



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52



Российский университет
дружбы народов

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ

А.Ю. Буланов

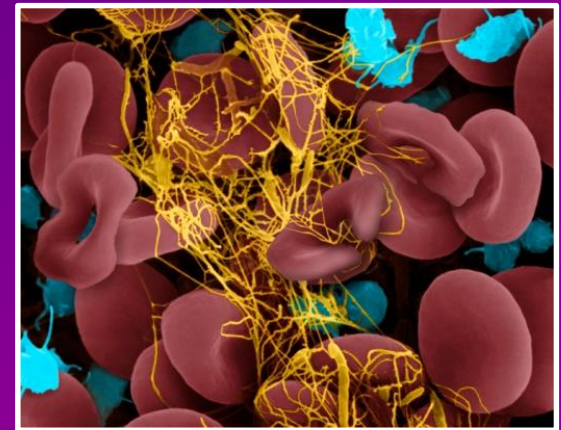
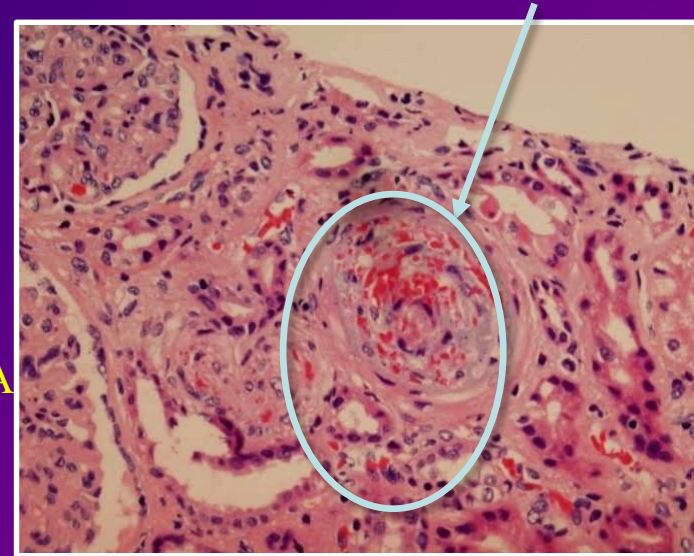
г. Москва

Тромботические микроангиопатии

- Группа заболеваний со сходными проявлениями (тромбоцитопения, микротромбирование и, как правило, гемолиз), но разным патогенезом.

Тромбоцитопения и микроангиопатический гемолиз

- При образовании тромбов активно «потребляются» тромбоциты
- Результат - тромбоцитопения
 - содержание тромбоцитов меньше <150000 на мм^3
 - или **$>25\%$ снижение от исходного количества**
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) развивается в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами в сосудах микроциркуляторного русла
- В мазке периферической крови выявляются шизоциты – обломки эритроцитов
- Множественные микротромбы приводят к ишемии и нарушению функций органов



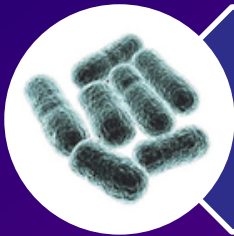
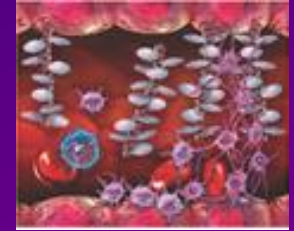
1. Noris M, et al. In: GeneReviews. The NCBI handbook [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), NCBI; November 2008. [cited 14 Oct 2010]. См по ссылке www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=husa.
2. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–1859.



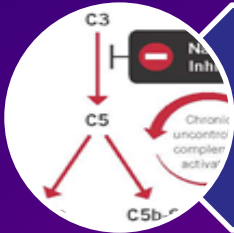
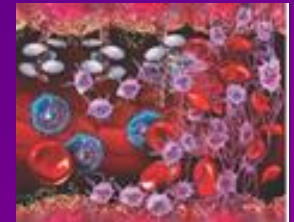
Причины развития системных ТМА



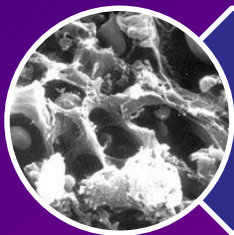
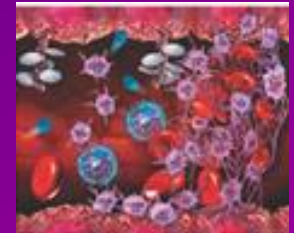
ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$).
Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к
чрезмерной агрегации тромбоцитов



STEC-ГУС: кишечная палочка выделяет шига-токсин,
который вызывает непосредственное повреждение
эндотелия и чрезмерную активацию комплемента



aГУС: генетический дефект естественных ингибиторов
приводит к хронической, неконтролируемой активации
комплемента, вызывая непрерывное повреждение
эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов



HELLP-синдром: первично эндотелиальное
повреждение, ассоциированное с беременностью



Цель исследования

- Анализ спорных аспектов в диагностике и лечении ТМА на основе опыта консультативной гемостазиологической бригады

Консультативная гемостазиологическая бригада



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52



Министерство здравоохранения России
Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Гематологический научный центр»



- Сформирована в 1989 г.
- Модернизирована в 2011 г.
- Смена базы 2015 г.

Материалы и методы: пациенты

- 31 пациент

- Диагнозы:

HELLP-синдром – 17

ТТП – 8

аГУС – 5

неверифицированная ТМА – 11

Спорные вопросы

- Дифференциальная диагностика

Клинический пример

- Пациентка К., 42 лет
- Тошнота, опоясывающие боли в животе
- Сывороточная амилаза 980 МЕ (N до 130)
- Снижение диуреза, креатинин 130 мкмоль/л, трансаминазы 2-3 нормы
- Тромбоциты $127 - 84 \times 10^9/\text{л}$



- Тромбоциты 127 – 84 – 47 – 32 $\times 10^9$ /л
- АЧТВ 52 сек, ТВ – 17 сек, протромбин по Квику 57%, Фг 1,3 г/л, антитромбин III 47%, Д-димер 2750 мг/мл
- Трансаминазы 3-4 нормы, билирубин, олигоурия, креатинин 290 ммоль/л
- Амилаза 590 МЕ
- ЛДГ 1300
- Гемоглобин 118 – 98 г/л, ретикулоциты 98 ‰, в мазке шизоциты
- Вяла, адинамична



- ADAMTS 13 – 2%
- Плазаферез 3000 с замещением СЗП – 5 сеансов
- Тромбоциты – $98 \times 10^9/\text{л}$



- Тромбоциты 127 – 84 – 47 – 32 x10⁹/л
- АЧТВ 52 сек, ТВ – 17 сек, протромбин по Квику 57%, Фг 1,3 г/л, антитромбин III 47%, Д-димер 2750 мг/мл
- Трансаминазы 3-4 нормы, билирубин, олигоурия, креатинин 290 ммоль/л
- Амилаза 590 МЕ
- ЛДГ 1300
- Гемоглобин 118 – 98 г/л, ретикулоциты 98 ‰, в мазке шизоциты
- Вяла, адинамична



TMA vs ДВС

TMA	
Не иммунный гемолиз	
Микротромбирование	
Тромбоцитопения	
Органное повреждения	



ТМА vs ДВС

ТМА	ДВС
Не иммунный гемолиз	+
Микротромбирование	+
Тромбоцитопения	+
Органное повреждения	+



ТМА vs ДВС

ТМА	ДВС
Не иммунный гемолиз	+
Микротромбирование	+
Тромбоцитопения	+
Органное повреждения	+
	Септический очаг



Факторы, вызывающие /усиливающие активацию системы комплемента



TMA vs ДВС

TMA	ДВС
Не иммунный гемолиз	+
Микротромбирование	+
Тромбоцитопения	+
Органное повреждения	+
+/-	Септический очаг





Platelet Count and Prothrombin Time Help Distinguish Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome From Disseminated Intravascular Coagulation in Adults

Yara A. Park, MD,¹ Michael R. Waldrum, MD,² and Marisa B. Marques, MD³

ДВС vs ТТП/аГУС

- Протромбиновое время, АЧТВ, Д-димер, ЛДГ, фибриноген ?

A. Y. Park et al., 2010



ДВС vs ТТП/аГУС

- Комплекс тромбин-антитромбин, тканевой активатор плазминогена, РАІ-І, комплекс плазм-антиплазмин, тромбомодулин, протеин С, протеин S, антитромбин... ???

ДВС vs ТТП/аГУС

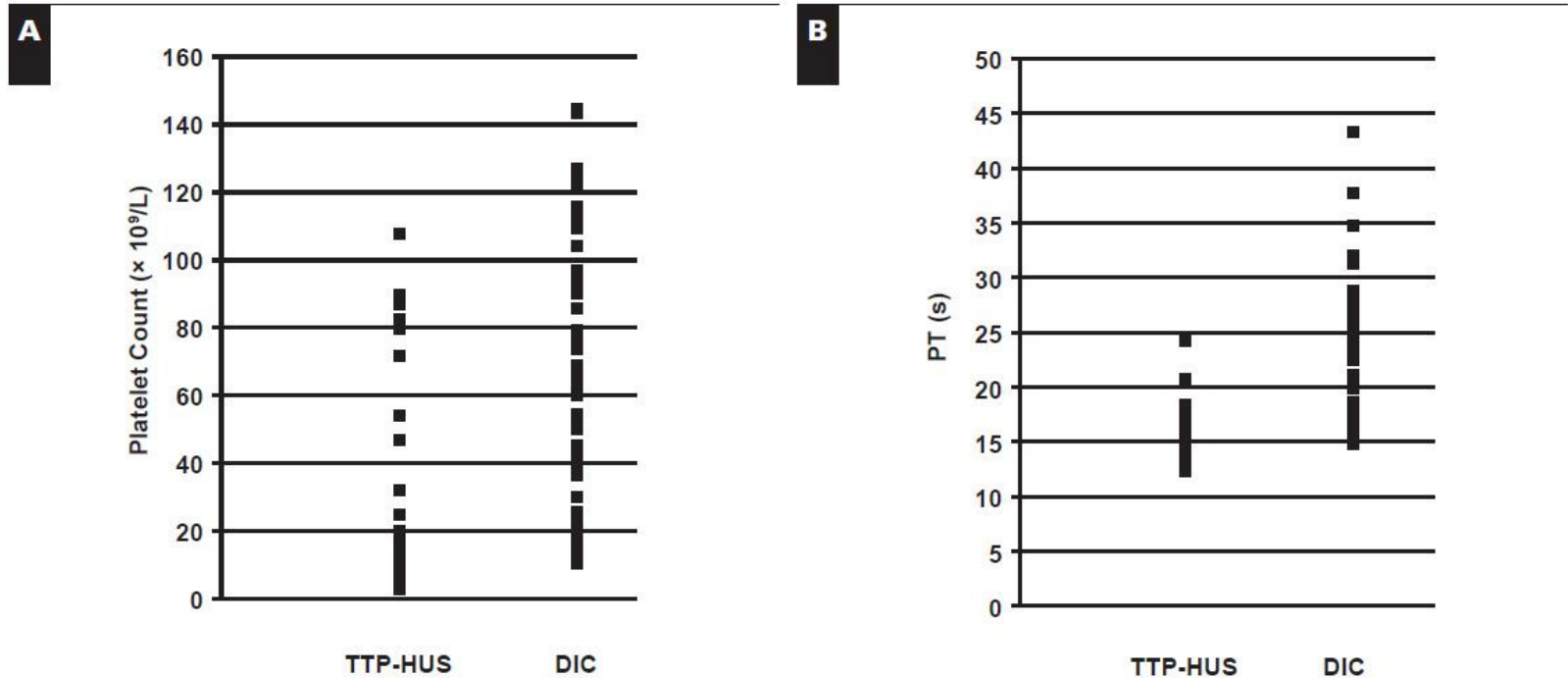
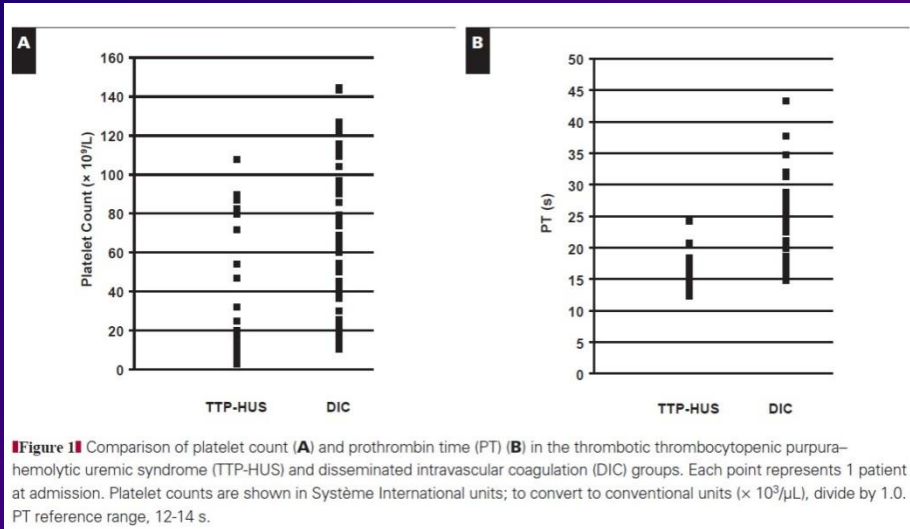


Figure 1 Comparison of platelet count (**A**) and prothrombin time (PT) (**B**) in the thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) and disseminated intravascular coagulation (DIC) groups. Each point represents 1 patient at admission. Platelet counts are shown in Système International units; to convert to conventional units ($\times 10^3/\mu\text{L}$), divide by 1.0. PT reference range, 12–14 s.



ДВС vs ТТП/аГУС

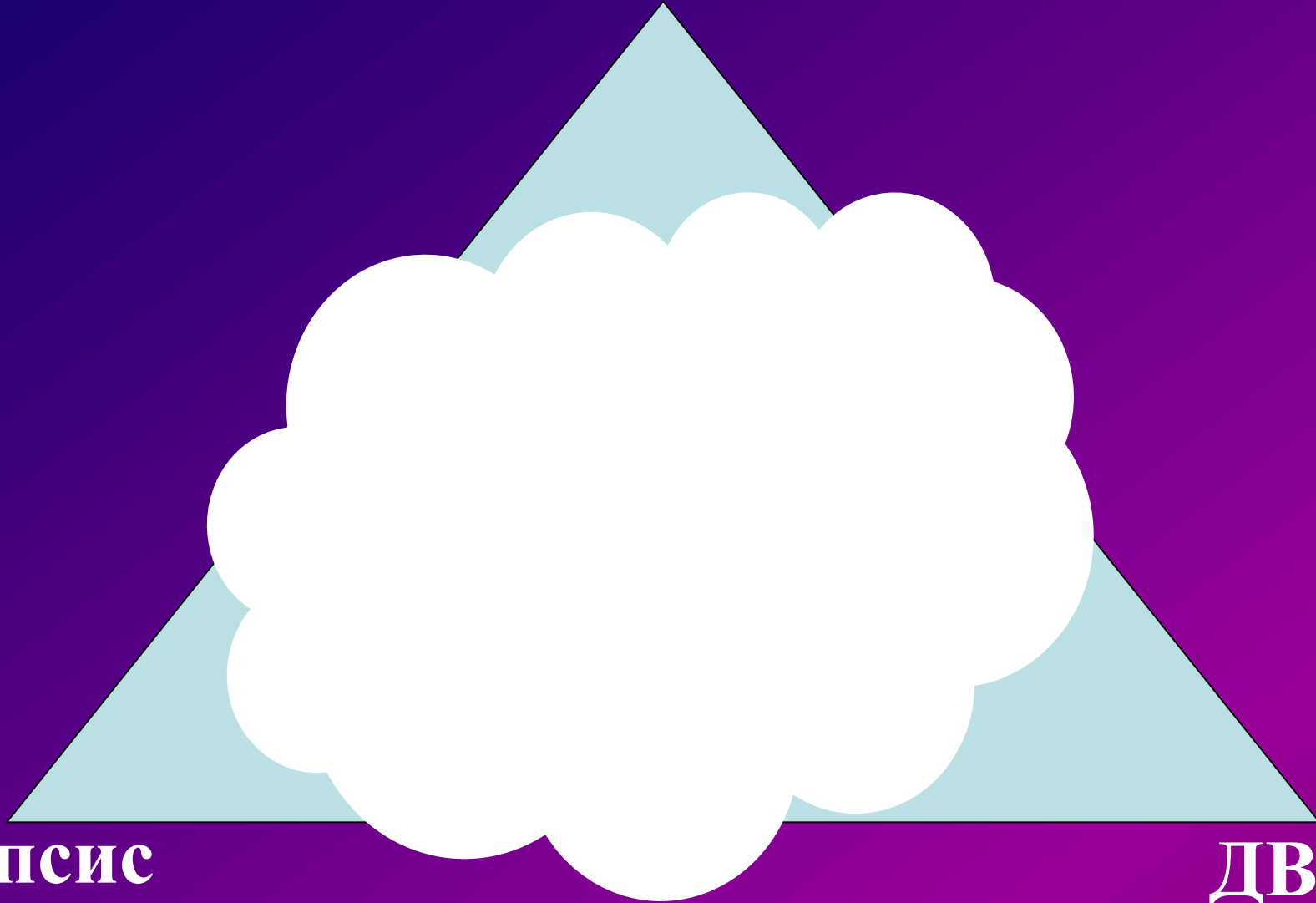


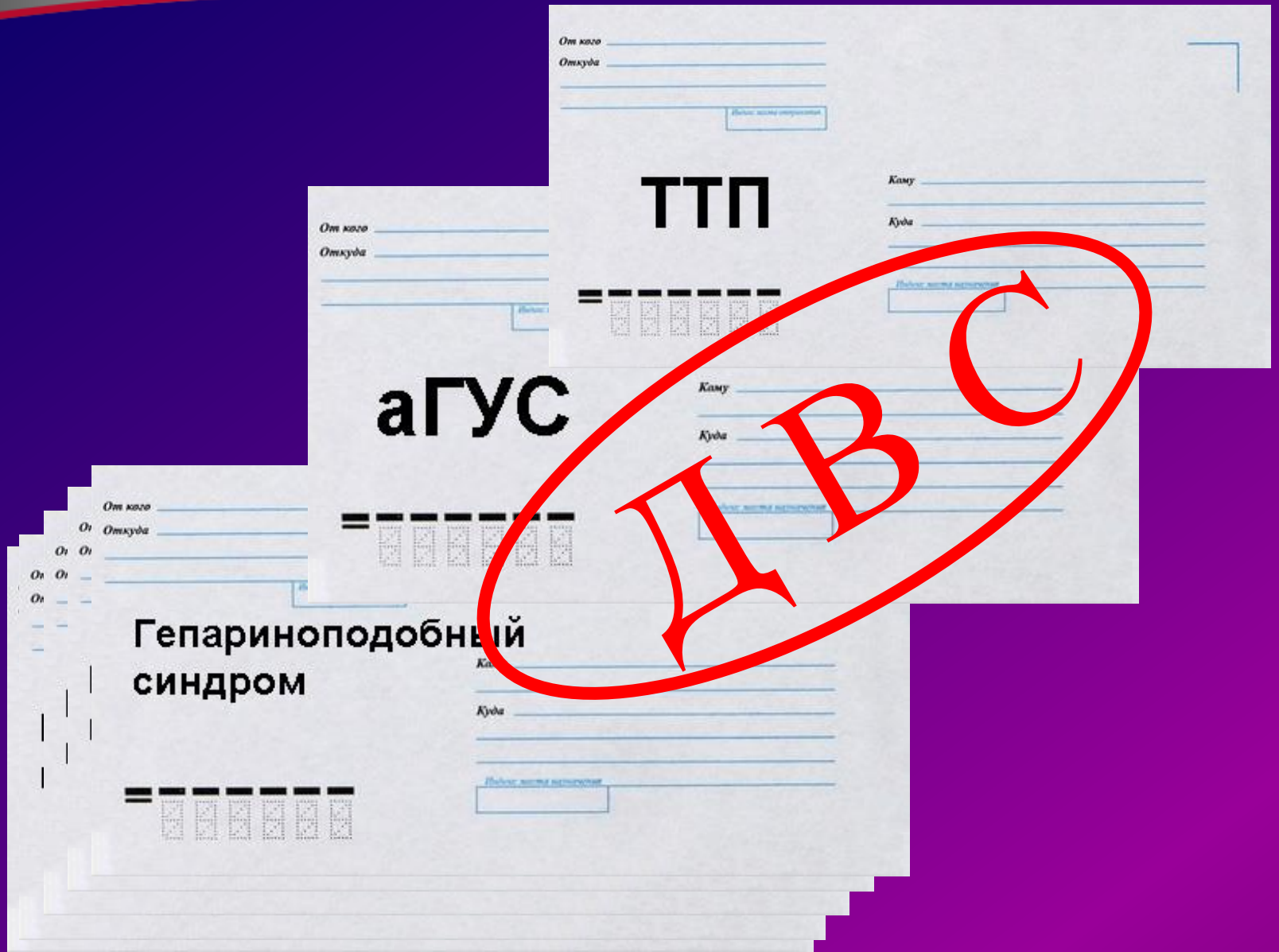
- Тромбоцитопения более $20 \times 10^9/l$
чувствительность 59%, специфичность – 86%
для ТТП/аГУС

ТМА

Сепсис

ДВС





При обнаружении симптомов ТМА необходимо с первых шагов правильно провести лабораторную диагностику

Тромбоцитопения^{1,2}

Количество тромбоцитов <150 000 или >25% снижение от исходного уровня¹

И
И

Микроангиопатический гемолиз^{2,3}

Шизоциты^{2,3} и/или подъем ЛДГ² и/или снижение гаптоглобина² и/или снижение гемоглобина²

Плюс 1 или несколько следующих симптомов:

Неврологические симптомы⁴⁻⁷

Спутанность сознания^{4,5} и/или судороги^{6,8} и/или другие церебральные нарушения⁵

Нарушение функции почек^{2,9,10}

Подъем креатинина¹⁰ и/или снижение рСКФ^{2,10} и/или подъем артериального давления¹¹ и/или отклонение в общем анализе мочи⁹

Желудочно-кишечные симптомы^{2,6,12}

Диарея +/- кровь¹² и/или тошнота/рвота⁶ и/или боли в животе⁶ и/или гастроэнтерит^{2,12}

Оценить активность ADAMTS13 и сделать тест на шига-токсин/ЕНЕС*^{8,13-15}

Во время ожидания результатов ADAMTS13 уровень тромбоцитов >30 000 мм³ или креатинин сыворотки >150–200 мкмоль/л (>1,7–2,3 мг/дл) почти снимает диагноз тяжелого дефицита ADAMTS13 (ТТП)¹⁶

Активность ADAMTS13 ≤5%^{8,13,14}

Активность ADAMTS13 >5%¹²

Положительный на шига-токсин/ЕНЕС¹⁴

ТТП

аГУС

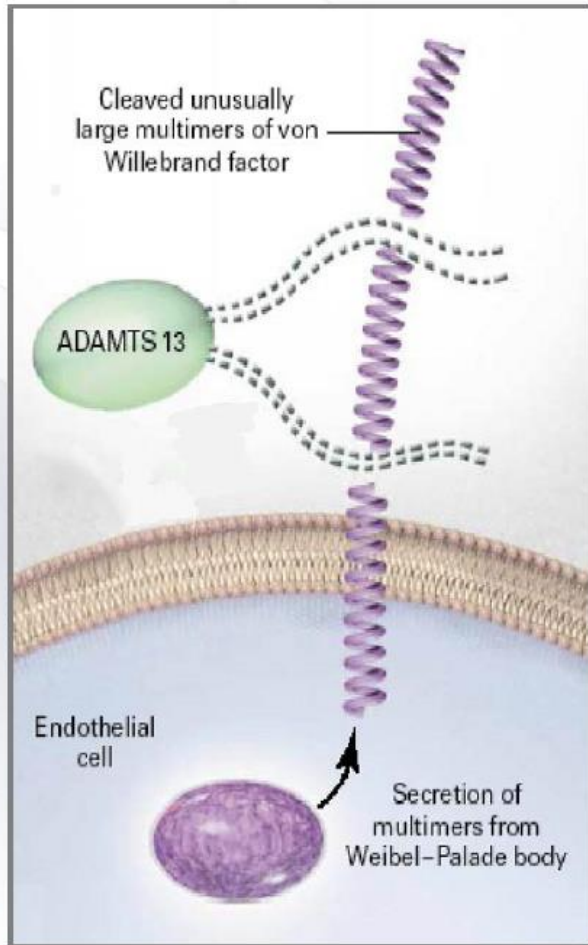
СТЕС-ГУС

*Тест на шига-токсин/ЕНЕС обуславливается анамнезом/наличием симптомов со стороны ЖКТ

1. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2. Caprioli J et al. *Blood*. 2006;108(4):1267-1279. 3. Noris M et al. *NEJM*. 2009;361:1676-1687. 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521. 5. Noris M et al. *JASN*. 2005;16:1177-1183. 6. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187. 7. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010;55:708-777; 8. Bianchi et al. *Blood*. 2002;110:710-713. 9. Al-Akash et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:613-619. 10. Sellier-Leclerc AL. *JASN*. 2007;18:2392-2400. 11. Benz et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:242-247. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 13. Tsai H-M. *Int J Hematol*. 2010;91:1-19; 14. Barbot et al. *Br J Haematol*. 2001;113:649. 15. Bitzan M. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:594-610. 16. Zuber J et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-657.



ADAMTS-13



ADAMTS -13

(a disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin-1-like domain)

Металлопротеиназа, расщепляющая мультимеры фактора Виллебранда

Норма: 50-100%

ТТП: менее 5%

5-20% - ?

Спорные вопросы

- Дифференциальная диагностика
- СЗП в терапии ТМА

Проведение плазмотерапии у пациентов с аГУС в целом не эффективно и связано с риском побочных явлений

- Более 70% пациентов умирают, нуждаются в диализе или страдают от хронического поражения почек в течение 3х лет после постановки диагноза¹
- Не было проведено ни одного контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности плазмотерапии у пациентов с аГУС^{2,8}
- Частые и тяжелые осложнения у взрослых и детей^{3,4}
- Плазмотерапия не воздействует на причину аГУС: неконтролируемую активацию комплемента⁵
 - ✓ Во время проведения плазмотерапии сохраняется неконтролируемая активация комплемента и тромбоцитов^{6,7}



Осложнения применения СЗП

- ...
- Увеличения частоты развития полиорганной недостаточности у больных с тяжелой травмой за счет активации комплемента, индуцированного трансфузией

Schott U. et al., 1987

- ...

Спорные вопросы

- Дифференциальная диагностика
- СЗП в терапии ТМА
- Трансфузии тромбоцитов и эритроцитов

Трансфузия тромбоцитов при ТМА...

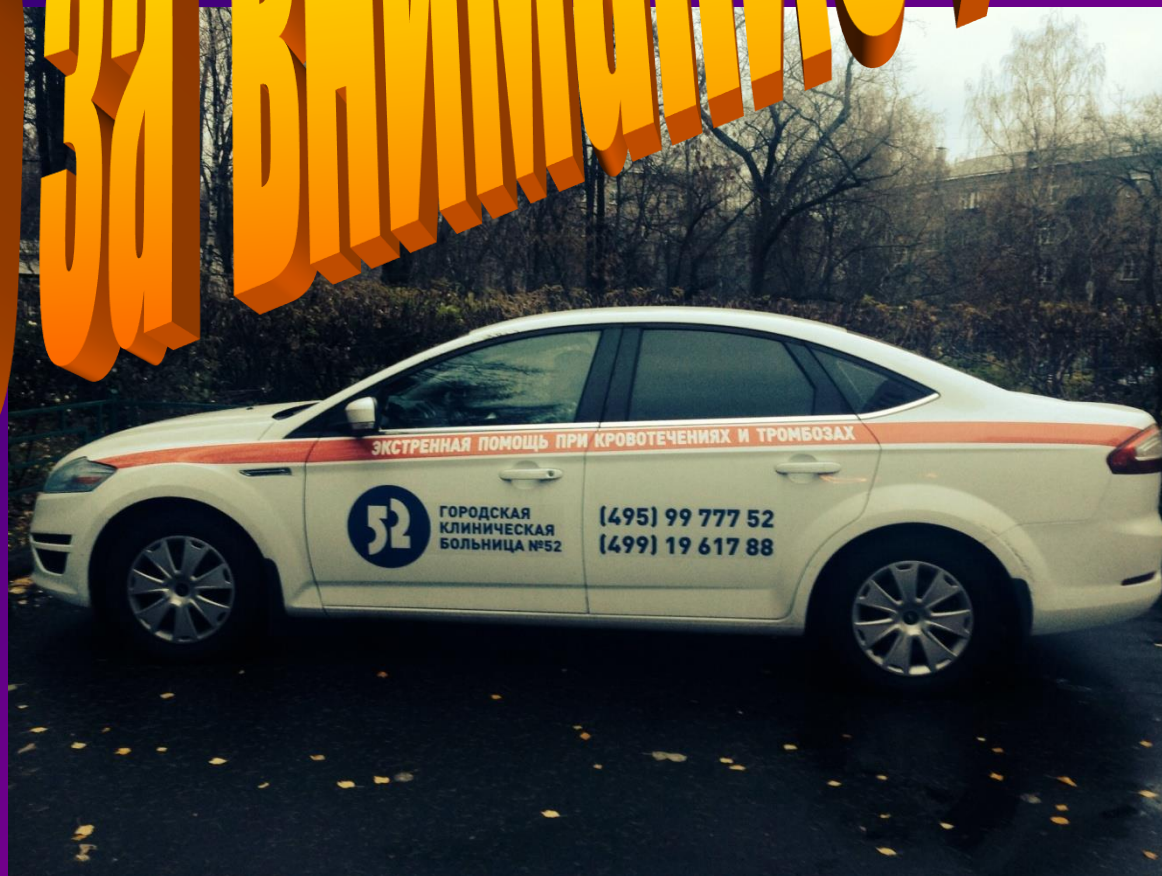
...Дрова в пылающий костер патологического процесса... ?



Спорные вопросы

- Дифференциальная диагностика
- СЗП в терапии ТМА
- Плазмаферез в терапии ТМА
- Кортикостероиды в терапии ТМА
- Трансфузии тромбоцитов и эритроцитов

Спасибо за внимание!



buldoc68@mail.ru