терапии после ГКС Не используется при дефиците Гл-6-ФД, особенно у мужчин Неспленэктомизированные пациенты (у спленэктомизированных ответ хуже) Не противопоказан при беременности
Даназол	Пациенты старше 65 лет (вирилизация) Не и спленэктомизированные Когда не полностью исключена тромбоцитопения, обусловлена МДС
Гидроксихлорохин	ИТПП вторичная к СКВ Первичная ИТПП с АНФ более 1/160 Не противопоказан в период беременности и лактации
Винка-	Не-ответившие на в/в ИГ и ГКС

# Структура Romiplostim и Eltrombopag

## клеточные механизмы действия



- Ромиплостим связывается с тромбопоэтиновым рецептором
- Элтромбопаг связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтинового рецептора, активируя каскад реакций, ведущий к увеличению продукции тромбоцитов.

- GRB2 - growth factor receptor-binding protein 2, JAK Janus kinase
- MAPK - mitogen-activated protein kinase, P phosphorylation
- RAF - rapidly accelerated fibrosarcoma kinase,
- RAS - rat sarcoma GTPase
- SHC - Src homology collagen protein
- STAT - signal transducer and activator of transcription

# Использование ростовых тромбоцитарных факторов

- **Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов**
  - Активируют тромбопоэтиновые рецепторы и увеличивают образование тромбоцитов
  - Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим и эльтромбопаг) высокоэффективны как у перенесших спленэктомию, так и у не подвергавшихся спленэктомии пациентов (степень А)
  - У большинства пациентов возникает возможность снизить дозы или прекратить одновременную терапию кортикостероидами
  - После прекращения лечения у большинства пациентов наблюдается понижение числа тромбоцитов, указывая на необходимость поддерживающей терапии

# Рекомендации в отношении терапии второго ряда

- **Алкалоиды барвинка**

- Транзиторное увеличение числа тромбоцитов у 67% пациентов, эффект сохраняется 1-3 недели
- Ответ наблюдается у ~50% пациентов, перенесших спленэктомию, однако ответ неустойчивый

- **Азатиоприн**

- Иммунодепрессант
- Может оказаться полезным у пациентов, не отвечающих на другие виды терапии
- Обычно требуется продолжительный курс лечения
- В некоторых случаях при других заболеваниях терапия азатиоприном приводит к лейкемии, однако такой эффект не наблюдался у пациентов с ИТП

- **Циклоспорин А**

- **У пациентов с ИТП эффективен в качестве монотерапии или в комбинации с преднизоном (степень В)**
- По причине побочных эффектов может оказаться неприменимо в некоторых случаях, например, у пожилых пациентов или у пациентов с почечной недостаточностью

# Рекомендации в отношении терапии

## Циклофосфамид **второго ряда**

- Иммунодепрессант; может оказаться полезен пациентам, резистентным к кортикостероидам и/или спленэктомии
- Имеются сообщения о развитии ОМЛ после терапии циклофосфамидом у пациентов с ИТП и СКВ

## Даназол

- Аттенуированный андроген, принимаемый внутрь в качестве кортикостероид-сберегающего агента
- **может быть особенно удобен при лечении пожилых пациентов и лиц с противопоказаниями к спленэктомии (степень В)**

## Дапсон

- может быть особенно удобен при лечении пожилых пациентов и лиц с противопоказаниями к спленэктомии (степень В)
- У пациентов, резистентных к терапии первого ряда с помощью кортикостероидов, может отложить спленэктомию на срок до 32 месяцев; однако
- У пациентов, перенесших спленэктомию, отмечается низкая доля ответа

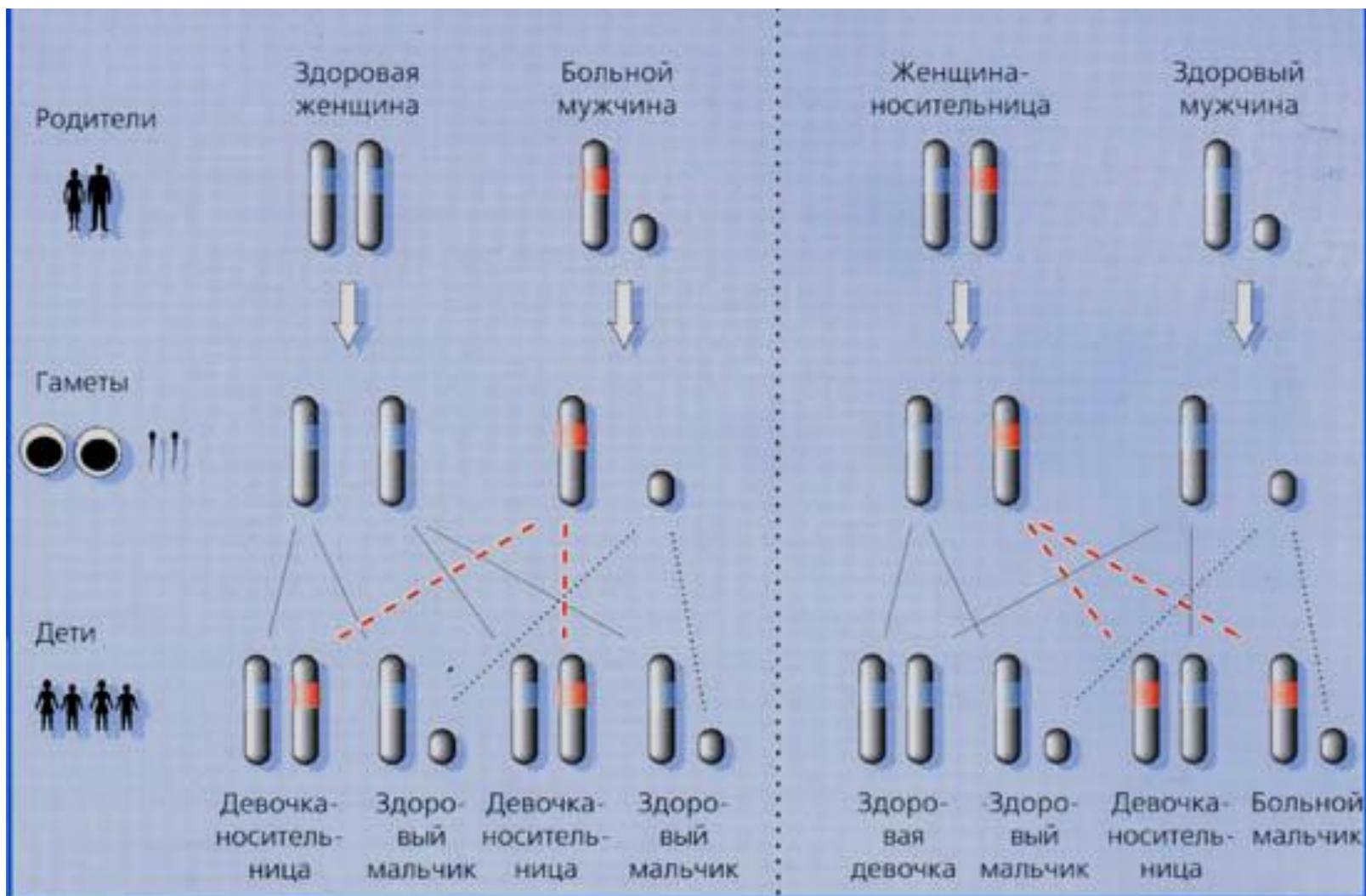
## Микофенолата мофетил

- Антипролиферативный иммунодепрессант, эффективный у части пациентов с ИТП

# Гемофилия А

- Отсутствие или снижение коагулянтной активности фактора VIII в плазме (VIII:С) при нормальной активности от 50 до 200%
- Наследуется сцепленно с X-хромосомой и встречается только у мужчин
- У больного отца и здоровой матери сыновья будут со 100% вероятностью здоровы, а дочери будут со 100% вероятностью носительницами гемофилии
- У здорового отца и женщины-носительницы сын имеет 50% риск родиться больным, а дочери - 50% риск быть носительницей
- 50% случаев являются спорадическими
- Средний возраст диагностики заболевания 9 месяцев при тяжелой и 22 месяца - при умеренной форме заболевания

# Наследование гемофилии



# Клинические проявления гемофилии

- Проявляется гематомным типом кровоточивости:
  - головные и субапоневротические гематомы ,  
внутричерепные кровоизлияния в неонатальном периоде
  - обширные болезненные кровоизлияния в мягкие ткани и мышцы с дефектами сдавления нервов и образованием псевдоопухолей
  - неподдающиеся контролю кровотечения при незначительном повреждении
  - кровоизлияния в брюшную полость и жизненно важные органы

# Клинические проявления гемофилии

- Кровоизлияния в мозг - самая частая причина смерти
- Кровоизлияния в суставы, чаще спонтанные - самый характерный симптом с формированием гемофильной артропатии с исходом в анкилоз с атрофией мышц
- Почечные, желудочные кровотечения, кровотечения из полости рта и носа
- Массивные кровотечения после экстракции зуба, операций (обрезание, прикус языка и губ)
- Псевдоопухоли длинных костей, таза и пальцев рук с развитием патологических переломов

# Лабораторные показатели и клинические проявления гемофилии

Снижение активности (%)	Клинические проявления	Симптомы кровоточивости
< 1	Тяжелые	В раннем детстве, спонтанные
1-5	Умеренные	После незначительной травмы или хирургического вмешательства , могут быть спонтанными
5-20	Слабые	Только после травмы или хирургического вмешательства

# Диагностика гемофилии

- Анализ риска, основанный на анализе родословной и фактора свертывания
- Определение генотипа с использованием сцепленных полиморфных маркеров (непрямой анализ гена) или прямого анализа гена (инверсии гена) в крови  
( антенатальный диагноз из крови плода на 19-20 неделе беременности, на 10-12 неделе - из ворсинок хориона)
- Пролонгированное АПТВ, нормальное ПВ и ВК
- 1:1 микст-тесты АПТВ - выявляет дефицит фактора VIII и отсутствие его ингибиторов
- Активность фактора VIII :С - снижена или отсутствует
- Концентрация фактора VIII:Аг - нормальная или сниженная

# Лечение гемофилии

- **Заместительная терапия концентратом фактора VIII (АГП, криопреципитат, лиофилизированные концентраты различной степени очистки, рекомбинантные препараты) 25-40 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю**
- **Транексамовая кислота (Циклокапрон) в качестве ингибитора фибринолиза во время и после экстракции зуба**
- **Десмопрессин (антидиуретический гормон вазопрессин) с целью повышения уровня ФVIII, ФВ и активатора плазминогена (t-РА) в/в, подкожно или интраназально**
- **Симптоматическое (в том числе хирургическое и ортопедическое ) лечение**

# Рекомбинантные препараты фактора VIII

## Октоког альфа

- Рекомбинат - Бакстер
- Когенейт – Байер
- Адвейт – Бакстер

## Мороктоког альфа

- Рефакто –Пфайзер
- Октофактор – Генериум

## Симоктоког альфа

- Нувик - Октофарма



Bayer

**Baxter**

**Kogenate<sup>®</sup> FS**

Antihemophilic Factor  
(Recombinant)  
Formulated with Sucrose



**ZLB Behring**  
Biotherapies for Life™

**Helixate<sup>®</sup> FS**  
Antihemophilic Factor (Recombinant)  
Formulated with Sucrose

**Baxter**

**Wyeth**

# **Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС)** (International Society on Thrombosis and Hemostasis)

**Представляет собой приобретенный синдром, характеризующийся генерализованной (не локальной) активацией коагуляции, вызванный различными причинами.**

**Он может возникать и вызывать повреждение микроциркуляции, которое, при достаточной тяжести, может привести к дисфункции органов**

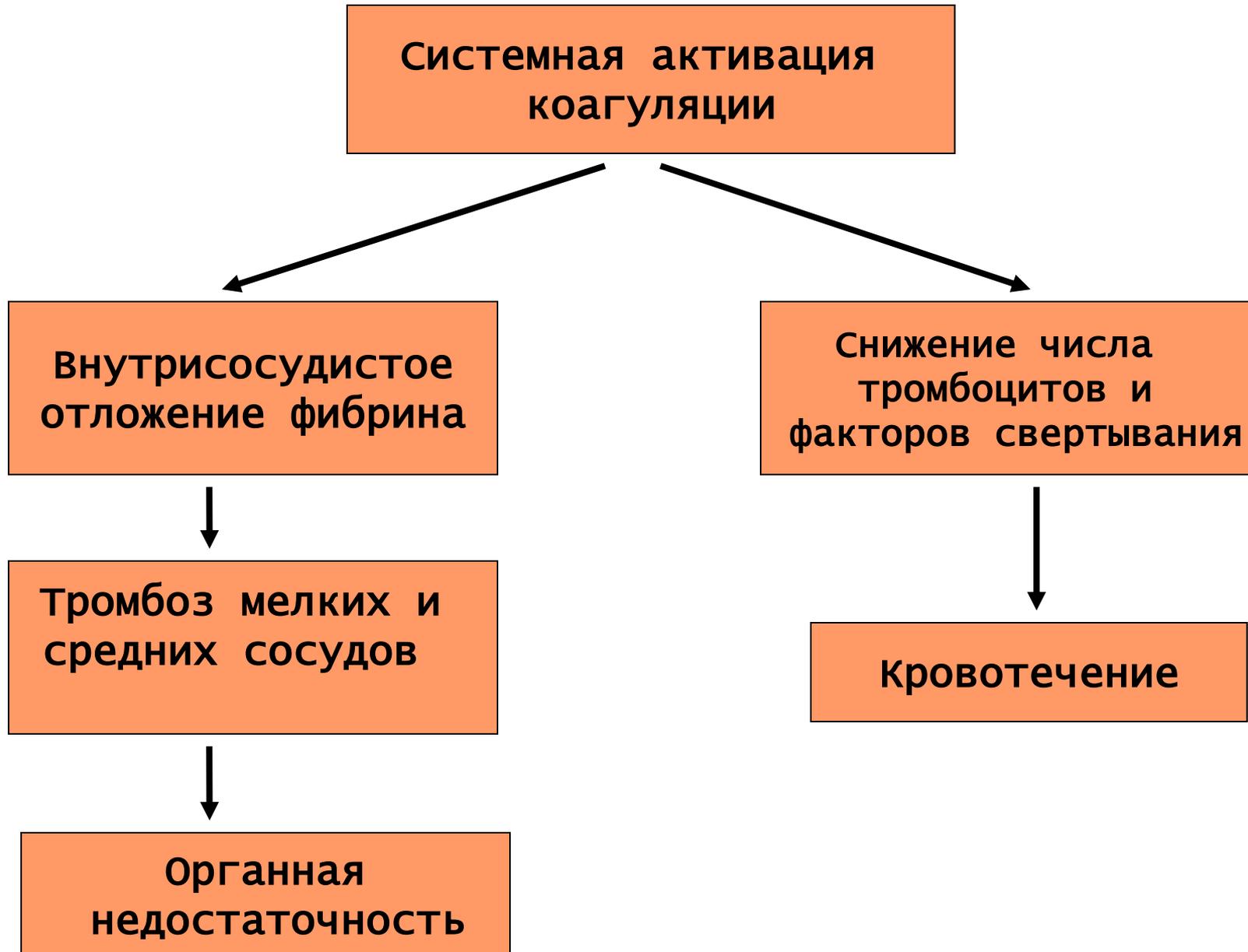
# Эпидемиология

- **1% поступающих в высоко-специализированные госпитали**
- **Заболеваемость и смертность зависят от основного заболевания и тяжести коагулопатии** ( идиопатическая фулминантная пурпура с ДВС – смертность 18%, септический аборт с инфицированием кластридиальной инфекцией – 50%, тяжелая травма при ДВС удваивает смертность)
- **Наиболее частые причины:**
  - **опухоли**
  - **Инфекции**
  - **Травма**
  - **Акушерская патология**

# Что такое ДВС?

1. **ДВС- синдром – приобретенная, вторичная коагулопатия, **сопутствующая критическому состоянию****
2. **ДВС- синдрому соответствует:**
  - **Выраженная активация гемостатического потенциала крови**
  - **Гипертромбинемия и потребление факторов свертывания**
  - **Эндотелиальная дисфункция**
  - **Воспаление**
  - **Истощение противосвертывающих механизмов (фибринолиз, физиологические антикоагулянты)**

# Механизм развития синдрома ДВС

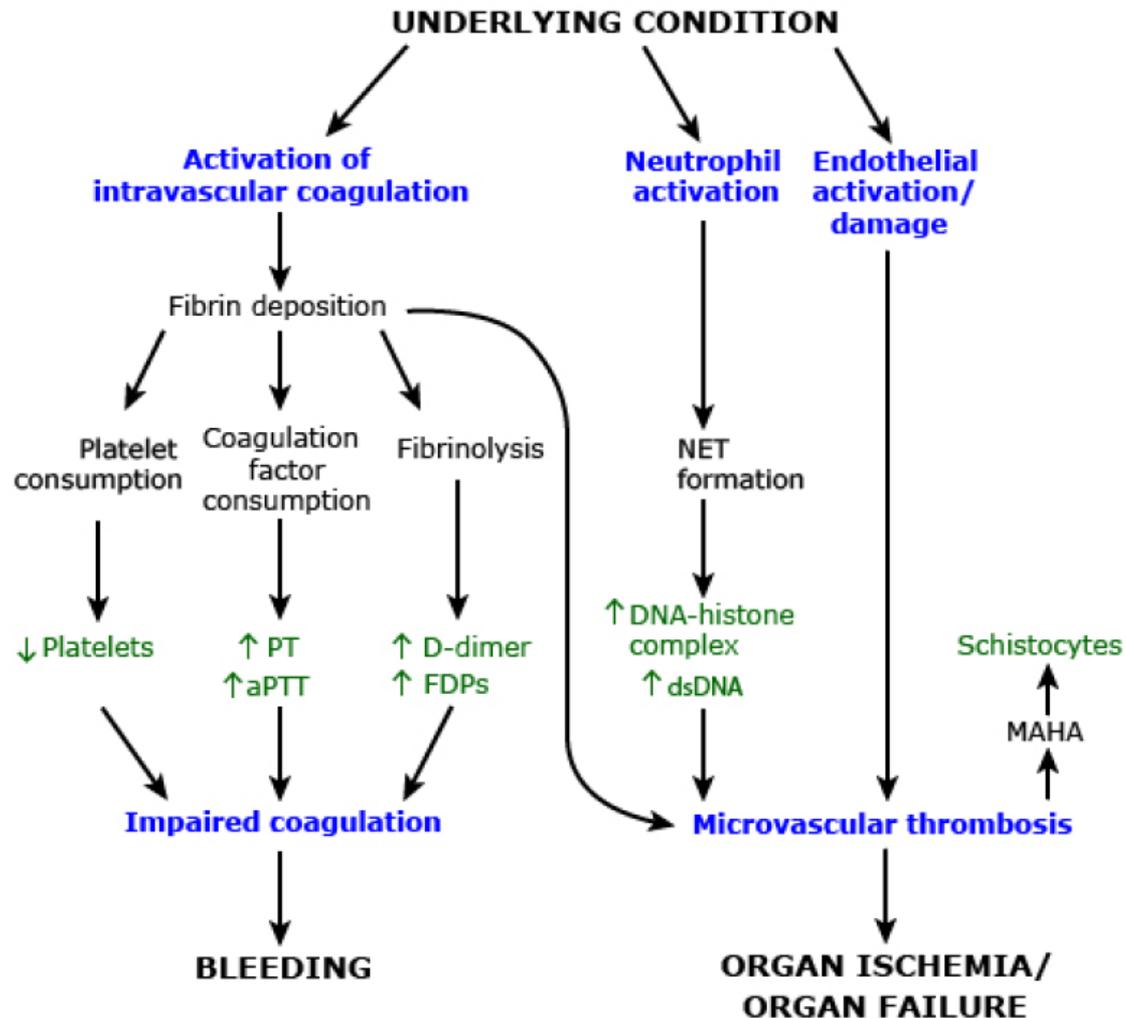


# Что такое ДВС?

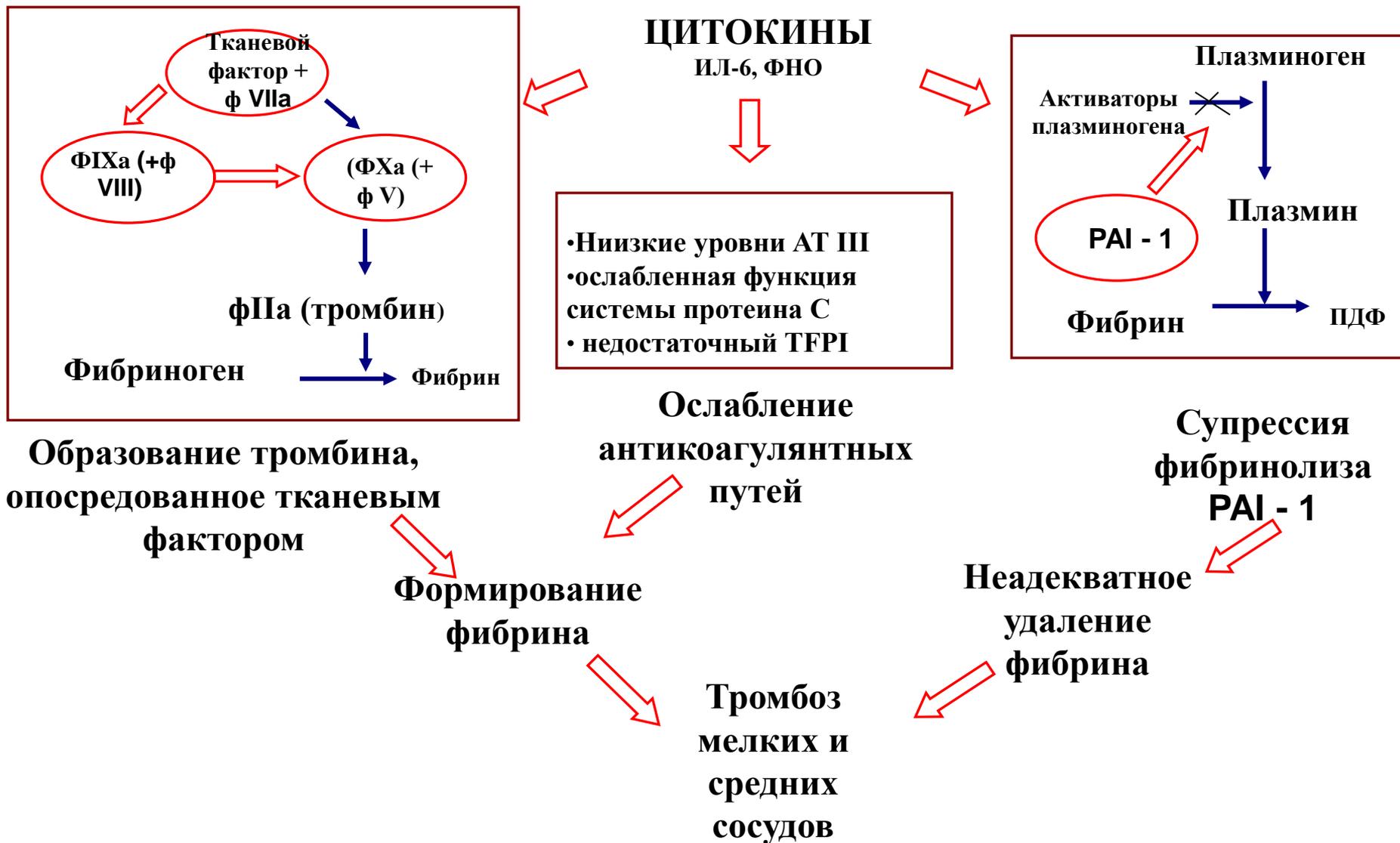
**В процессе развития ДВС-синдрома происходит:**

- В сосудах микроциркуляции – **гипокоагуляция** с геморрагическим синдромом
- **Тромбообразование** в сосудах микроциркуляции и развитие полиорганной недостаточности

# Патогенез ДВС-синдрома



# Патогенетические пути, вовлеченные в диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию



# Основные причины

<b>Events that initiate DIC</b>
Septicemia - Gram negative and Gram positive
Crush injury or complicated surgery
Severe head injury
Cancer procoagulant (Trousseau's syndrome)
Acute leukemia, especially promyelocytic
Complications of pregnancy
Amniotic fluid embolism
Abruptio placentae
HELLP syndrome
Eclampsia and severe preeclampsia
Septic abortion
Amphetamine overdose
Giant hemangioma (Kasabach-Merritt syndrome)
Abdominal aortic aneurysm
Peritoneovenous shunt
Acute hemolytic transfusion reaction (ABO incompatibility)
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Snake and viper venoms
Liver disease
Fulminant hepatic failure
Reperfusion after liver transplantation
Heat stroke
Burns
Purpura fulminans
<b>Events that complicate and propagate DIC</b>
Shock
Complement pathway activation

# Этиология ДВС-синдрома

## Злокачественные заболевания:

- Солидные опухоли (Са ПЖ, желудка, простаты, груди, яичника)
- Гемопозитические опухоли (МЗ)
- ПХТ(синдром лизиса опухоли)

## Акушерские осложнения:

- Отслойка плаценты
- Предлежание плаценты
- Мертвый плод
- Септический аборт
- Эмболия амниотической жидкостью
- Преэклампсия

(20-60%)

## Повреждение тканей:

- Травма
- Синдром сдавления
- Ожоги
- Повреждения ЦНС
- Гемолитические трансфузионные реакции, укусы змей
- Острые реакции на трансплантат

31-40% при травме головы

# Этиология ДВС-синдрома

## Инфекции:

- Грам+бактерии
- Грам- бактерии
- Вирусы
- Грибы
- Простейшие
- Риккетсии
- спирохеты

До 83% у пациентов с системной воспалительной реакцией

## Прочие:

- Шок
- Остановка сердца
- Гипоксия
- Утопление (особенно в пресной воде)
- жировая эмболия
- Аневризма аорты
- Гигантские гемангиомы

1. Оценка риска развития ДВС: имеет ли пациент заболевание, предрасполагающее к развитию ДВС

2. Клинические проявления:

- лихорадка - 58%, гипотензия - 50%
- тромбозы сосудов среднего и мелкого калибра: некрозы кожи, пальцев, мелкоочаговая неврологическая симптоматика, кома, острый респираторный дистресс-синдром, стрессовые язвы ЖКТ, ОПН, микроангиопатическая гемолитическая анемия ( 15%) с желтухой
- смешанный тип кровоточивости: петехии, пурпура, экхимозы, кровотечения из слизистых, послеоперационных ран и из мест венепункций, спонтанное образование гематом

# Признаки и симптомы ДВС

## Острый ДВС

- кровоточивость из множества мест
- Подкожные гематомы, кровотечения из слизистых
- Внутренние кровотечения
- Нарушение поступления крови в ткани (ишемия)
- Внезапный приступ высокой лихорадки, недомогания, распространенная пурпура на конечностях
- Петехии, пурпура, наполненные кровью пузыри, посинение пальцев рук и ног

# Основные коагуляционные параметры острого и хронического ДВС

<b>Parameter</b>	<b>Acute (decompensated) DIC</b>	<b>Chronic (compensated) DIC</b>
Platelet count	Reduced	Variable
Prothrombin time (PT)	Prolonged	Normal
Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Prolonged	Normal
Thrombin time	Prolonged	Normal to slightly prolonged
Plasma fibrinogen	Reduced	Normal to elevated
Plasma factor V	Reduced	Normal
Plasma factor VIII	Reduced	Normal
Fibrin degradation products	Elevated	Elevated
D-dimer	Elevated	Elevated

При хДВС тромбиновое время более чувствительный тест , чем ПВ и аПТВ в отражении увеличения уровня Д-димера и ПДФибрина

**Этиологический фактор**  
(шок, гипоксия, инфекция, преэклампсия, опухоль)

**Активация свертывающей и противосвертывающей систем**

**Внутрисосудистое потребление тромбоцитов,  
факторов свертывания крови**

**Критическое снижение:**  
Тромбоциты менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$   
Фибриноген менее 1,0 г/л  
МНО, АПТВ более 1,5 от нормы

**Кровотечение**

**Явный ДВС-синдром**

**Истощение противосвертывающей  
системы**  
(снижение плазминогена, антитромбина III,  
Протеинов С и S, tPA)

**Тромбоз**

**Неявный ДВС-синдром**

# Основные тесты коагулограммы

1. Количество тромбоцитов	150-350 тыс в мкл	Критическое снижение – менее <b>50 тыс в мкл</b>
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение – менее <b>1 г/л</b>
3. Протромбиновое время, МНО	=1,0	Критическое увеличение – более <b>1,50</b>
4. АПТВ	28-32 сек	Критическое увеличение – более чем в <b>1,5-2,0</b> раза выше нормы
5. D-димер и другие показатели ПДФФ		<b>Увеличение</b>

# Шкала диагностики неявного ( non-overt) ДВС синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

<b>Показатель</b>	<b>Динамика изменений за 24 часа</b>
<b>1. Имеется ли у пациента заболевание, связанное с ДВС-синдромом</b>	<b>Да: 2 балла Нет: 0 баллов</b>
<b>2. Главные критерии</b>	
<b>Количество тромбоцитов: Более <math>100 \cdot 10^9/\text{л}</math>: 0 баллов Менее <math>100 \cdot 10^9/\text{л}</math>: 1 балл</b>	<b>Увеличение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Уменьшение: 1 балл</b>
<b>Удлинение протромбинового времени: Менее 3 с: 0 баллов Более 3 с: 1 балл</b>	<b>Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл</b>
<b>Продукты деградации фибрина: Норма : 0 баллов Увеличение: 1 балл</b>	<b>Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл</b>



# Шкала диагностики явного ( overt) ДВС синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

1. Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому? Если **да**, то переходим к шкале:

Количество тромбоцитов	>100 *10 <sup>9</sup> /л	0
	50-100*10 <sup>9</sup> /л	1
	< 50 *10 <sup>9</sup> /л	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	нет увеличения	0
	Умеренное увеличение	2
	Значительноеувеличение	3
увеличение протромбинового времени	Менее чем на 3 с	0
	От 3 до 6 с	1
	Более чем на 6 с	2
Фибриноген	более 1г/л	0
	Менее 1 г/л	1

**Баллы более 5 – явный ДВС-синдром**

# Лечение острого ДВС

Лечение основного заболевания!!!  
Хирургическая остановка кровотечения  
Устранение гипоксии, гипотермии, ацидоза

**Успешно**

Нет эффекта

Заместительная терапия  
Только при кровопотере  
более 1500-2000 мл

Врожденный дефицит факторов  
свертывания и тромбоцитопатии

Замещение дефицита факторами  
или компонентами крови

фибриноген менее 1,0г/л

криопреципитат 1 доза на 10 кг м.т.

тромбоциты менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$

тромбомасса 1 доза на 10 кг м.т.

увеличение протромбинового  
Времени (МНО) более 1,6

СЗП, концентрат протромбинового комплекса

Увеличение АПТВ более чем в 1,5 раза

СЗП, фактор VII

Антикоагулянты

антидоты, СЗП, концентрат протромбинового комплекса

# Интенсивная терапия ДВС-синдрома Без геморрагического синдрома (неявный):

1. Лечение основного заболевания
2. Пациенты с тяжелым сепсисом и высоким риском смерти, полиорганной недостаточностью могут получать rhAPC (рекомбинантный человеческий активированный протеин С) при отсутствии противопоказаний (уровень 2в)(2008)
3. Новое: концентрат протеина С
4. Рассматривается применение антитромбина III, TFPI, рекомбинантного тромбомодулина
5. Гепарин не является препаратом для лечения ДВС синдрома