

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ (ТМА): СЛОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

**ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО»
Кафедра терапии им. проф. А.И.Дядыка ФНМФО
Доцент Хоменко М.В.**

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ (ТМА) - гетерогенная группа заболеваний с широкой вариабельностью патогенетических механизмов

При ТМА патоморфологически имеют место: отек, деструкция и отслойка эндотелия микрососудов от базальной мембраны, а в участках с обнажившимся субэндотелием происходит контакт активированных тромбоцитов с плазменными факторами коагуляции, что инициирует процессы тромбообразования...

Тромботическая Тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – была впервые представлена в 1924 г. как болезнь Мошковиц: ассоциирована с низкой активностью фермента ADAMTS 13, расщепляющего крупные мультимеры фактора Виллебранда (указанные мультимеры, взаимодействуя с Тромбоцитами, способствуют агрегации последних, что провоцирует активный процесс внутрисосудистого тромбообразования.

Однако ведущими причинами развития большинства ТМА являются многочисленные врожденные дефекты системы комплемента (т.наз. комплемент-опосредованные ТМА, представляющие ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГУС).

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ (ТМА) – ОСОБЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Тромбоцитопения (обычно – не достигающая критического уровня, т.наз. тромбоцитопения потребления)
- микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)
- поражение сосудов микроциркуляторного русла: кожи (пурпура), почек (нефритический осадок с микро/макрогематурией, острая/хроническая почечная недостаточность), сердца (кардиомиопатия/инфаркты с ХСН), центральной нервной системы (энцефалопатия, судороги, гемипарезы/плегии, нарушения сознания), желудочно-кишечного тракта (колики, диарея, запор/кишечная непроходимость, панкреатит, кишечные кровотечения/перфорации, печеночный цитолиз), легких (легочная гипертензия, кровотечение, инфильтрация/отек легких), скелетных мышц (рабдомиолиз), лихорадка и др.

Патоморфологически в сосудах отек/ деструкция эндотелия, отслойка его от базальной мембраны, тромбообразование в зонах обнажившегося эндотелия). NB!!! Нет воспалительной клеточной инфильтрации/пролиферации, обычно сопровождающих васкулиты!

МАГА – ДИАГНОСТИЧЕСКИ ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТМА

- **Клиника внутрисосудистого гемолиза:** *окрашивание сыворотки крови, отхождение темной/бурой или черно-зеленой мочи*
- **Анемия с появлением большого кол-ва обломков Эр** (*шизоциты = шистоциты – показатель RDW-CV демонстрирует высокие значения, отражающие анизоцитоз*),
- **Ретикулоцитоз!**
- **Повышение непрямого билирубина и активности ЛДГ**
- **Снижение уровня гаптоглобина - подтверждает внутрисосудистый гемолиз!**
- **проба Кумбса,** которая позволяет установить аутоиммунный генез анемии) **отрицательная...**

РАЗНОВИДНОСТИ ТМА

ПЕРВИЧНЫЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ) ТМА:

Часто в детском возрасте: атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС): мутации генов, кодирующих белки-регуляторы комплемента (фактор H, I, MCP и др.), образование антител к ф-ру H. *Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) с тромбоцитопенией потребления* (число Тр < 150000/мкл или снижение на величину до 25% от базального уровня с кожным геморрагическим синдромом, иногда - кровотечениями), *низкой активностью фермента АДАМТС 13...*

ВТОРИЧНЫЕ ТМА – развиваются под влиянием различных провоцирующих факторов: **БЕРЕМЕННОСТЬ** (преэклампсия – ПЭ, HELLP- и ELLP- синдромы), *инфекции, системные заболевания, опухолевые поражения, применяемые лекарственные средства, в т.ч. используемых при трансплантации костного мозга или солидных органов...*

ПОЧКИ – ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ ВСЕХ РАЗНОВИДНОСТЯХ ТМА: *при ГУС - нефропатия с ОПП и злокачественной АГ. Кроме почек – повреждение ЦНС, сердца, легких, ЖКТ, печень, глаза.*

МКБ-10 КЛАСС 3: БОЛЕЗНИ КРОВИ, КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ И ОТДЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВОВЛЕКАЮЩИЕ ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ

D55-D59 – Гемолитические анемии

D59 – Приобретенная гемолитическая анемия

D59.3 – Гемолитико-уремический синдром

Класс 13: Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

M30-M36 — Системные поражения соединительной ткани

M31 — Другие некротизирующие васкулопатии

M31.1 — Тромботическая микроангиопатия: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Варианты ТМА также могут быть представлены в перечне МКБ-диагнозов для врачей разных специальностей...

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ТМА: ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГУС)

Атипичный ГУС (аГУС): заболевание, обусловленное предрасположенностью к ТМА вследствие нарушения регуляции альтернативного пути комплемента

Активный аГУС (почечная недостаточность, МАГА, тромбоцитопения)

Неполные формы аГУС (ПН и МАГА; прогрессирование до ТПН; АГ± ПН± МАГА± ТЦ-пения)

Неактивный аГУС: бессимптомный, с нормальным числом тромбоцитов, без МАГА, стабильная функция почек

ГУС: 90% ПРОВОЦИРУЕТСЯ БАКТЕРИЯМИ-ПРОДУЦЕНТАМИ ШИГА-ТОКСИНА: (STEC= SHIGA TOXIN-PRODUCING = энтерогеморрагическая E. coli или Shigella dysenteriae type 1 (эту форму ТМА обозначают как типичный ГУС или STEC-ГУС)

Типичный STEC-ГУС является одним из наиболее распространенных заболеваний, требующих экстренной заместительной почечной терапии у детей. Летальность при типичном ГУС в период острой фазы достигает 2-5%.

Атипичный ГУС (аГУС) - составляет около 10% случаев ГУС:

- 1) в большинстве случаев аГУС представляет собой генетически-опосредованную системную ТМА, обусловленную хронической неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента.
- 2) преимущественное поражение почек при аГУС вероятно обусловлено *особенной чувствительностью фенестрированного гломерулярного эндотелия к повреждению*, обусловленному нарушенной регуляцией системы комплемента
- 3) характеризуется рецидивирующим течением на протяжении всей жизни и представляет собой потенциально жизнеугрожающее состояние.
- 4) молекулярная диагностика аГУС в настоящее время включает в себя поиск патогенных вариантов генов CFH, CD46/MCP, CFI, C3, CFB, THBD, CFHR1-5 и DGKE.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ТМА: ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП)

ТТП: заболевание со склонностью к тромбозированию микроциркуляторного русла вследствие генетической или аутоиммунной природы дефицита ADAMTS 13 < 10% (МАГА, тромбоцитопения, органые поражения)

Неполные формы: 1) только тромбоцитопения; 2) ОНМК , ТИА или ОИМ; 3) бессимптомный тромбоз без МАГА и тромбоцитопении; 4) **тромбоцитоз и МАГА?**

Неактивная ТТП (клинико-лабораторная ремиссия): значения ADAMTS 13 в норме или пограничные (10-20 %), что однако требует исключения других заболеваний и мониторинга уровня ADAMTS 13 в дальнейшем наблюдении.

ВТОРИЧНЫЕ ТМА:

Сепсис-ассоциированная ТМА: активация собственной системы комплемента патогеном или эндотоксином провоцирует эндотелиальную дисфункцию, способствуя экзоцитозу мультимеров фактора Виллебранда (и др. медиаторов воспаления) и активации тромбоцитов.

У больных с септическим процессом также снижается активность ADAMTS-13. Однако антикомплементарная терапия таким пациентам не показана, поскольку активация комплемента при сепсисе в дебюте необходима для уничтожения патогена. *Требуется информация о системе комплемента в динамике!*

Лекарственные факторы, провоцирующие ТМА:

- Эстрогены/прогестерон –содержащие средства
- Ингибиторы VEGF и тирозинкиназы
- противоопухолевые препараты (митомицин, блеомицин, цисплатин, Гемцитабин),
- ингибиторы кальцийневрина (циклоспорин, такролимус),
- клопидогрель,
- интерферон альфа
- Хинин, кокаин

ТМА: ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ

E.coli, Sh.dysenteriae, Campylobacter jejuni

Streptococcus pneumonia, Mycoplasma Pneumoniae

**Парвовирус В19, ВК вирус, вирусы гриппа, вирус varicella
zoster**

ВИЧ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр,

Протозойные инфекции (Toxoplasma gondii, Erlichiosis,

Carnocytophaga canimorsus, Plasmodium vivax)

укусы змей (Bothrops jararaca), лихорадки: Денге,

Западного Нила, Чикунгунья)

**SARS-COV-2...полагают, что им обусловлены
участившиеся случаи ТМА в различных популяциях**

ТМА: ПРОВОЦИРУЮЩИЕ НЕ-ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ

ДВС-синдром

Беременность

Системная красная волчанка

Системная склеродермия

Васкулиты/гломерулонефриты

Антифосфолипидный синдром любого генеза

Злокачественная артериальная гипертония

**Метаболические нарушения (метилмалоновая
ацидемия/ацидурия, мутации гена DGKE)**

Злокачественные опухоли

Трансплантация костного мозга и солидных органов

Лекарственные препараты

ИММУНОГЕНЕЗ ТТП – КРАТКО!

Активация различными факторами эндотелия



продукция прокоагулянтных и проагрегантов (фактор Виллебранда - ф.В. – крупный мультимер, ингибитор активатора плазминогена...)



снижение продукции антиагрегантов (простациклин, NO)



ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ...

NB!!! Сверхкрупные мультимеры ф. В. часто определяются в кровотоке при различных инфекционных ситуациях и исчезают после выздоровления - очевидно вследствие высокой активности фермента АДАМТS13 (протеазы, расщепляющей их).

NB!!! Однако при дефиците АДАМТS 13 (наследственном и постоянном - при ТТП, транзиторном - при вторичных ТМА)

имеет место НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА с персистенцией в крови сверхкрупных мультимеров ф. В., что является важным механизмом повышенной агрегации тромбоцитов и внутрисосудистого тромбоза на микроциркуляторном уровне...

ТМА – ЗАГАДКА КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

1. **Подозрение на ТМА** обосновано при выявлении классической клинико-лабораторной триады – 1) **тромбоцитопении**, 2) **микроангиопатической («механической»!) гемолитической анемии - МАГА** и 3) **множественных микроциркуляторных дисфункций** (почки, сердце, ЦНС, легкие, ЖКТ, кожа...).
2. **Низкий уровень активности ADAMTS-13** сопровождается конкретно активную ТТП. Вместе с тем, известны клинические случаи с тяжелой тромбоцитопенией, МАГА с шизоцитами, высоким уровнем ЛДГ (12 780 ! Ед/л) и **нулевым уровнем активности ADAMTS-13**, при которых **НЕ БЫЛО ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ**.

В международных рекомендациях -2020 г. по лабораторному измерению ADAMTS-13 ТТП диагностируется при активности фермента **10% и менее**. В руководстве Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) 2020 г. по диагностике ТТП значения **ADAMTS-13 в интервале 10–20% оцениваются как пограничные** с необходимостью исключения других заболеваний. А по данным ретроспективного исследования 92 случаев ТТП с низкой активностью ADAMTS-13 у половины пациентов имело место ОПП с дальнейшим стойким снижением почечной функции...

ТМА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

HELLP/ELLP-синдром, атипичный ГУС (а-ГУС)

Для уточнения диагноза а-ГУС необходимо определить:

- уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (при ГУС > 600 МЕ/л);
- уровень непрямого билирубина (при ГУС > 12 г/л);
- снижение уровня гаптоглобина (при ГУС < 0,3 г/л)

Лечение массивного внутрисосудистого гемолиза: при диурезе более 0,5 мл/кг/час и рН крови менее 7,2 (Метаб. Ацидоз!) – 4% натрия гидрокарбонат (предотвращение образования солянокислого гематина в просвете канальцев и формирования острого канальцевого некроза=ОПП), а также кристаллоиды – 60-80 мл/кг МТ 1 л/час, параллельно - фуросемид 20-40 мг дробно в/в – для поддержания диуреза 150-200 мл/час.

HELLP-СИНДРОМ = случай ТМА, связанный с беременностью

Диагностические признаки HELLP-синдрома, возникающие на фоне тяжелой преэклампсии (ПЭ):

- свободный Нв в сыворотке и моче (*Hemolysis*),
- повышение АСТ и АЛТ (*Elevated Liver enzymes*) и
- тромбоцитопения (*Low Platelets*),

Тромбоцитопения - обязательное условие для диагноза HELLP-синдрома, тогда как АГ при HELLP-синдроме встречается только примерно в половине случаев. Набор клинико-лабораторных признаков может быть неполный: *ELLP-синдром – нет признаков гемолиза с анемией.*

HELLP-синдром является потенциально смертельным осложнением ПЭ вследствие развития тяжелой коагулопатии, некроза и разрыва печени, формирования внутримозговой гематомы.

**ДИФ. ДИАГНОСТИКА МЕЖДУ БОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ
ПЭ/HELLP-СИНДРОМОМ И ДР. РЕДКИМИ ВАРИАНТАМИ ТМА
НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ, К СОЖАЛЕНИЮ, НЕВОЗМОЖНА...**

**ПЭ и HELLP-синдром представляют собой "чистые
акушерские" варианты ТМА (т.е. сама беременность запускает
реализацию ТМА), следовательно отличить их от других
вариантов ТМА (ТТП, а-ГУС) ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО ПОСЛЕ
РОДОРАЗРЕШЕНИЯ: элиминация секретируемого плацентой
антиангиогенного фактора - растворимой fms-подобной
тирозинкиназы-1 (sFlt-1) - купирует симптомы ПЭ...**

...ДИФ. ДИАГНОЗ HELLP-СИНДРОМА КРОМЕ ТТП /ГУС ДОЛЖНА ВКЛЮЧАТЬ ТАКЖЕ:

- гестационную тромбоцитопению;
- иммунную тромбоцитопению;
- острую жировую дистрофию печени;
 - вирусный гепатит;
 - холангит/ холецистит;
 - инфекцию мочевых путей
- сепсис
 - гастрит;
 - язву желудка;
 - острый панкреатит;
 - дефицит фолиевой кислоты;
 - системную красную волчанку;
 - антифосфолипидный синдром;
 - синдром Бадда-Киари

**ДИФ.ДИАГНОЗ ТМА:
ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ИТП) –
БОЛЕЗНЬ ВЕРЛЬГОФА**

ИТП—хроническая аутоиммунная патология с самопроизвольным появлением гематом и повышенным риском кровотечений вследствие периодически или постоянно уменьшенного кол-ва Тц (менее $100 \times 10^9/\text{л}$). Обычно тромбоцитопения изолированная, но возможны также признаки *постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА) и ретикулоцитоз после массивной кровопотери. Клинические случаи* представлены женщинами в возрасте 15-20 и 40-50 лет и детьми до 10 лет.

ОБЪЕКТИВНО: геморрагии могут быть точечные (петехии) или пятнами (экхимозы), определяется положит. симптом «щипка»

ДИАГНОСТ. КРИТЕРИИ ИТП (КЛИН.РЕК. 2023):

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов ;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов (если не было существенной кровопотери!);
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие тромбоцит-ассоциированных антител.

ИТП: РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЛАБ. ИССЛ-Я

ОАК - автоматический + оптический (в мазке!) анализ морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, ретикулоцитов, подсчет количества тромбоцитов по Фонио (при ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении правильный подсчет тромбоцитов возможен только в специализированной лаборатории)

Помимо ОАК требуется: расширенная коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, ФГ, антитромбин III, оценка фибринолиза, протеины С и S, Д-димер, фактор Виллебранда,).

Важна оценка показателей тромбоцитарного компонента гемостаза:

1. Длительность кровотечения по Дюке
2. Тромбоцитарная формула (индексированные показатели)
3. Определение агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомиицином
4. Прямая проба Кумбса для исключения синдрома Фишера-Эванса (сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении)...

ТЦ-ПЕНИЯ: ЛАБОР. СЛОЖНОСТИ

Ложное снижение кол-ва Тц возможно вследствие несвоевременного пропускания крови через анализатор, при аутоиммунных, вирусных и бактериальных заболеваниях, хроническом воспалительном процессе, влиянии химических (антикоагулянты - ЭДТА (ethylene-diamine-tetra-acetic acid) и физических (низкий температурный режим) факторов.

ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения проявляется в уменьшении количества тромбоцитов, что прогрессирует по мере увеличения времени, прошедшего после взятия крови. Чтобы избежать агрегации рекомендуется пропускать кровь через анализатор в промежутке 0-5 мин или через 1 час и более после взятия крови (исключается возможность спонтанной агрегации тромбоцитов)...

В промежутке от 5 мин до 1 час после взятия крови происходит временная агрегация тромбоцитов, что может привести к их ложному снижению в пробе крови.

РИСК ИТП УВЕЛИЧИВАЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ФАКТОРЫ:

- воздействие ионизирующего излучения;**
- метапластические и апластические процессы в костном мозге;**
- операции на сосудах, приведшие к повреждению Тц;**
- инфекционные заболевания бактериальной и вирусной природы (особенно если человек не получал лечения)**

СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТМА

На первом этапе - определить наличие микроангиопатического гемолиза (МАГА), тромбоцитопении и органических поражений (особенно часто – почки!)

На втором этапе: определить форму ТМА, чтобы скорректировать терапию:

- а) исследование активности ADAMTS-13
- б) анализ на шига-токсин.

Активность ADAMTS-13 $\leq 5\%$ свидетельствует о ТТП, при ADAMTS-13 $> 5\%$ необходимо *исключить вторичные микроангиопатии*: антифосфолипидный синдром, системную красную волчанку, ВИЧ, онкологию и др.

При положительном результате анализа на шига-токсин предполагается *типичный ГУС*, ассоциир. с энтеропатогенной кишечной палочкой, продуцирующей шига-подобный токсин (т.наз. STEC-ГУС).

Для выявления *атипичного ГУС (а-ГУС)* необходимо определить антитела к ДНК, антинуклеарному фактору, кардиолипину и волчаночный антикоагулянт.

ТМА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Ведение пациентов с ТМА требует участия специалистов различного профиля для принятия быстрого адекватного решения по лечению ТМА, целями которого являются: 1) ингибирование неконтролируемой активации комплемента, 2) купирование проявлений ТМА, 3) сохранение / улучшение функции пораженных органов.

Атипичный ГУС: 1) плазмообмен в качестве первой или второй линии терапии, в том числе в комбинации с другими видами лечения (исключение составляют пациенты с мутацией MCP). Плазмообмен при атипичном ГУС может быть эффективным, но не снижает риска развития терминальной почечной недостаточности.

2) При недостаточном ответе на плазмообмен – антикомплементарная (комплемент-блокирующая) терапия: препарат экулизумаб (в РФ Элизария) блокирует терминальный комплекс системы комплемента и применяется, если все возможные триггеры выявлены и удалены (НЕ НАЗНАЧАЮТ терминальным больным в качестве «терапии отчаяния»).

КОМПЛЕМЕНТ-БЛОКИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ АГУС: ЭКУЛИЗУМАБ (В РФ ПРЕПАРАТ «ЭЛИЗАРИЯ») РЕКОМБИНАНТНОЕ ГУМАНИЗИРОВАННОЕ МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО КЛАССА IGG К C5 КОМПОНЕНТУ КОМПЛЕМЕНТА

Блокирует терминальный путь комплемента

- **Связывает C5**
- **Блокирует расщепление C5a и C5b**
- **Препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9**
- **Подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и тромбообразования...**

