

Тромботические микроангиопатии. Большая проблема или интересная задача?



**ВЫПОЛНИЛ: СТУДЕНТ 6 КУРСА
АВИДЗБА А.Р.
НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
К.М.Н. ДОЦЕНТ САСКИН В.А.**

План



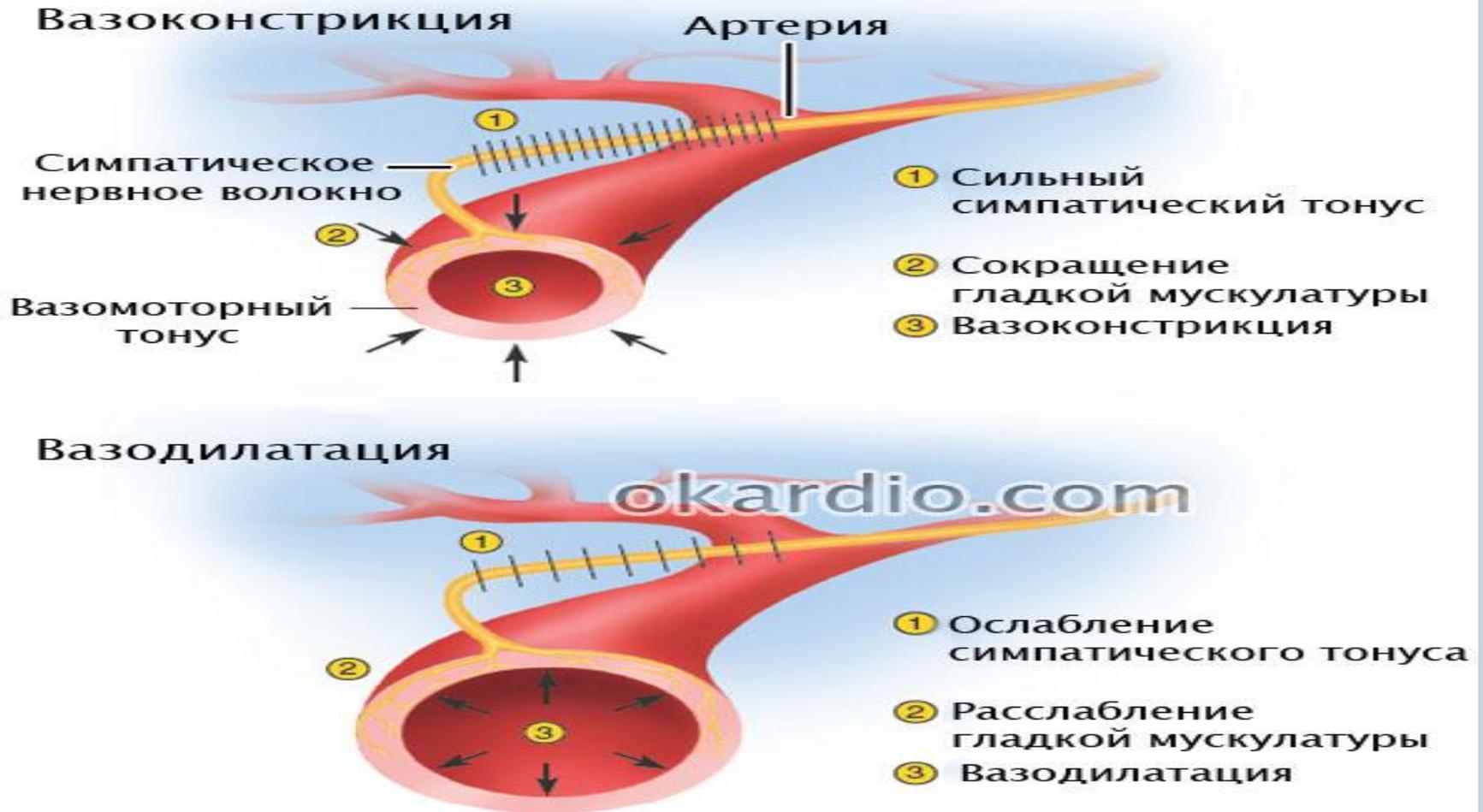
- 1) Краткая справка о физиологии системы гемостаза
- 2) Тромботические микроангиопатии
- 3) Клинический случай тромботический тромбоцитопенической пурпуры

Стадии гемостаза



- 1) Вазоконстрикция
- 2) Тромбоцитарная пробка
- 3) Плазменные факторы свертывания
- 4) Фиброзная ткань

Вазоконстрикция



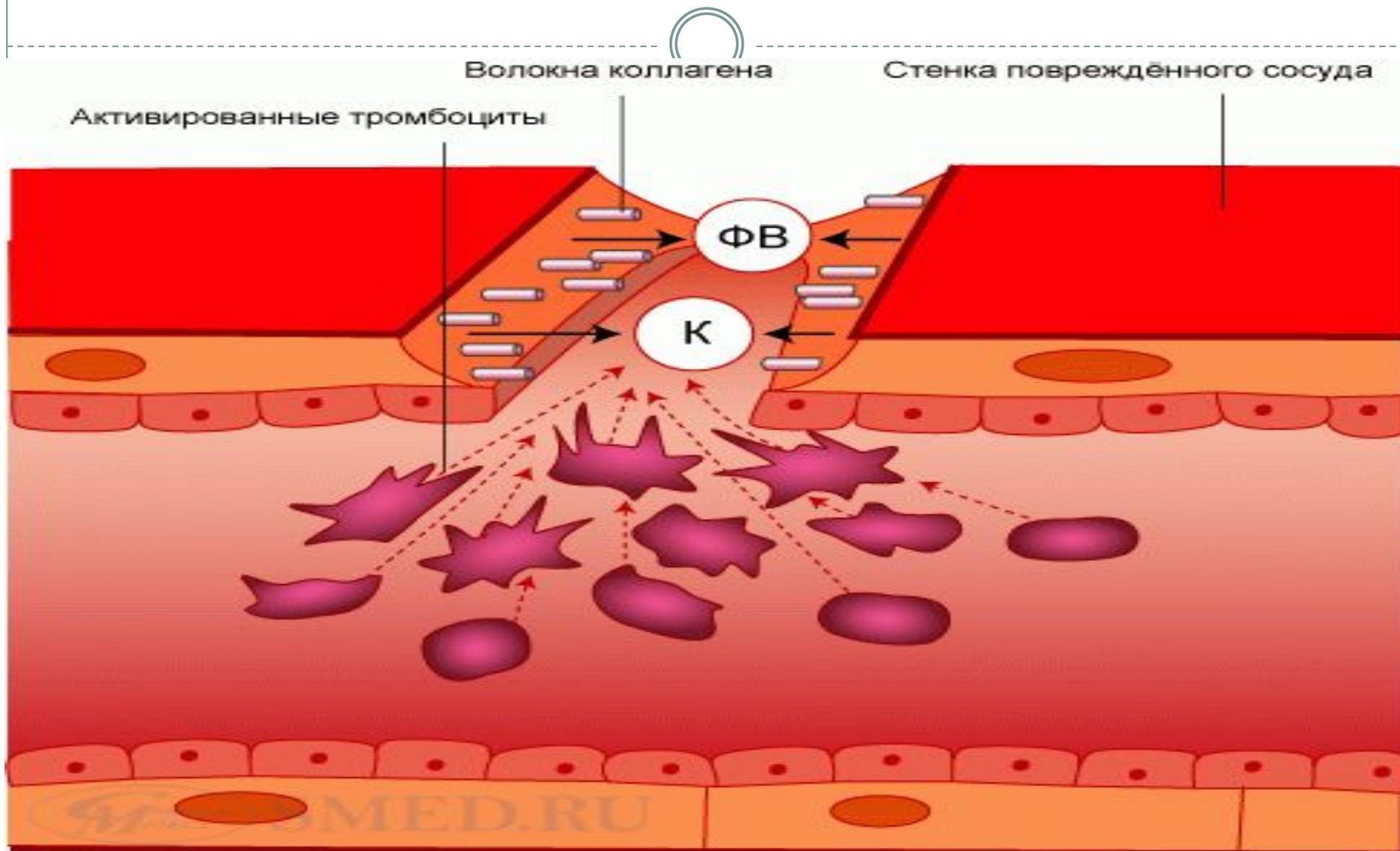
Формирование тромбоцитарной пробки.



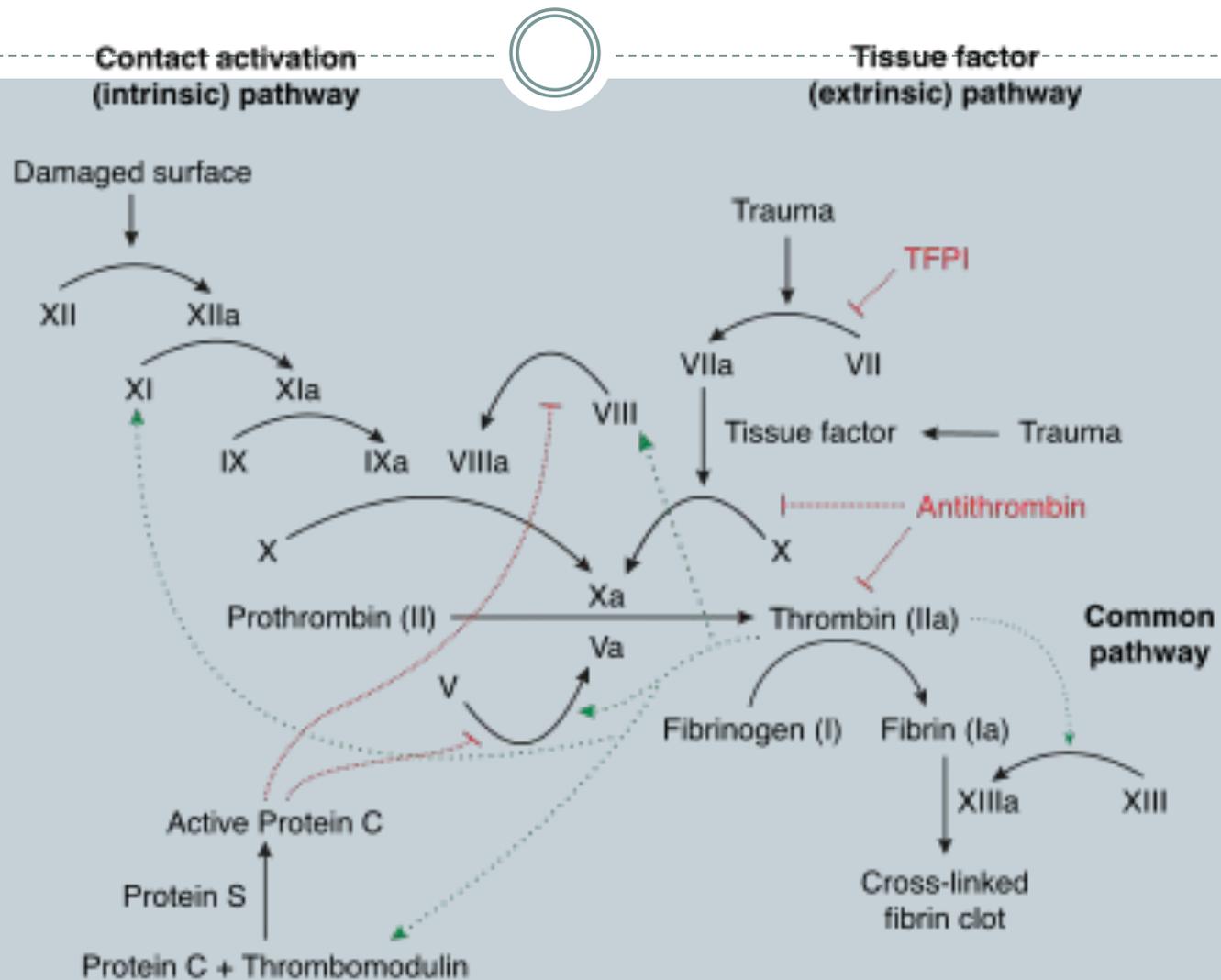
- **Строение тромбоцита:**

- 1-4 микрометра
- Формируются из мегакариоцитов в костном мозге
- Нет ядра
- *На поверхности клеточной мембраны находятся различные гликопротеины*

Формирование тромбоцитарной пробки



Плазменные факторы свертывания



Тромботические микроангиопатии



- Мультифокальные микротромбозы, которые приводят к тромбоцитопении и гемолитической анемии
- ТМА без лечения – летальность 90 %
- ТМА с лечением – летальность 3-5 %
- ТТП – 6 случаев в год в Британии

Тромботические микроангиопатии



- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Гемолитико-уремический синдром
- Трансплантат ассоциированная ТМА
- Панкреатит ассоциированная ТМА
- ТМА, ассоциированная с ЗНО
- **Презеклампсия, HELLP синдром ?**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура



- Врожденная ТТП
- Острая идиопатическая ТТП
- ВИЧ ассоциированная ТТП
- ТТП, ассоциированная с беременностью
- Лекарственно индуцированная ТТП

ТТП, ассоциированная с беременностью



- 5-25 % всех ТТП
- Врожденная ТТП или Острая идеопатическая ТТП
- Сложно дифференцировать с Преэклампсией и HELLP

	МАНА	Thrombocytopenia	Coagulopathy	HBP	Abdominal symptoms	Renal Impairment	Neurological symptoms
PET	+	+	±	+++	±	±	++
HELLP	+	++	±	+	+++	+	±
TTP	++	+++	-	±	+	++	+++
HUS	+	++	±	++	+	+++	±
AFLP	±	+	++++	+	+++	++	+
SLE	+	+	±	+	±	++	+
APLS	+	++	±	±	±	±	±

Острая идеопатическая ТТП

- Самая частая ТТП
- Аутоиммунное заболевание
- Наличие антител к ADAMTS 13 (может и не быть)
- Довольная характерная клиническая картина
- Этиология?



Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. 2012

Early Differentiation of Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Critically Ill Adults With Thrombotic Microangiopathy Syndromes Critical Care Medicine, Сентябрь 2018, Выпуск 46, № 9

Патогенез



Низкий уровень ADAMTS 13



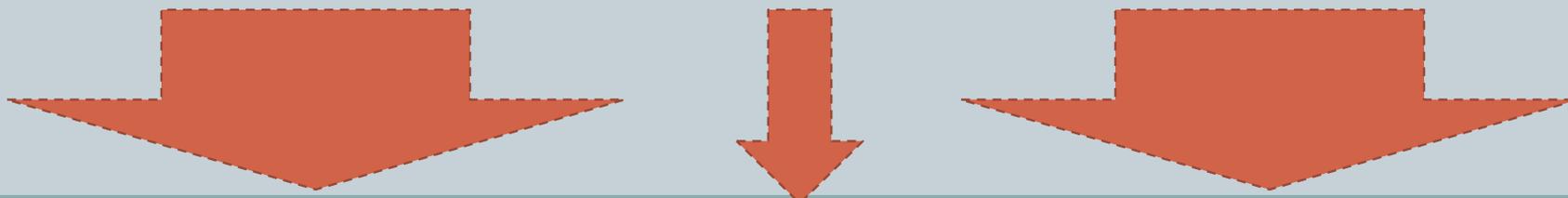
Длинные «цепи» фактора фон Виллебранда

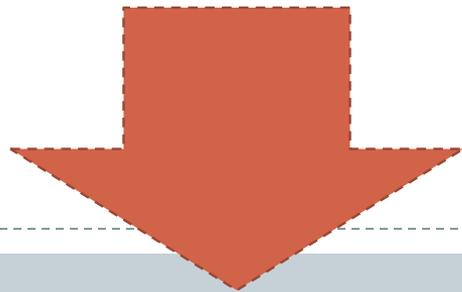


Тромбоциты «цепляются» к ФВ



Образование тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах мозга, почек, сердца.

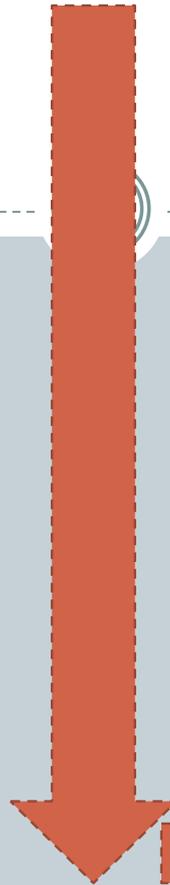




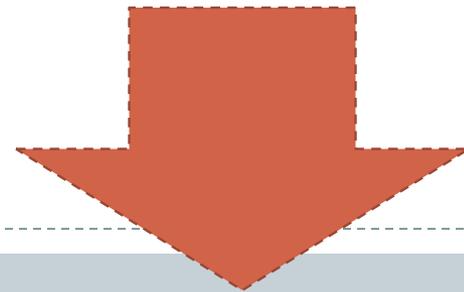
Проходя через
частично
окклюзированные
мелкие сосуды
эритроциты
повреждаются и
разрушаются.



Гемолитическая
анемия.



Тромбоцитопения
потребления.



Поражение
органов
мешений

ТТП



- Классическая пентада
 - Гемолитическая анемия
 - Тромбоцитопения
 - **Флюктуирующие неврологические расстройства**
 - ▣ **Очаговый дефицит**
 - ▣ **Общемозговой синдром**
 - ОПП
 - Лихорадка

Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.
2012

Early Differentiation of Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Critically Ill Adults With Thrombotic Microangiopathy Syndromes Critical Care Medicine, Сентябрь 2018, Выпуск 46, № 9

Лабораторная диагностика



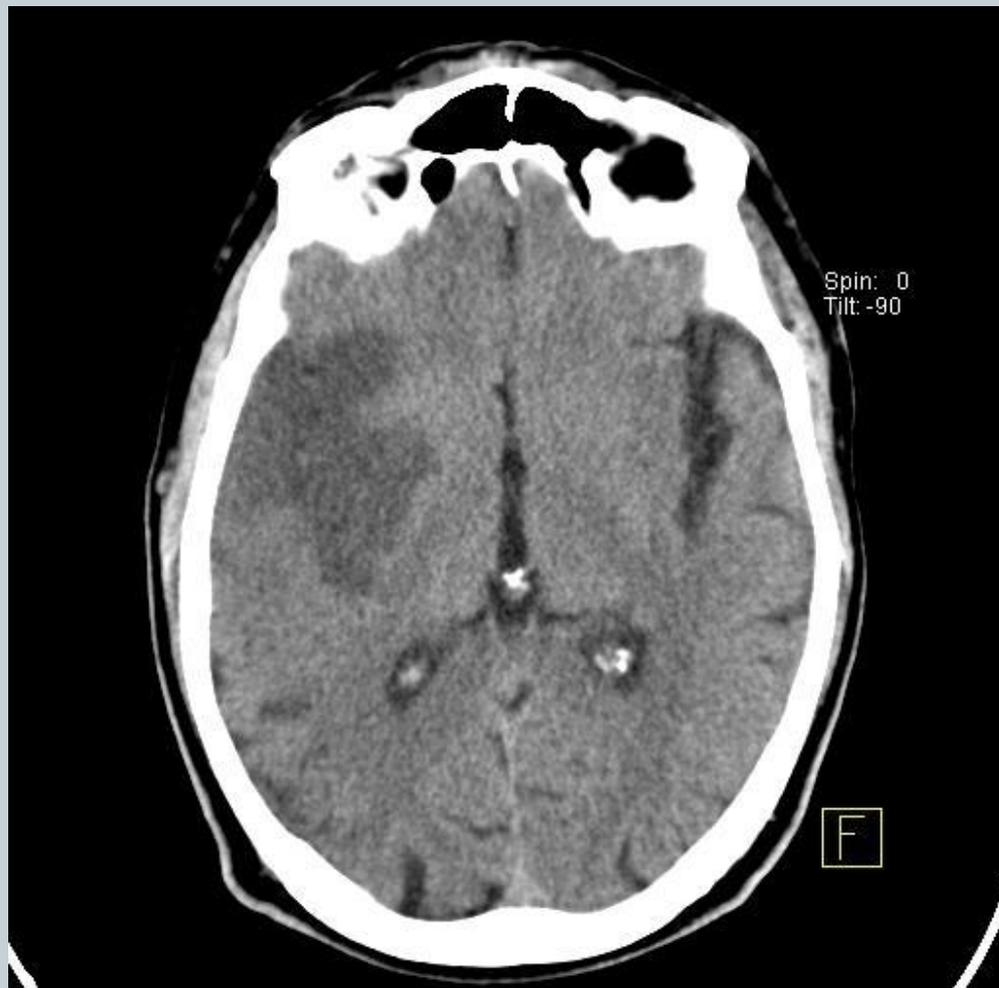
- Гемолитическая анемия
 - Эритроциты меньше $3 \cdot 10^{12}/\text{л}$
 - Гемоглобин меньше 100 г/л
 - Умеренный или выраженный шизоцитоз
 - Повышенный уровень ЛДГ, билирубина
- Тромбоцитопения
- Признаки ОПП
- Коагулограмма нормальная
- Маркеры аутоиммунного процесса
- Уровень ADAMTS 13

Инструментальные методы исследования



● **Визуализация ?**

КТ головного мозга



Лечение

- Плазмоферез
- Инфузия плазмы
- Моноклональные антитела
- Кортикостероиды ?
- Переливание форменных элементов?

Theodore Wun, MD, FACP; Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
MedScape. 06.12.2018

Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic
thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.
2012



Гемолитико-уремический синдром



- Классическая триада
 - Гемолитическая анемия
 - Тромбоцитопения
 - ОПП
- Чаще у детей
- Часто ассоциирован с инфекцией E.coli
- Два типа
 - Диарея + или типичный
 - Диарея – или атипичный

Патогенез



Инфекция E.coli, диарея, появления шигаподобного токсина в системном кровотоке.



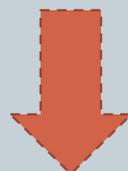
Токсин поражает эндотелий почечных сосудов



Тромбообразование в сосудах почек



Гемолитическая
анемия



ОПП



Тромбоцитопения
потребления

Патогенез



Недостаточность белка, ингибирующего альтернативный путь системы комплемента.



Активация комплемента на мембране эндотелия сосудов.



Тромбообразование в сосудах почек



Гемолитическая
анемия



ОПП



Тромбоцитопения
потребления

Клиника



- Диарея +/- (у взрослых скорее отсутствие диареи)
- Клиника ОПП, вплоть до анурии
- Геморрагический синдром

A blue rectangular box containing the Russian word "ВСЁ!" (Everything!) in a bold, yellow, 3D-style font with red outlines and a red exclamation mark.

Biruh T Workeneh, MD, PhD, FASN; Acute Kidney Injury . MedScape.

Audrey J Tan. Hemolytic Uremic Syndrome in Emergency Medicine. MedScape. 27.12.2017

Early Differentiation of Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Critically Ill Adults With Thrombotic Microangiopathy

Syndromes Critical Care Medicine, Сентябрь 2018, Выпуск 46, № 9

Лабораторные данные



- Гемолитическая анемия
 - Эритроциты меньше $3 \cdot 10^{12}/\text{л}$
 - Гемоглобин меньше 100 г/л
 - Умеренный или выраженный шизоцитоз
 - Повышенный уровень ЛДГ, билирубина
- Тромбоцитопения
- Тяжелое ОПП до анурии
- Коагулограмма нормальная
- Маркеры аутоиммунного процесса
- Уровень ADAMTS 13

Инструментальные методы исследования

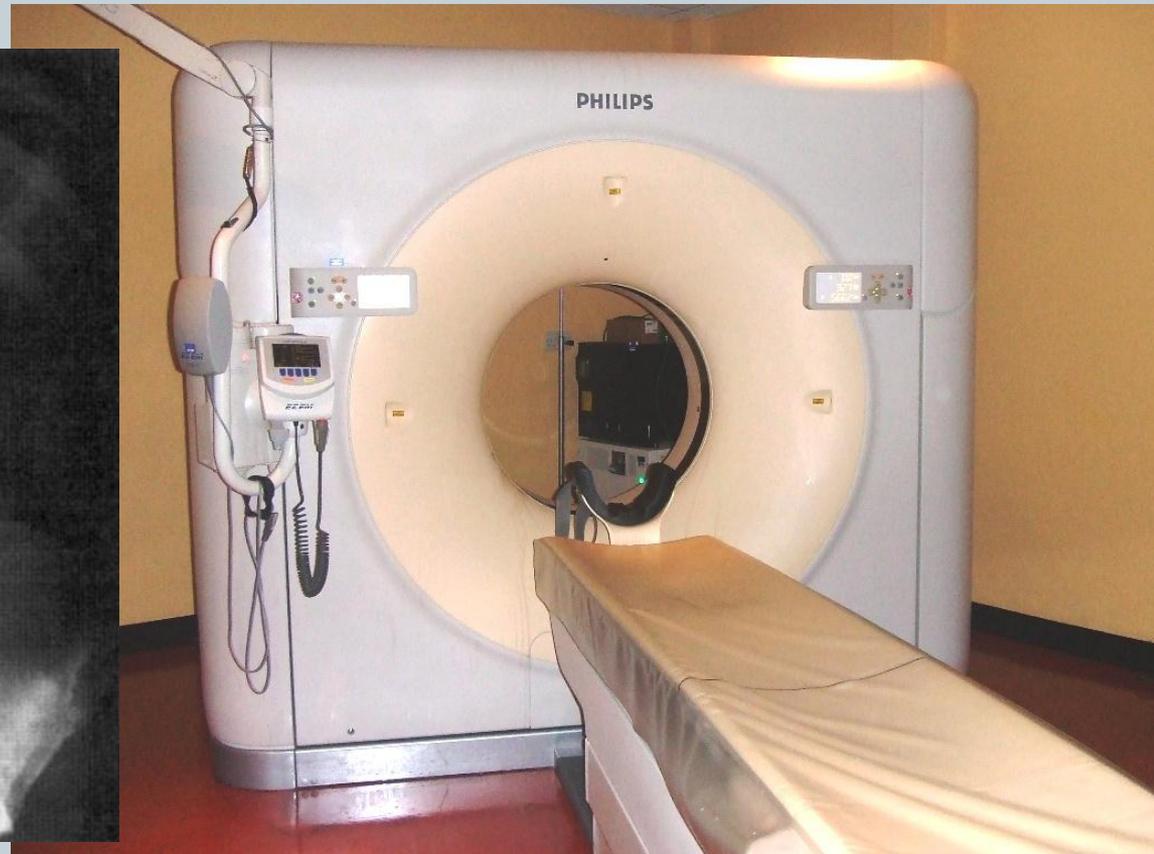
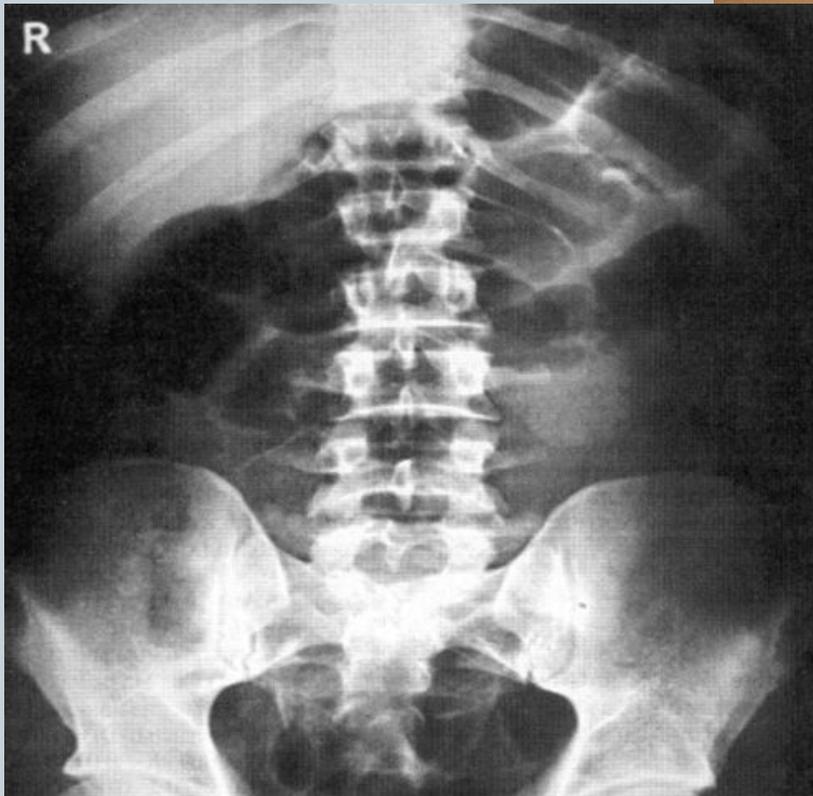


● Визуализация ?

Визуализация



- Только при подозрение на перфорацию половго органа



Лечение



- **Моноклональные антитела**
- **Плазмоферез с замещением плазмы**
- Инфузия плазмы
- ~~Антибиотики~~
- Поддержание эуволемии

Дифдиагноз ТТП И ГУС



ТТП

Тромбоцитопения

Гемолитическая анемия

Неврологические
расстройства

ОПП+-

Гемморагический синдром

аГус

Тромбоцитопения

Гемолитическая анемия

ОПП+++

Дифдиагноз ТТП И ГУС



Основа дифференциальной диагностики ТТП и аГУС – уровень активности ADAMTS13.

ТТП – активность ADAMTS13 < 10%

аГУС – активность ADAMTS13 > 10%

Подход к пациенту с подозрением на ТМА



- А в чём собственно проблема?



Типичный пациент с ТМА



- Возраст любой
- Может быть в сознании, а может и нет
- От кровавой диареи до анурии
- Может попасть в любой стационар, от инфекции до РСЦ или соматики
- **Тромбоцитопения**
- **Анемия**



Early Differentiation of Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Critically Ill Adults With Thrombotic Microangiopathy Syndromes Critical Care Medicine, Сентябрь 2018, Выпуск 46, № 9

James N George, MD, Carla Nester, MS, MD. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA) UpToDate 11.09.2019

Подход к пациенту с подозрением на ТМА



- Определение характера анемии и тромбоцитопении
 - **Гемолитическая анемия?**
 - Причина тромбоцитопении?
- Провести дифдиагноз анемии и тромбоцитопении
 - Исключить системные процессы (сепсис, тяжелую гипертензию, ДВС)
 - Исключить ЗНО любых локализаций
 - Исключить ТМА беременных
 - Исключить болезни соединительной ткани

Подход к пациенту с подозрением на ТМА



● Тактика

- Плазмаферез да или нет?
- Моноклональные антитела да или нет?
- Другая возможная терапия?

PLASMIC Score for TTP

Predicts ADAMTS13 deficiency in suspected thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with high discrimination.

When to Use 

Platelet count $<30 \times 10^9/L$

No 0

Yes +1

Hemolysis

Reticulocyte count $>2.5\%$, haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin $>2.0 \text{ mg/dL}$ ($34.2 \mu\text{mol/L}$)

No 0

Yes +1

Active cancer

Treated for cancer within the past year

No +1

Yes 0

History of solid-organ or stem-cell transplant

No +1

Yes 0

[MCV](#) $<9.0 \times 10^{-14} \text{ L}$ ($<90 \text{ fL}$)

No 0

Yes +1

[INR](#) <1.5

No 0

Yes +1

Creatinine $<2.0 \text{ mg/dL}$ ($176.8 \mu\text{mol/L}$)

No 0

Yes +1

Подход к пациенту с подозрением на ТМА (ТТП)



Тактика?

6 points PLASMIC Score	High risk Risk group	72 % Risk of severe ADAMTS13 deficiency (defined as ADAMTS13 activity level <15%)
Copy Results		Next Steps >>>

5 points PLASMIC Score	Intermediate risk Risk group	6 % Risk of severe ADAMTS13 deficiency (defined as ADAMTS13 activity level <15%)
Copy Results		Next Steps >>>

Подход к пациенту с подозрением на ТТП



Тактика?

Плазмаферез +

6 points PLASMIC Score	High risk Risk group	72 % Risk of severe ADAMTS13 deficiency (defined as ADAMTS13 activity level <15%)
Copy Results		Next Steps >>>

Плазмаферез ?

5 points PLASMIC Score	Intermediate risk Risk group	6 % Risk of severe ADAMTS13 deficiency (defined as ADAMTS13 activity level <15%)
Copy Results		Next Steps >>>

Подход к пациенту с подозрением на ТМА

- Высокая вероятность ТМА.
- Исключены другие причины анемии.



	МАНА	Thrombocytopenia	Coagulo pathy	HBP	Abdominal symptoms	Renal Impairment	Neurological symptoms
PET	+	+	±	+++	±	±	++
HELLP	+	++	±	+	+++	+	±
TTP	++	+++	-	±	+	++	+++
HUS	+	++	±	++	+	+++	±
AFLP	±	+	++++	+	+++	++	+
SLE	+	+	±	+	±	++	+
APLS	+	++	±	±	±	±	±

Клинический случай ТТП



- Мужчина 54 лет поступил в отделение экстренной помощи 1ГКБ г. Архангельска 21.04.2019 в состоянии комы
- Из анамнеза:
 - пациент на протяжении продолжительного времени злоупотреблял алкоголем
 - со слов сестры с ноября 2018 состояние постепенно ухудшалось
 - с марта 2019 появилась желтуха
 - с 11.04 пациент не мог встать с кровати
 - с утра 21.04.2019 перестал реагировать на окружающих, сестрой была вызвана бригада СМП

При поступлении



- **Физикально:**
 - Кома
 - Тетраплегия
- **Лабораторные данные:**
 - RBC $2.27 \cdot 10^{12}$ /л
 - Hb 17 г/л
 - PLT $23 \cdot 10^9$ /л
 - Билирубин общий 82.10 мкмоль/л (0.00-21.00)
 - Билирубин прямой 33.70 мкмоль/л (0.00 - 5.10)
 - Лактатдегидрогеназа 2401.00 Ед/л (195.00-450.00)

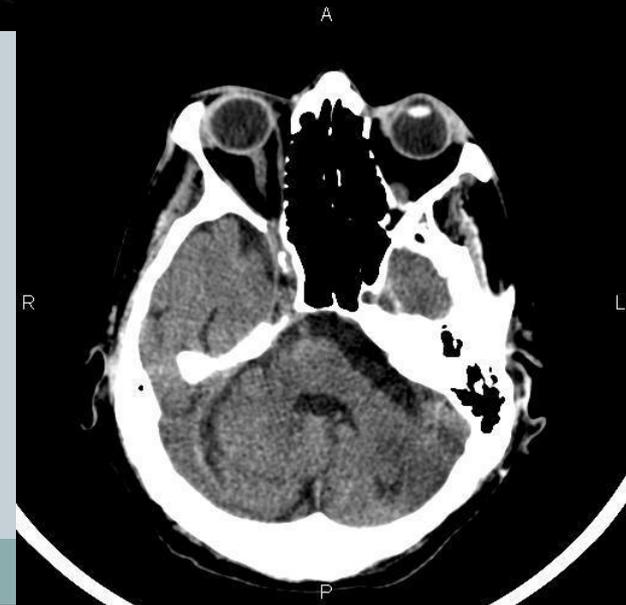
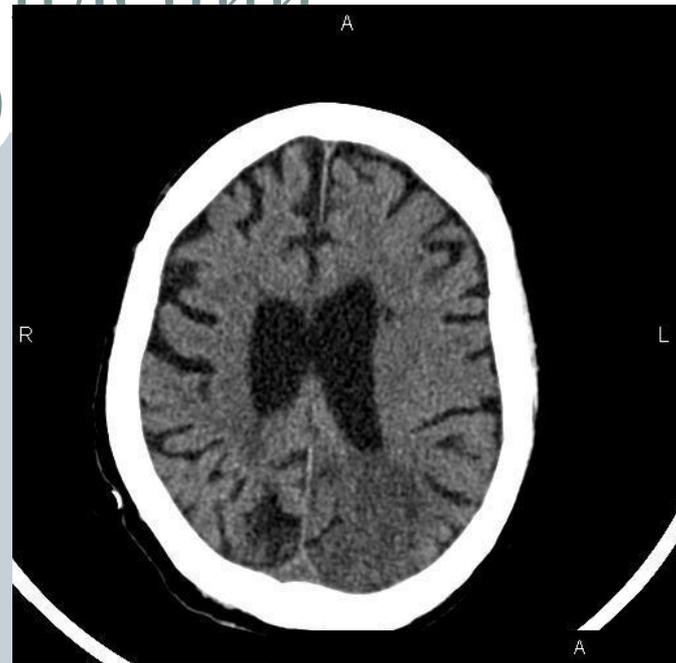
При поступлении

- СКТ ГМ

- зона ишемии в левой гемисфере мозжечка и левой затылочной области, также определялась кистозная трансформация вещества мозга в правой затылочной области, что было расценено как кистозно-церебромалиационные постинсультные изменения

- Больной переведен в ОРИТ РСЦ с диагнозом:

- Инфаркт головного мозга (повторный) в ВББ от 11.04.2019, гемодинамический вариант



A

R

L

P

При осмотре в ОРИТ РСЦ



- Состояние крайне тяжелое
- Тетраплегия?
- Фотореакция "+" с двух сторон
- Центральный прозопарез с двух сторон
- Симптом Бабинского "+" с двух сторон
- NIHNS 36 баллов (крайне тяжелый инсульт)
- На ИВЛ

2 СУТКИ



- RBC $2,95 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 94 г/л, PLT $17 \cdot 10^9$ /л
Билирубин общий 180.9 мкмоль/л (0.00-21.00)
Билирубин прямой 60.6 мкмоль/л (0.00 - 5.10)
- Консультирован терапевтом, трансфузиологом
Назначены витамины группы В (В1, В6, В12) в высоких дозировках, фолиевая кислота
- К концу вторых суток положительная динамика по очаговому дефициту: тетрапарез до 3-4 баллов, преимущественно слева

3 сутки



- RBC $2,12 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 68 г/л; PLT $7 \cdot 10^9$ /л; умеренный шизоцитоз
- Консультирован гемостазиологом
- DS: Токсический гепатит с исходом в цирроз печени?
- В терапию добавлено: Дексаметазон 1 мг/кг в 2-3 введения за сутки, тромбоцитарная масса (в связи с необходимостью проведения трахеостомии для продленной ИВЛ)
- К концу 3 суток неврологически без изменений

4 СУТКИ



- RBC $1,86 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 58 г/л; PLT $10 \cdot 10^9$ /л
- Проведено СКТ брюшной полости - образование стенки желчного пузыря, двусторонняя нижнедолевая пневмония
- Консультирован хирургом.
- Данных за острую хирургическую патологию нет
- Неврологически без изменений

8 сутки



- RBC $2,03 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 58 г/л; PLT $14 \cdot 10^9$ /л
- При выходе из под седации реагирует на эндотрахеальную трубку. На речь не реагирует. Двигательный дефицит без изменений.

10 СУТКИ

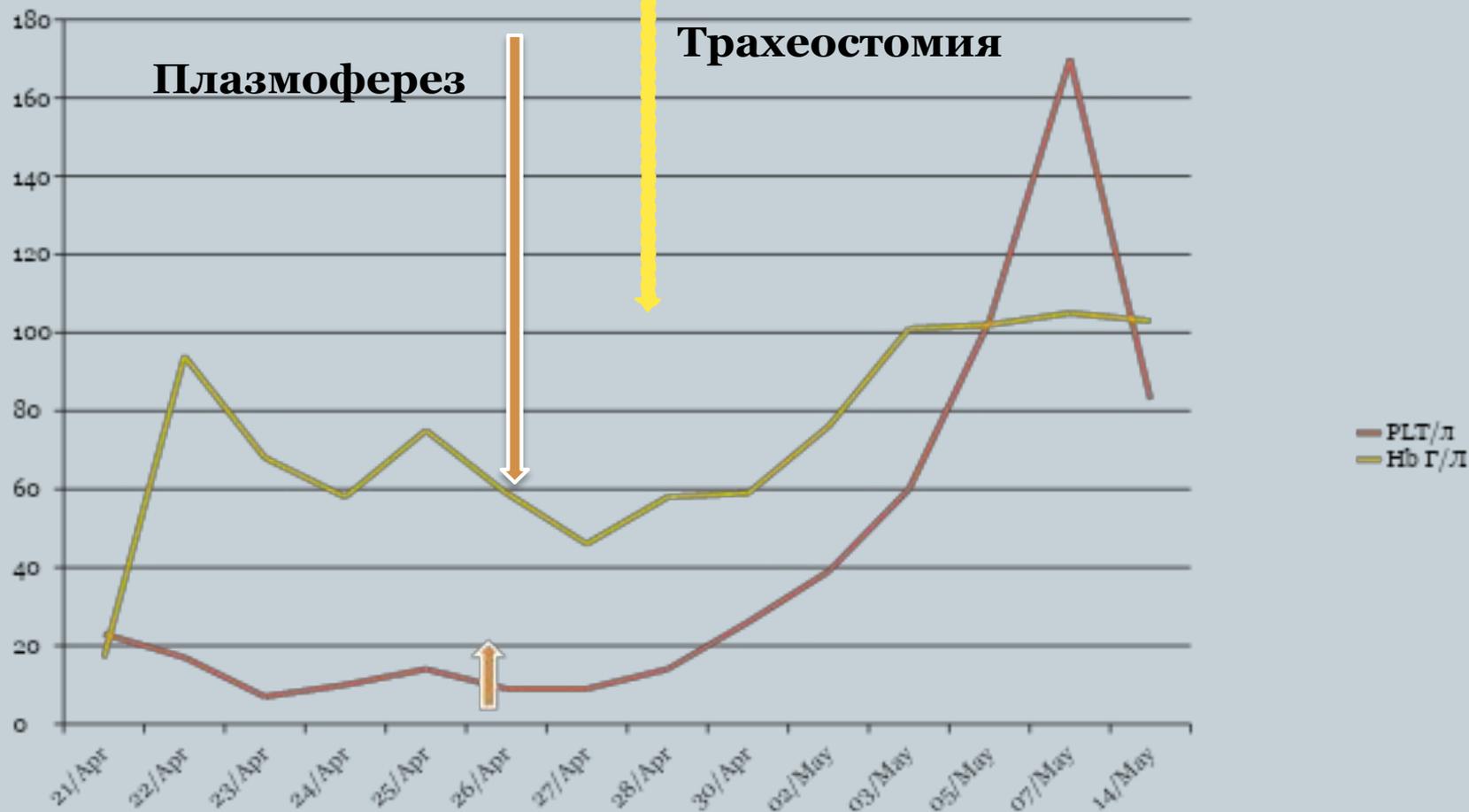


- RBC $2.05 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 59 г/л; PLT $26 \cdot 10^9$ /л
- Шизоциты 2 %
- Билирубин общий 44.70 мкмоль/л (0.00-21.00).
- **Повторно консультирован гемостазиологом**
- **DS: Тромботическая микроангиопатия по типу тромботической тромбоцитопенической пурпуры. В плане терапии: продолжить ГКС, фракционный плазмоферез с замещением СЗП**
- К концу суток неврологически без изменений

Динамика эритроцитов



Динамика Hb и PLT



13 СУТКИ



- RBC $3.66 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 101 г/л; PLT $60 \cdot 10^9$ /л
- Большую часть времени проводит с открытыми глазами. Пытается выполнять команды. Положительная динамика по очаговому дефициту.
- Выполнена пункционно-дилатационная трахеостомия

15 сутки



- RBC $3.64 \cdot 10^{12}/\text{л}$; Hb 102г/л; PLT $103 \cdot 10^9/\text{л}$
- Тетрагдвигательная симптоматика с отрицательной динамикой, тетрапарез до 2 баллов
- Ухудшение состояния в виде появления диареи, вздутия живота, повышения температуры до 38.1. Проведено УЗИ брюшной полости, по результатам которого определяется значительное количество свободной жидкости в брюшной полости, консультирован хирургом.
- Проведена диагностическая лапароскопия, по результатам которой острой хирургической патологии не выявлено.

17 СУТКИ



- RBC $3.78 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 105г/л; PLT $170 \cdot 10^9$ /л
- Соматически ухудшение, нарастают явления полиорганной недостаточности (септический шок) на фоне патологии в абдоминальной полости. Требуется больших доз инотропной поддержки
- Проведена повторная лапароскопия по результатам которой: Острый гангренозный бескаменный холецистит. Разлитой фибринозно-серозный асцит-перитонит

24 СУТКИ



- RBC $3.8 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 103г/л; PLT $83 \cdot 10^9$ /л
- Состояние соматически стабильное. Купированы проявления шока
- Больной готовится к переводу в хирургическое отделение
- Острый холецистит рассматривается как проявление ТМА

26 сутки (16.05.2019)



- Больной переведен в хирургическое отделение в котором находился до 19.05
- Откуда переведен обратно в ОАРИТ из-за нарастания явлений полиорганной недостаточности
- 19.05. в 22.30 пациент скончался

Заключительный клинический диагноз в истории болезни



Комбинированное основное заболевание:

Идиопатическая тромботическая пурпура. Инфаркт головного мозга в ВББ (повторный) от 11.04.2019, гемодинамический вариант. Операция трахеостомии от 03.05.2019.

Острый гангренозный холецистит. Операция срочная холецистэктомия, санация и дренирование брюшной полости от 7.05.2019.

Фоновое: Алкогольная болезнь с висцеральными проявлениями. Алкогольная полинейропатия. Токсический гепатоз.

Осложнения: Хроническая анемия тяжелой степени. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Гнойный трахеобронхит. Белково-энергетическая недостаточность. Кахексия. Острая сердечно-сосудистая и почечно-печеночная недостаточность. Асцит.

Сопутствующие заболевания. Гемморагический гастрит. Пролежни в области стоп.

На вскрытии



- Полость черепа: Кожно-мышечный лоскут головы розового цвета. Твёрдая мозговая оболочка не папряжена, сероватого цвета, мягкая, отёчная. Прозрачная, сосуды полнокровны, в затылочных долях и задних отделах полушарий мозжечка кровоизлияния. В артериях основания мозга жидкая кровь, просветы сужены за счёт атеросклеротических бляшек на 30-50%. Полушарии мозга симметричны, извилины и борозды выражены. Желудочки мозга умеренно расширены, в них прозрачный ликвор. В височно-затылочной области слева на участке 7*5.5*4см вещество мозга серовато-желтоватого цвета, Губчатого вида, разрушается, имеются жидкостные включения, участки коричневатого цвета, такого же вида участок имеется в затылочной области справа размерами 4*4*5см, а также в левом полушарии мозжечка - 2.5*3*1.5см. В подкорковых ядрах справа участок темно-коричневатого цвета, диаметром 1см. Рисунок мозга на остальном протяжении на разрезах сохранен. Вещество мозга полнокровное, ткань мозга влажная, тянется за ножом. Кости свода основания черепа целы.

На вскрытии



- Микропрепарат мозга: Инфаркты с организацией- фрагменты мозгового детрита с кровоизлияниями, пенистыми макрофагами, сидерофагами, выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отёк, полнокровие, стазы в сосудах, глиоз.

Заключительный патологанатомический диагноз



Комбинированное основное заболевание:

- 1) Последствия инфарктов головного мозга от 11.04.2019г. в виде формирующихся кист в височно-затылочной области слева (7*5.5*4см), в затылочной области справа (4*4*5см), в левом полушарии мозжечка (2.5*3*1.5см). Атеросклероз церебральных артерий.
- 2) Алкогольная болезнь с висцеральными проявлениями, гепатит, нефропатия, хронический панкреатит, полинейропатия.

Осложнения основного заболевания:

Правосторонняя субтотальная, левосторонняя нижнедолевая фибринозно-гнойная плевропневмония. Трахеостомия от 03.05.2019. Отёк, набухание головного мозга. Отёк легких. ОПП (креатинин 297 мкмоль/л). Синдром цитолиза (АСТ - 232ЕД/л, АЛТ 150,5 ЕД/л). Тромбоцитопения (23*10⁹/л). Печёночно-клеточная недостаточность (коагулопатия, гипопротеинемия). Паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Острое общее венозное полнокровие внутренних органов. Хроническая анемия тяжелой степени тяжести (Hb 58 г/л).

Сопутствующие заболевания:

Гипертоническая болезнь 3ст: гипертрофия сердца (масса сердца 400гр, гипертрофия миокарда левого желудочка (1.2 см).

Острый гангренозный бескаменный холецистит. Операция срочная холецистэктомия, санация и дренирование брюшной полости от 07.05.2019.

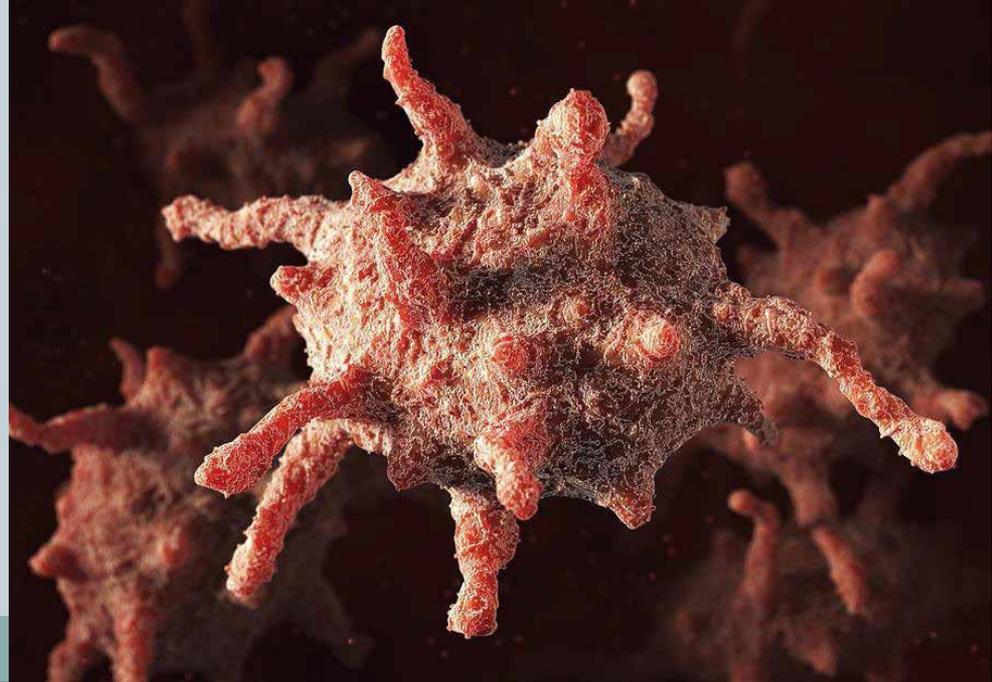
Идеальный формат - заключительный диагноз



- **Основное заболевание:** Тромботическая микроангиопатия. Острая идиопатическая тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
- **Осложнения основного заболевания:** Инфаркт головного мозга в ВББ от 11.04.2019, гемореологический вариант. Острый гангренозный бескаменный холецистит. Операция - срочная холецистэктомия, санация и дренирование брюшной полости от 7.05.2019. Отек головного мозга. Сепсис. Септический шок. Острое почечное повреждение. Острая печеночная недостаточность. Двусторонняя назокомиальная фибринозно-гнойная плевропневмония, длительная ИВЛ, операция - трахеостомия от 03.05.2019.
- **Сопутствующая патология:** Алкогольная болезнь с висцеральными проявлениями: гепатит, нефропатия, хронический панкреатит, полинейропатия.



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ



Литература



- Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. 2012
- Adrien Joseph, MD; Early Differentiation of Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Critically Ill Adults With Thrombotic Microangiopathy Syndromes/// Adrien Joseph, MD; Cedric Rafat, MD; Lara Zafrani, MD, PhD; Patricia Mariani-Kurkdjian, PhD; Agnes Veyradier, MD, PhD; Alexandre Hertig, MD, PhD; Eric Rondeau, MD, PhD; Eric Mariotte, MD; Elie Azoulay, MD, PhD /// Critical Care Medicine, Сентябрь 2018, Выпуск 46, № 9
- Jon E. Hall PhD., Arthur C. Guyton PhD., Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 2019
- James N George, MD, Carla Nester, MS, MD. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA) UpToDate 11.09.2019
- Audrey J Tan. Hemolytic Uremic Syndrome in Emergency Medicine. MedScape.27.12.2017
- Theodore Wun, MD, FACP; Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. MedScape.18.02.2019
- Biruh T Workeneh, MD, PhD, FASN; Acute Kidney Injury. MedScape 06.12.2018
- Paul Schick, MD. Hemolytic Anemia. MedScape 06.03.2019