

VII Всероссийская конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»
13 марта 2020

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: клинико-лабораторная диагностика и подходы к терапии

Стуклов Н.И.

Кафедра госпитальной терапии РУДН

Материал подготовлен в рамках осуществления научной деятельности при поддержке компании Санофи .
Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

История



- Хели Мошковиц (1879 - 1964) - уроженец Венгрии, американский патолог и врач.

История

- В 1924 году Moschcowitz впервые описал тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) у 16-летней девочки, которая умерла через 2 недели после внезапного начала и прогрессирования петехиального кровотечения, бледности, лихорадки, паралича, гематурии и комы.

История

- В 1947 году было предложено название тромботической тромбоцитопенической пурпуры, чтобы отличить это расстройство от иммунной тромбоцитопенической пурпуры.

История

- В 1966 году было предположено, что ТТП является приобретенным заболеванием.
- В 1975 году описана наследственная форма заболевания у близнецов.
- Исследование, проведенное в 1982 году, выявило крупные мультимеры фактора фон Виллебранда (VWF).

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

История

- В 1996 году была выявлена протеаза, расщепляющая VWF.
- В 2001 году определено строение белка и последовательность ДНК, протеаза VWF определена, как ADAMTS13.

VWF -фактора фон Виллебранда; ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

Металлопротеаза ADAMTS 13

- ADAMTS 13 – металлопротеаза, принадлежащая к семейству пептидазных белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase). Биологическая роль протеиназ этого семейства: расщепление трансмембранных белков.
- ADAMTS 13, локализуется в 9 хромосоме. Белок состоит из 1427 аминокислот. Синтез в основном происходит в звездчатых клетках печени. ADAMTS 13 также синтезируется надпочечниками и почками (гломерулоэндотелиальные и эпителиальные клетки канальцев почек), эндотелием и в активном виде попадает в циркуляторное русло.

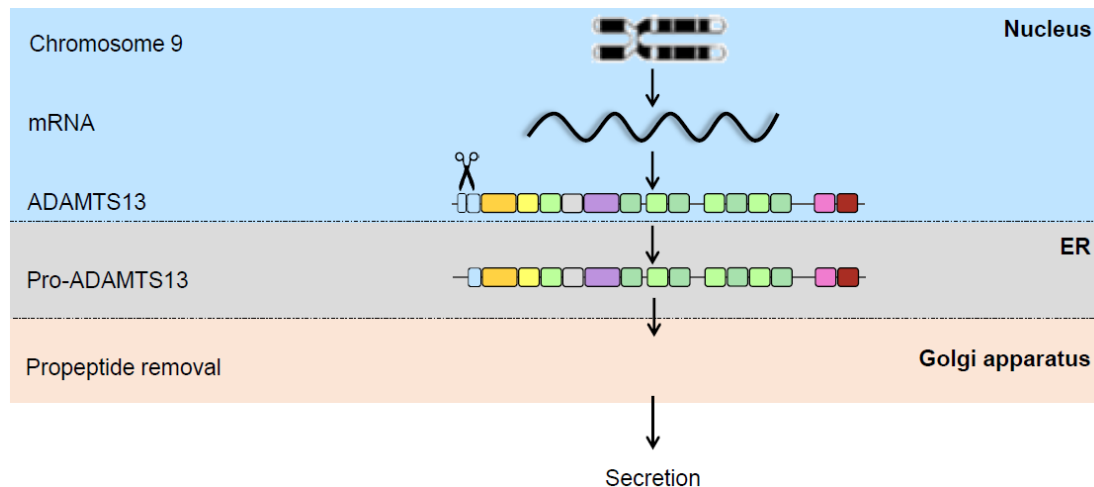


Figure developed by Prof. Dr.K Vanhoorelbeke.

mRNA, messenger ribonucleic acid; ER, endoplasmic reticulum

Roose et al; J Thromb Haemost 2018;16; 378

Фактор фон Виллебранда - VWF

- VWF синтезируется исключительно эндотелиальными клетками и мегакариоцитами.
- После синтеза эндотелиальные клетки сохраняют VWF в качестве ультрабольших мультимеров:

в эндотелиоцитах в тельцах Вейбеля – Паладе.

в тромбоцитах в альфа гранулах.

VWF -фактора фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда - VWF

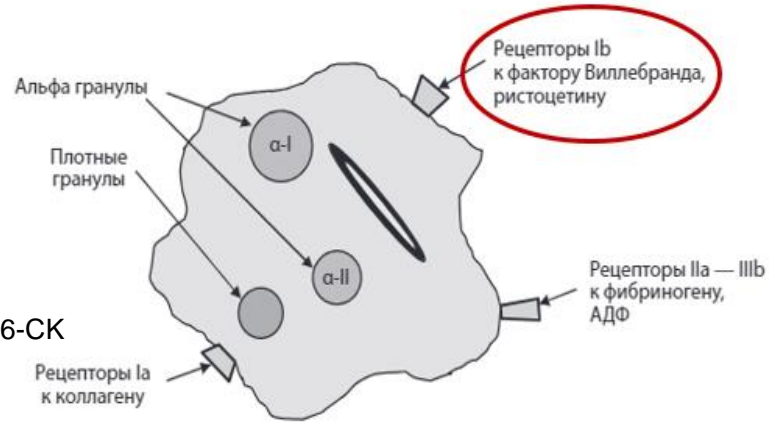
- У VWF существует домена:
 - A1 - для связывания с рецепторами тромбоцитов (в результате чего запускается реакция тромбообразования)
 - A2 - для связывания с ферментом ADAMTS 13 (расщепляет мультимеры на малые молекулы).
- При стимуляции эндотелиальных клеток катехоламинами, цитокинами или гистамином при повреждении сосудистой стенки происходит выброс VWF: связывание его с тромбоцитами и конкурентное расщепление на фрагменты с участием ADAMTS13.

VWF -фактора фон Виллебранда

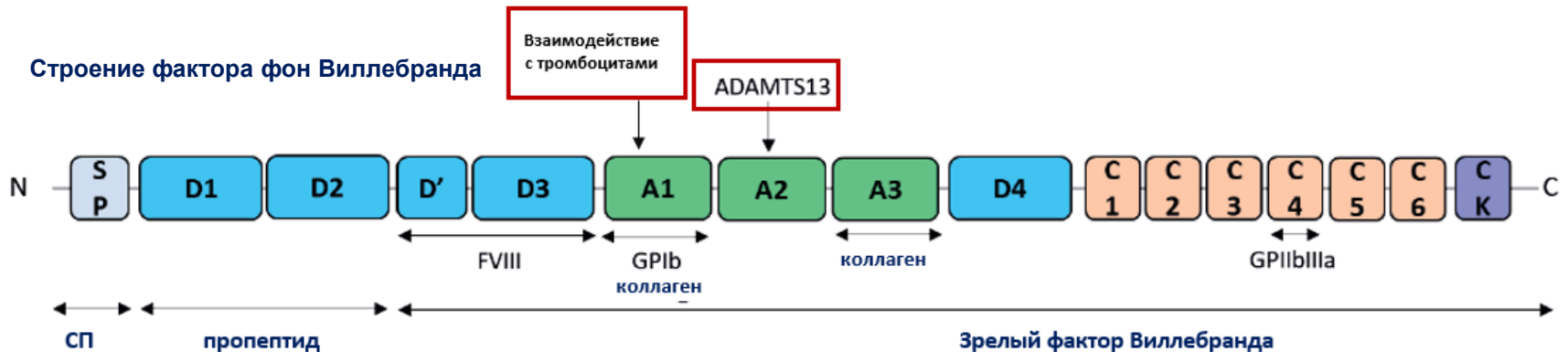
Строение vWF – мультимерный гликопротеин

- Мономер с мультидоменной структурой
- Домены –D, A, C и СК
- • Сигнальный пептид (SP)
- • Пропептид: D1-D2
- • Зрелая субъединица: D'-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-СК
- –Высокая молекулярная масса (HMW)

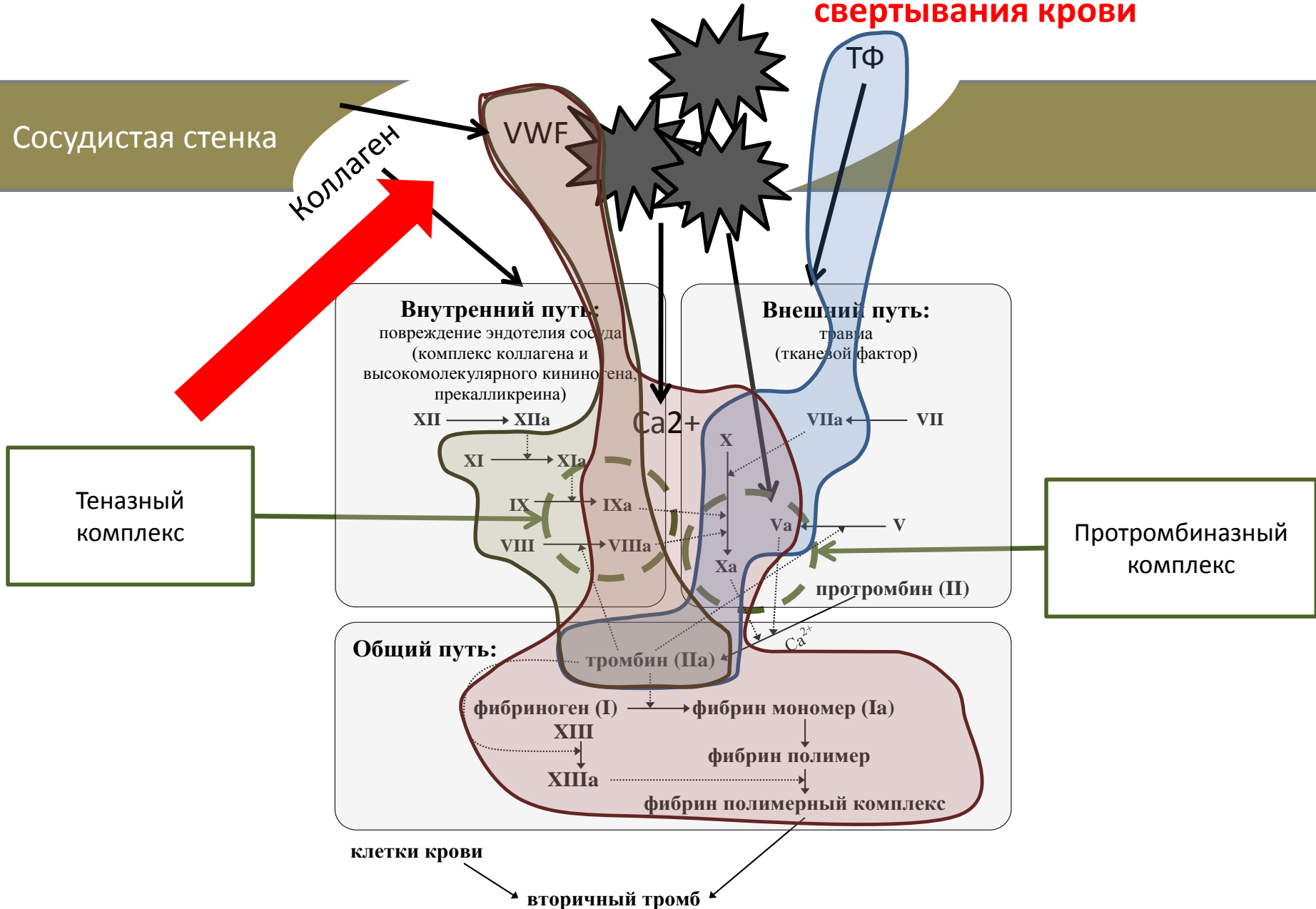
Строение тромбоцита



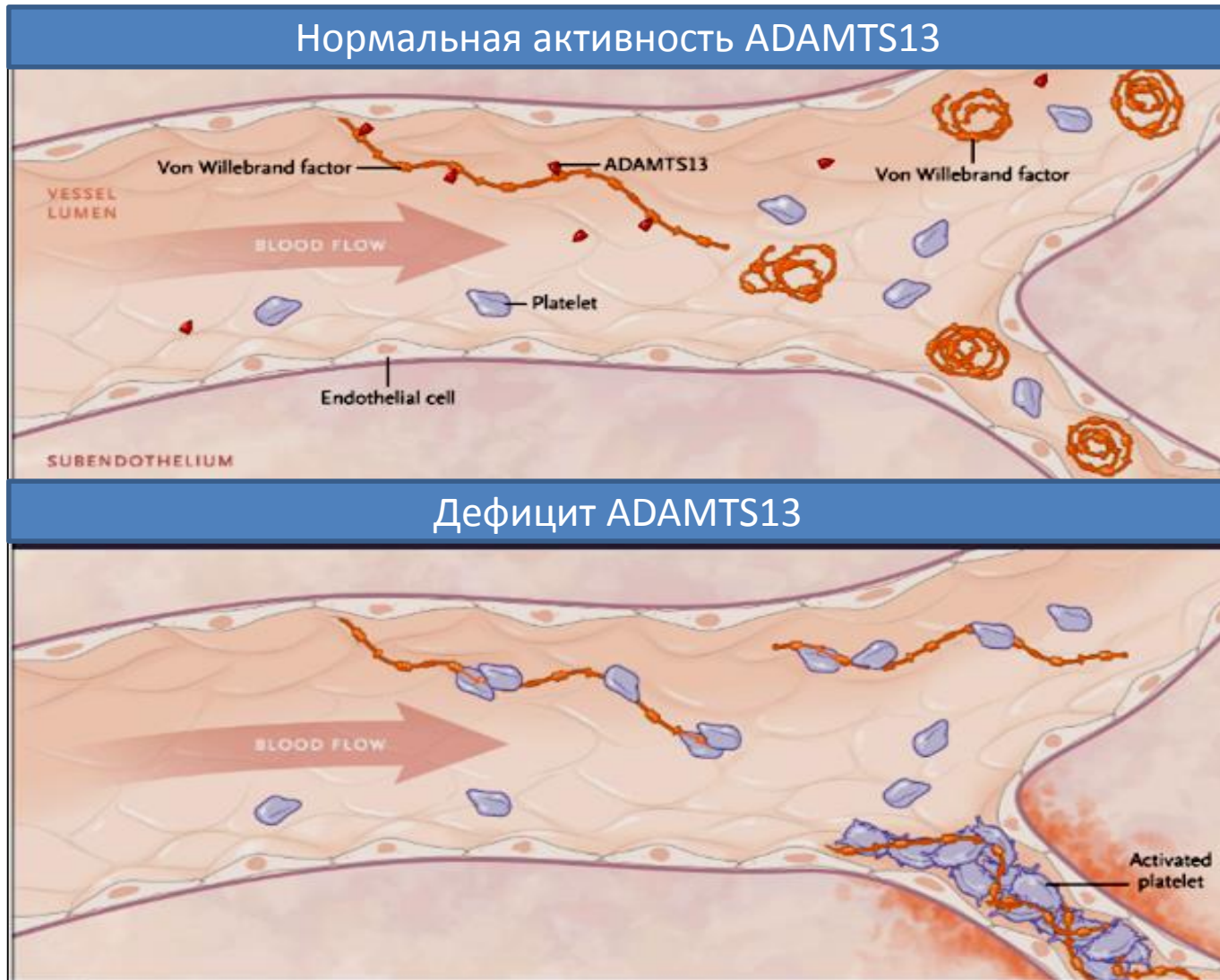
Строение фактора фон Виллебранда



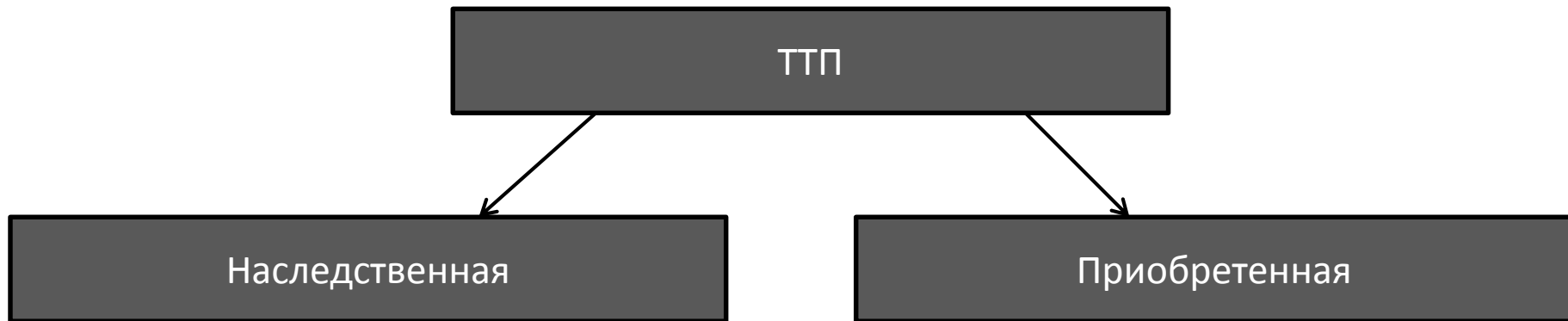
Интегральная схема гемостаза **распространение процесса свертывания крови**



Патофизиология тяжелого дефицита ADAMTS13



Классификация ТТП



- Врожденный дефицит ADAMTS13 в наследственной ТТП вызывается биаллельными мутациями ADAMTS 13 (обычно проявляется в гомозиготной форме).
- При приобретенной ТТП тяжелый дефицит ADAMTS13 является результатом циркулирующих ингибирующих или увеличивающих клиренс аутоантител (иммуноглобулина G) против ADAMTS13.

VWF -фактора фон Виллебранда; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Эпидемиология наследственной ТТП

- Наследственная ТТП, также известная как синдром Апшоу-Шульман, является редким аутосомно-рецессивным расстройством, вызванным мутациями ADAMTS13, которые приводят к отсутствию или выраженному дефициту металлопротеазы плазмы ADAMTS13.
- У пациентов с наследственным ТТП было выявлено более 200 мутаций ADAMTS13.
- Распространенность составляет 0,5-2 случая на миллион населения.
- Хотя пациенты с наследственной ТТП подвержены повышенному риску заболевания в течение всей жизни, два периода связаны с чрезвычайным риском. Эти периоды являются первыми днями жизни и беременность.
- При наследственном дефиците ADAMTS13 риск развития активного заболевания зависит от уровня остаточной активности ADAMTS13 ниже порогового значения 5-10%. Активность ADAMTS13 <1-2% обуславливает развитие рецидивирующего с детства заболевания.

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., and James N. George, M.D. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019; 381:1653-1662.

Эпидемиология приобретенной ТТП

- Приобретенная аутоиммунная ТТП имеет известную ежегодную заболеваемость от 3 до 11 случаев на миллион человек, ежегодно устанавливается до 10 000 случаев в США и Европе.
- Пик заболеваемости аутоиммунной ТТП приходится на пятое десятилетие жизни.
- Приобретенный аутоиммунный ТТП чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами в соотношении 2-3,5: 1 (особенно во время и после беременности, с предполагаемой частотой 1 на 25 000 беременностей). Пик приходится на второй - третий триместр.

пТТП – приобретенная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Эпидемиология ТТП

- Приобретенная аутоиммунная ТТП может также присутствовать у пациентов с другими аутоиммунными расстройствами, такими как системная красная волчанка, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, псориаз и целиакия.
- Приобретенная аутоиммунная ТТП считается неотложной гематологической ситуацией, потому что даже при соответствующем лечении смертность все еще колеблется от 10% до 20%.

пТТП – приобретенная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

J. E. Sadler. Blood. 2017 Sep 7; 130(10): 1181–1188.

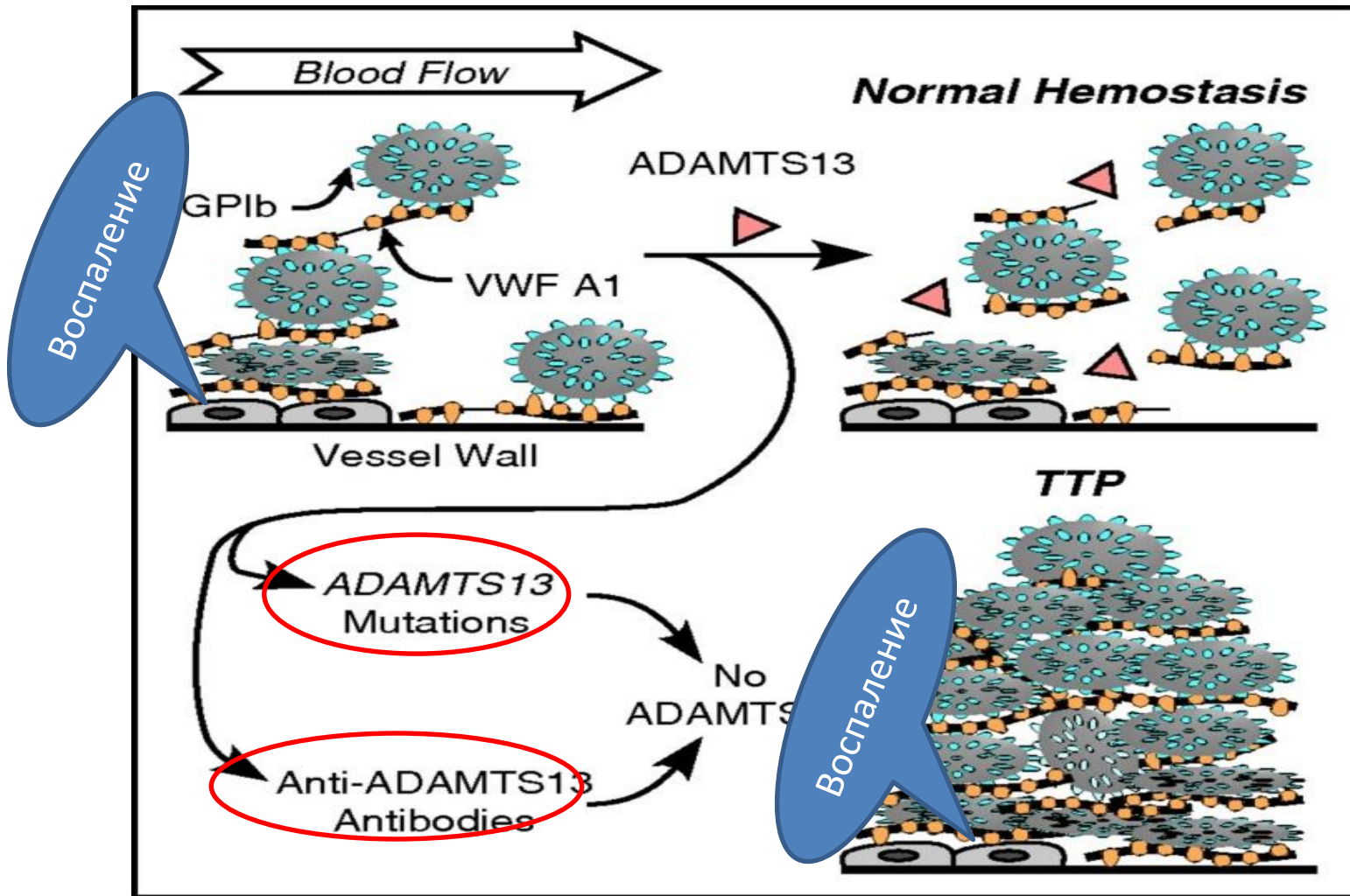
Стуклов Н.И. Физиология и патология гемостаза. ГЭОТАР, 2016

Особенности ТТП

- **Это редкое**, жизнеугрожающее нарушение свертываемости крови.
- Клинические проявления ТТП это повторное возникновение острых эпизодов тромбоцитопении и гемолиза.
- Обычно связаны с состояниями, повышающими концентрацию (высвобождение) VWF, такими как инфекции, воспаление или беременность, введение десмопрессина.

VWF -фактора фон Виллебранда; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Патогенез ТТП



ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

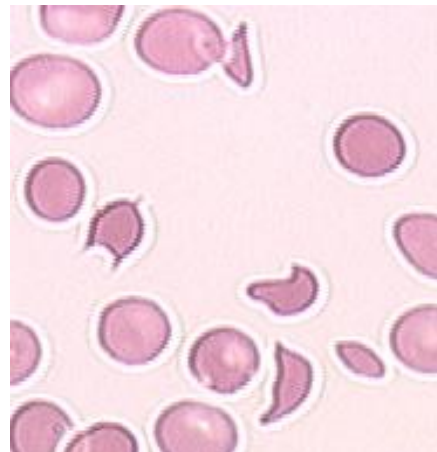
J. Evan Sadler, Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura, Blood, 2017,

Клиника и диагностика ТТП

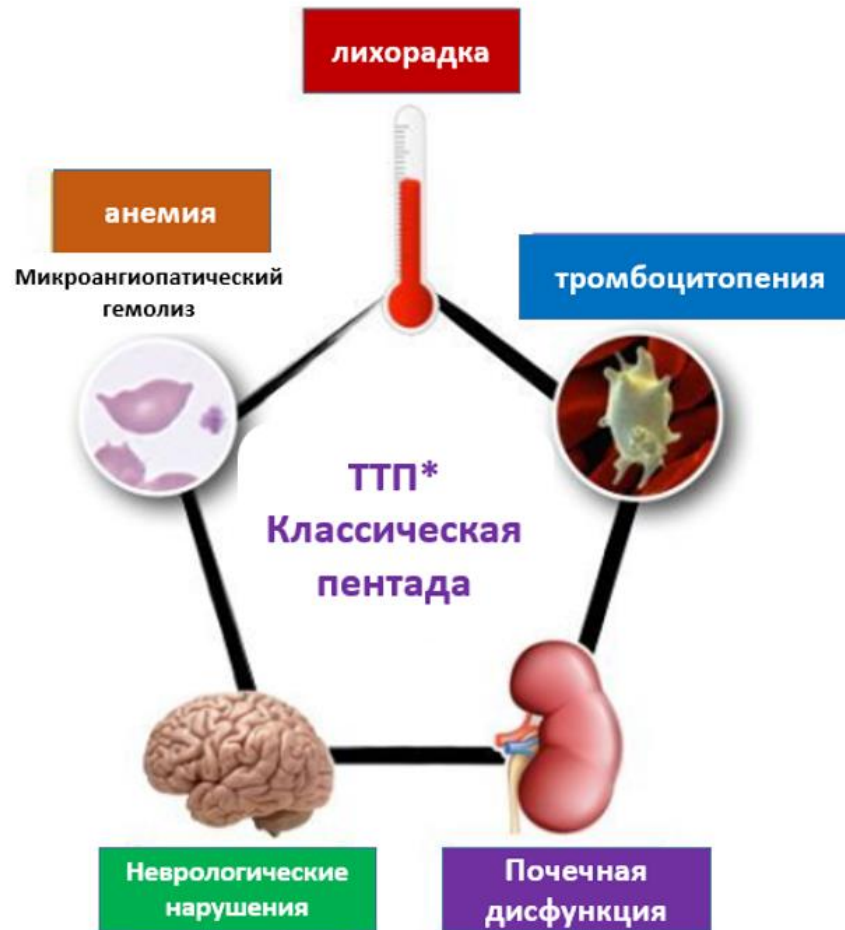
- Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья, часто после гриппоподобного синдрома.
- Диагностика ТТП сложна в связи с отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов.
- Пациенты с ТТП могут госпитализироваться в реанимационное, хирургическое, неврологическое, инфекционное отделение, что осложняет своевременную диагностику.
- Специфическим признаком развития ТТП является снижение активности металлопротеиназы ADAMTS13 <10 %
(в зависимости от методики оценки норма составляет 50-178 %).

Клинические проявления ТТП

Пентада признаков ТТП:



Микроскопия мазка



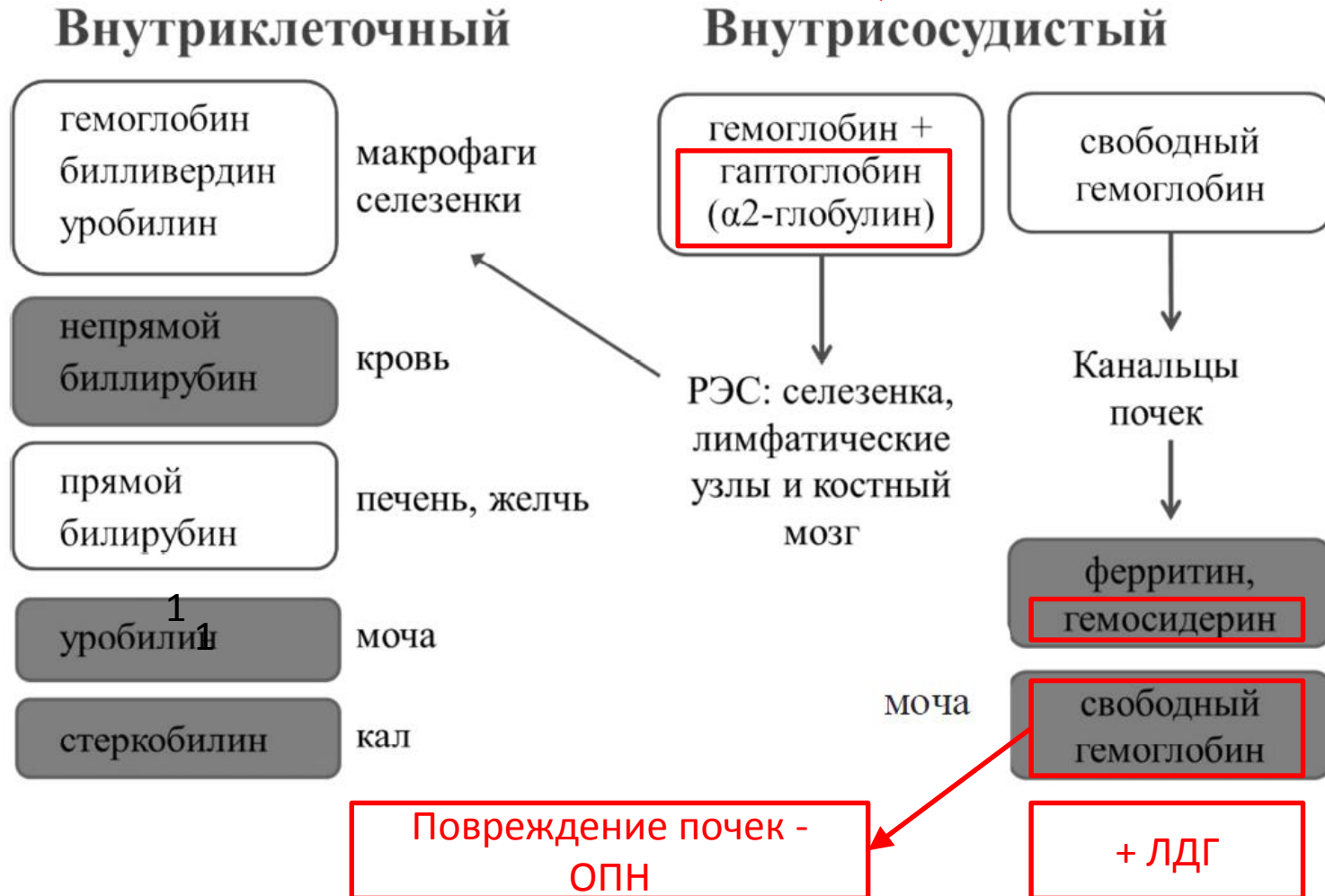
Встречаемость классической пентады - 7 %.

Гемолиз: диагностика



Гемолиз: диф. диагностика

Микроангиопатический гемолиз



Пентада признаков ТТП

- тромбоцитопения (100%), часто менее $30 \times 10^3/\text{мкл}$ с классическим тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом;
- микроангиопатическая гемолитическая анемия (100%): ретикулоцитоз, шизоцитоз, непрямая гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, снижение гаптоглобина сыворотки, отрицательная проба Кумбса;
- неврологические нарушения (60–90%): нарушение сознания, головная боль, судороги, психические нарушения, очаговая симптоматика;
- поражение почек (40–95%): микрогематурия, протеинурия, повышение креатинина, цилиндрурия;
- лихорадка (25–60%).

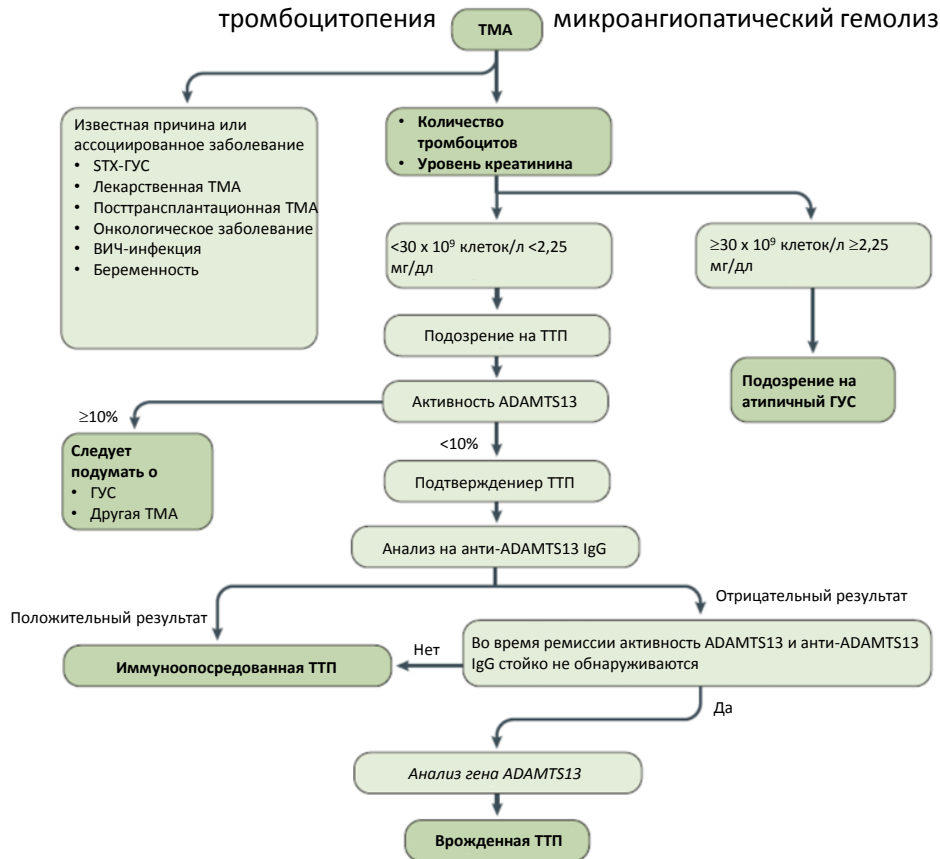
Особенности наследственной и приобретенной ТТП

- Пациенты с наследственной ТТП имеют высокий риск транзиторной ишемической атаки (ТИА) (4%) и инсульта (21%), начиная с молодого возраста.
- При регистрации в молодом возрасте ТИА или инсульта при сопутствующей тромбоцитопении необходимо думать о возможной ТТП.
- Приобретенная ТТП гораздо реже встречается у маленьких детей, чем у взрослых, наследственная - обычно диагностируется у детей.

Особенности наследственной и приобретенной ТТП

- Наличие повышенного титра антител против ADAMTS13 класса IgG свидетельствует о диагнозе приобретенной ТТП.
- Сохранение тяжелой степени дефицита ADAMTS13 в состоянии ремиссии говорит о наследственной ТТП.
- У пациентов с наследственной ТТП эпизоды тяжелой ишемии (ТИА, инсульт и острое повреждение почек) могут наблюдаться и без тромбоцитопении или признаков гемолиза.
- Пациенты с наследственной ТТП быстро выздоравливают после одного или нескольких обменов плазмы.

Как диагностируют ТТП?



- Поскольку ТТП является неотложным медицинским состоянием, очень важно как можно скорее установить диагноз
- Не всегда возможно быстро получить результаты анализа активности ADAMTS13, а из-за высокой смертности лечение откладывать нельзя
- Таким образом, на основании клинической картины, наличия или отсутствия определенных состояний или сопутствующих заболеваний и стандартных лабораторных анализов необходимо поставить предположительный диагноз и начать лечение

ТМА, тромботическая микроангиопатия; ADAMTS13, дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом 1 типа, 13-й член семейства; ТТП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; STX, индуцированный шига-токсин-продуцирующими, энтерогеморрагическими бактериями; ГУС, гемолитико-уремический синдром; Иммуноопосредованная ТТП - то же самое, что и приобретенная ТТП.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Принципы лечения

```
graph TD; A[Принципы лечения] --> B[Врожденная ТТП]; A --> C[Иммунная ТТП]; B --> D[Инфузии СЗП]; C --> E[Плазмообмен]; C --> F[Иммunosupрессия];
```

Врожденная ТТП

Инфузии СЗП

Иммунная ТТП

Плазмообмен

Иммunosupрессия

Базисная терапия

Необходимо начать лечение в первые сутки болезни:

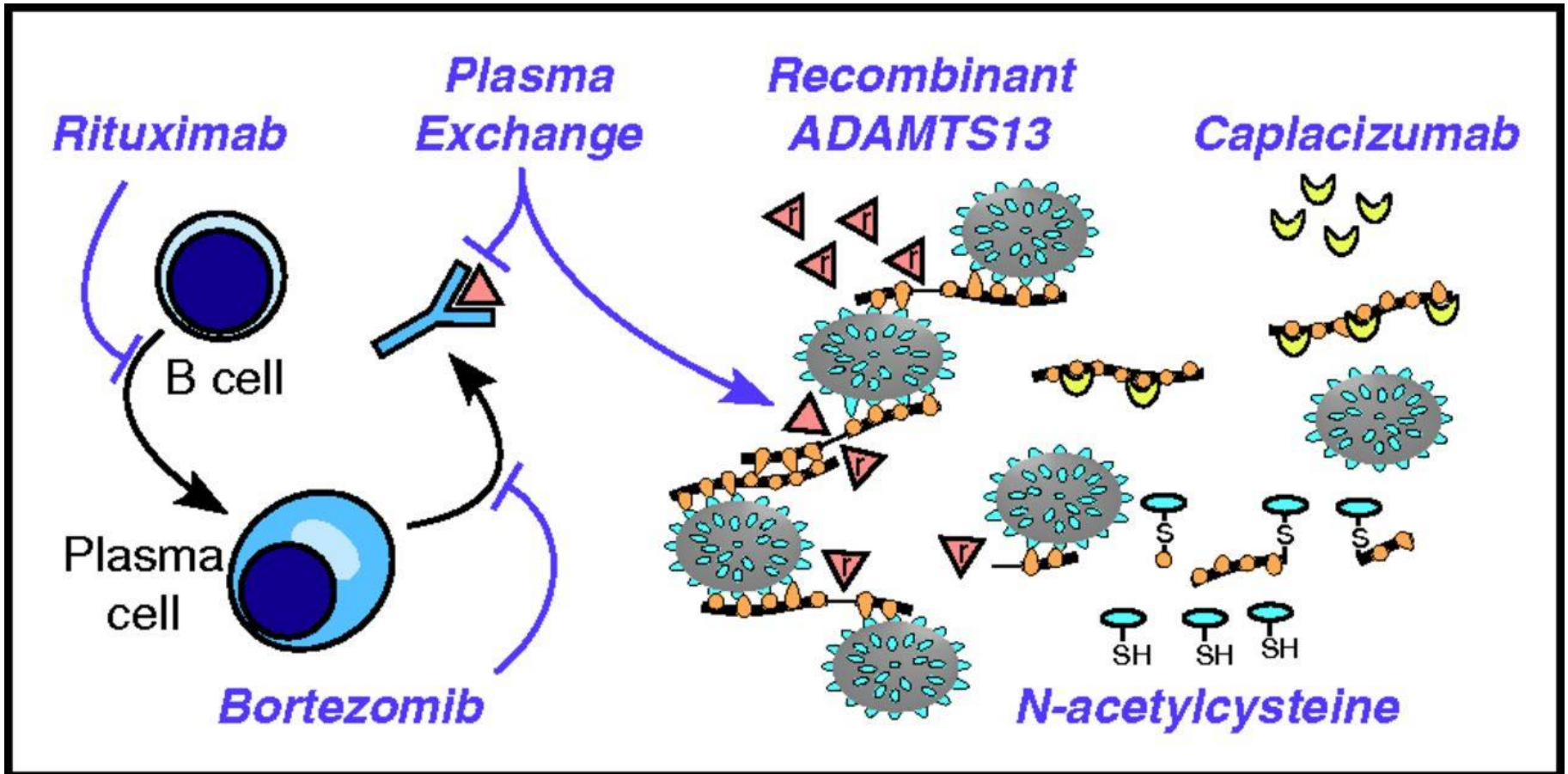
- инфузия СЗП (при наследственной ТТП, как правило, достаточно);
- плазмаферез в объеме 40–60 мл/кг в сутки (2–4 литра);
- плазмаобмен с замещением СЗП (или криосупернатантной) 25–30 мл/кг в сутки;
- глюкокортикостероиды (преднизолон 1–2 мг/кг 3 недели с постепенной отменой или пульс-терапия метилпреднизолоном по 1 г в/в – 3 дня);

Лечение резистентных форм ТТП

Иммуносупрессивная или цитостатическая терапии:

- дексаметазон или преднизолон (длительно до полного ответа, затем медленное снижение дозы до отмены).
- винкристин 1 мг в/в струйно в неделю 4 раза, циклофосфамид 200 мг в сутки (per os или в/в) ежедневно длительно до развития цитопении,
- циклоспорин А (в капсулах по 25 мг) по 3–6 мг/кг/сутки длительно.

Перспективы в лечении пТТП



J. Evan Sadler, Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura, *Blood*, 2017,

Перспективы в лечении ТТП

Замещение недостатка фермента:

- Очищенный ADAMTS13 .
- Рекомбинантный человеческий ADAMTS13 (rh-ADAMTS13).

В первом исследовании фазы 1 на людях с наследственной ТТП был признан безопасным.

Был эффективен при приобретенной ТТП у крыс.

Перспективы в лечении ТТП

Ингибирование В-лимфоцитов:

- Ритуксимаб по 375 мг/м² в/в раз в неделю, 4 раза.
- Низкие дозы ритуксимаба (100 мг/м²) в сочетании с обменом плазмы.

*- ТТП не входит в список показаний

Перспективы в лечении ТТП

Ингибирование плазматических клеток:

- Бортезомиб, обладающий активностью против множественной миеломы исследован на 12 резистентных к ритуксимабу больных ТТП с хорошим эффектом.

J. E. Sadler. Blood. 2017 Sep 7; 130(10): 1181–1188.

Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., James N. George, M.D. N Engl J Med 2019; 381:1653-1662.

Masias C, Cataland SR. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:19-26.

Перспективы в лечении ТТП

Разрушение полимеров VWF :

- В ходе доклинических испытаний восстанавливающий агент N-ацетилцистеин деполимеризовал мультимеры VWF и защитил Adamts13 - / - мышей от тромбоза брыжеечных венул, предотвращал тромбоцитопению, анемию и некроз миокарда.

J. E. Sadler. Blood. 2017 Sep 7; 130(10): 1181–1188.

Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., James N. George, M.D. N Engl J Med 2019; 381:1653-1662.

Masias C, Cataland SR. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:19-26.

Перспективы в лечении ТТП

Нарушение связывания полимеров VWF и тромбоцитов:

- Несколько соединений, которые блокируют взаимодействие VWF с тромбоцитами, могут рассматриваться для лечения ТТП. К ним относятся антитела к VWF A1, лектины змеиного яда, которые нацелены на GPIb тромбоцитов.

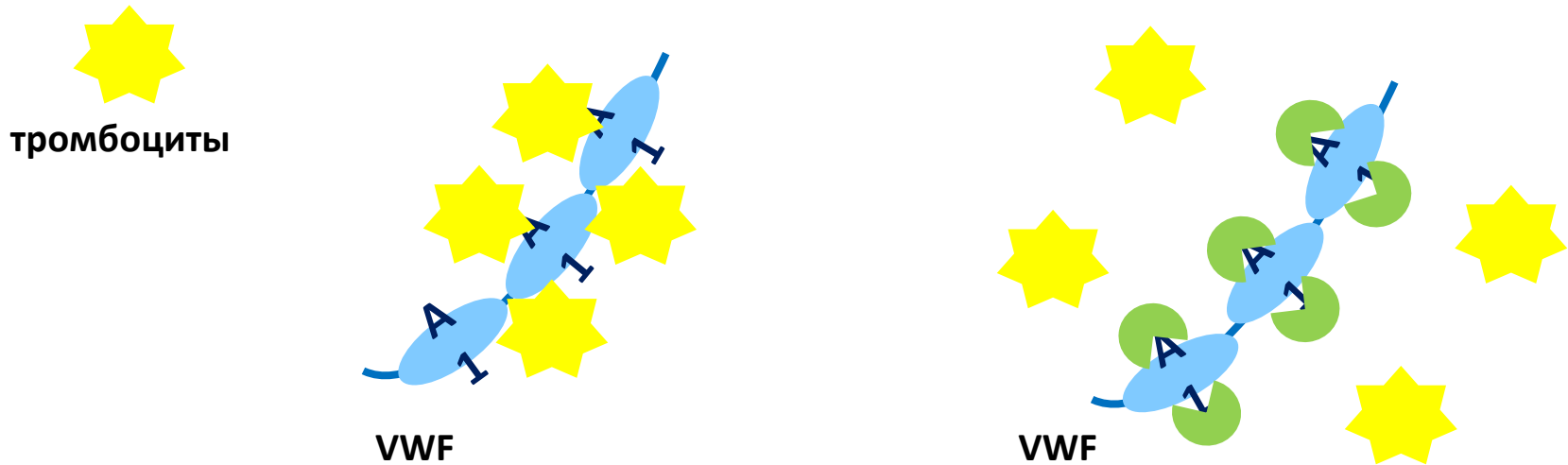
J. E. Sadler. Blood. 2017 Sep 7; 130(10): 1181–1188.

Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., James N. George, M.D. N Engl J Med 2019; 381:1653-1662.

Стуклов Н.И. Учебник по гематологии. Практическая медицина, 2018.

Перспективы в лечении ТТП

Каплацизумаб - является гуманизированным двухвалентным моноклональным антителом, нацеленное на A_1 -домен фактора Виллебранда и ингибирующим взаимодействие между фактором Виллебранда и тромбоцитами.



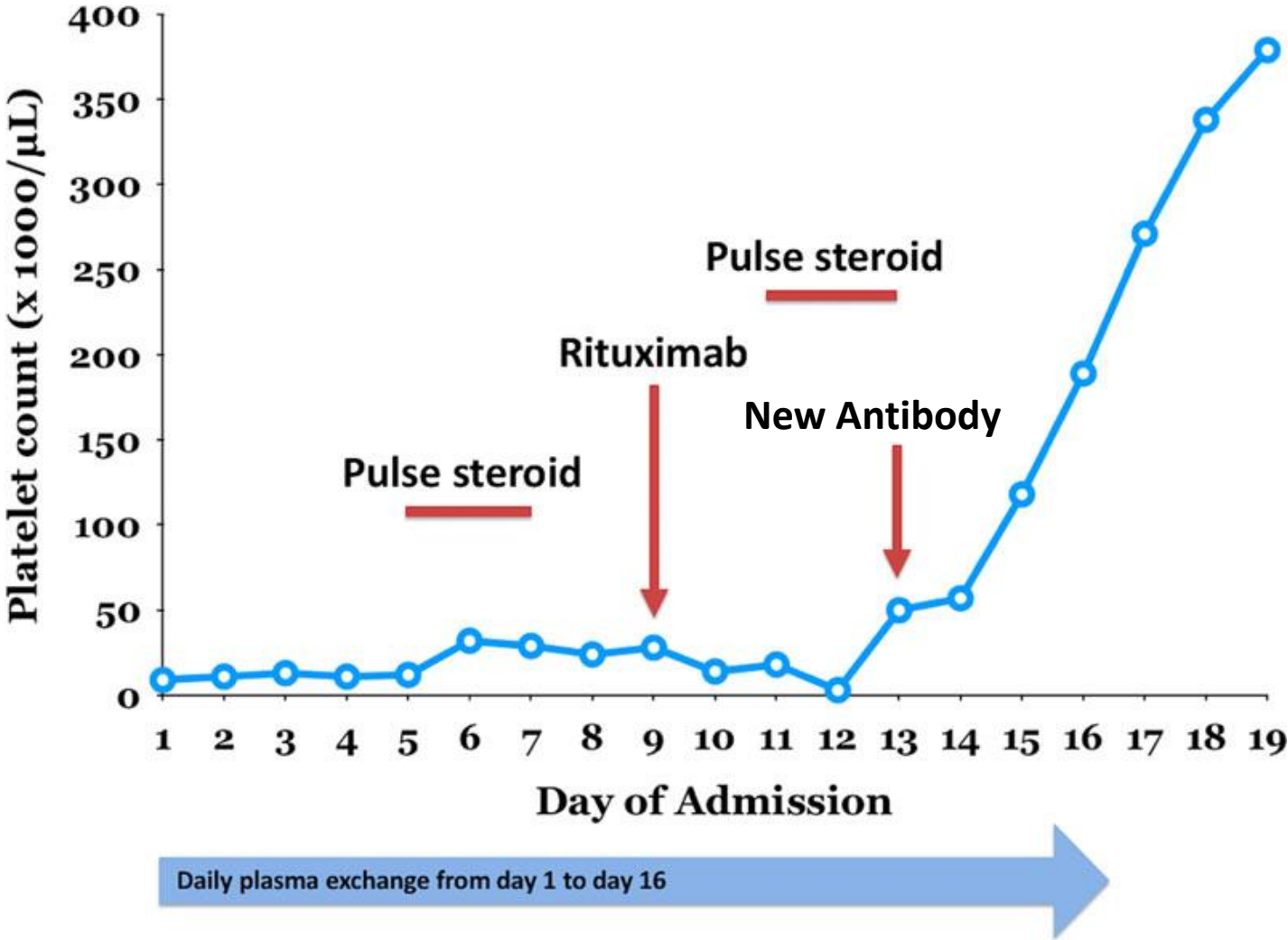
Каплацизумаб предотвращает взаимодействие фактора Виллебранда с тромбоцитами что является триггерным механизмом развития ТТП в условиях дефицита фермента ADAMTS13.

Перспективы в лечении ТТП

Нарушение связывания полимеров VWF и тромбоцитов:

- Продолжаются клинические исследования.
- В рандомизированном исследовании 39 пациентов получили плацебо и 36 - подкожно специфическое антитело в дозе 10 мг/день. Обе группы получали плазмообмен в качестве основного лечения. Эффект в виде нормализации тромбоцитов был быстрее в группе, получающей лекарственную терапию.
- В настоящее время проводится исследование по увеличению длительности использования препарата, чтобы избежать рецидива ТТП. Показания - уровень ADAMTS13 <10% после 30 дней лечения.
- Есть первый опыт в педиатрии.

Новое в лечении ТТП



Посттрансплантационная ТТП (тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток)

- ТТП является относительно частым осложнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
- Причина – массивное повреждение эндотелия и высвобождение большого количества нерасщепленного VWF (химиотерапия, РТПХ и т.д.) на фоне дефицита ADAMTS13.
- Чаще встречается при алло – ТГСК, чем при ауто.
- Прогноз плохой, высокая летальность, что связано с тяжестью состояния больных.

Критерии тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Диагноз должен ставиться при наличии всех следующих критериев:

- количество шизоцитов в крови > 4%;
- впервые выявленная, продолжительная или прогрессирующая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ или сокращение количества тромбоцитов на 50% и более);
- внезапное и постоянное увеличение активности ЛДГ;
- снижение уровня гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях;
- снижение гаптоглобина в сыворотке.

Другие микроангиопатические гемолитические анемии (МАГА) или тромботические микроангиопатии (ТМА)

- Гемолитико-уремический синдром (ГУС) - гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность .
- Типичный ГУС (воздействие бактериями, типа *E.coli* и *Shigella dysenteriae* I типа)
- Атипичный ГУС (на фоне любой инфекции из-за наследственного дефекта системы комплемента).

Противопоказания для переливания донорских тромбоцитов (только по жизненным показаниям):

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

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от своевременности и адекватности терапии, при отсутствии таковой летальность приближается к 100%. Применение указанного алгоритма лечения позволяет добиться выздоровления у 70–90% больных.

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