

# Тромботическая микроангиопатия

Зефирова

2020

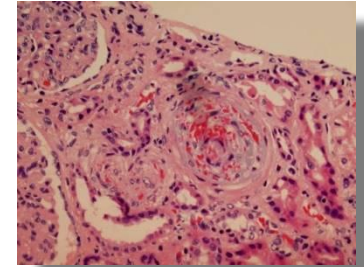
## Клинический синдром

### Тромботическая микроангиопатия (ТМА) –

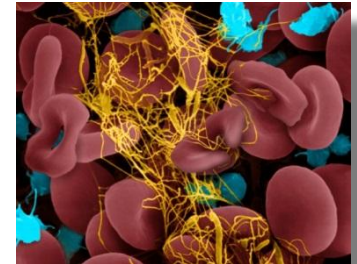
особый тип поражения мелких сосудов, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки.

- тромбоцитопения
- микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)
- микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров
- множественная дисфункцией органов.

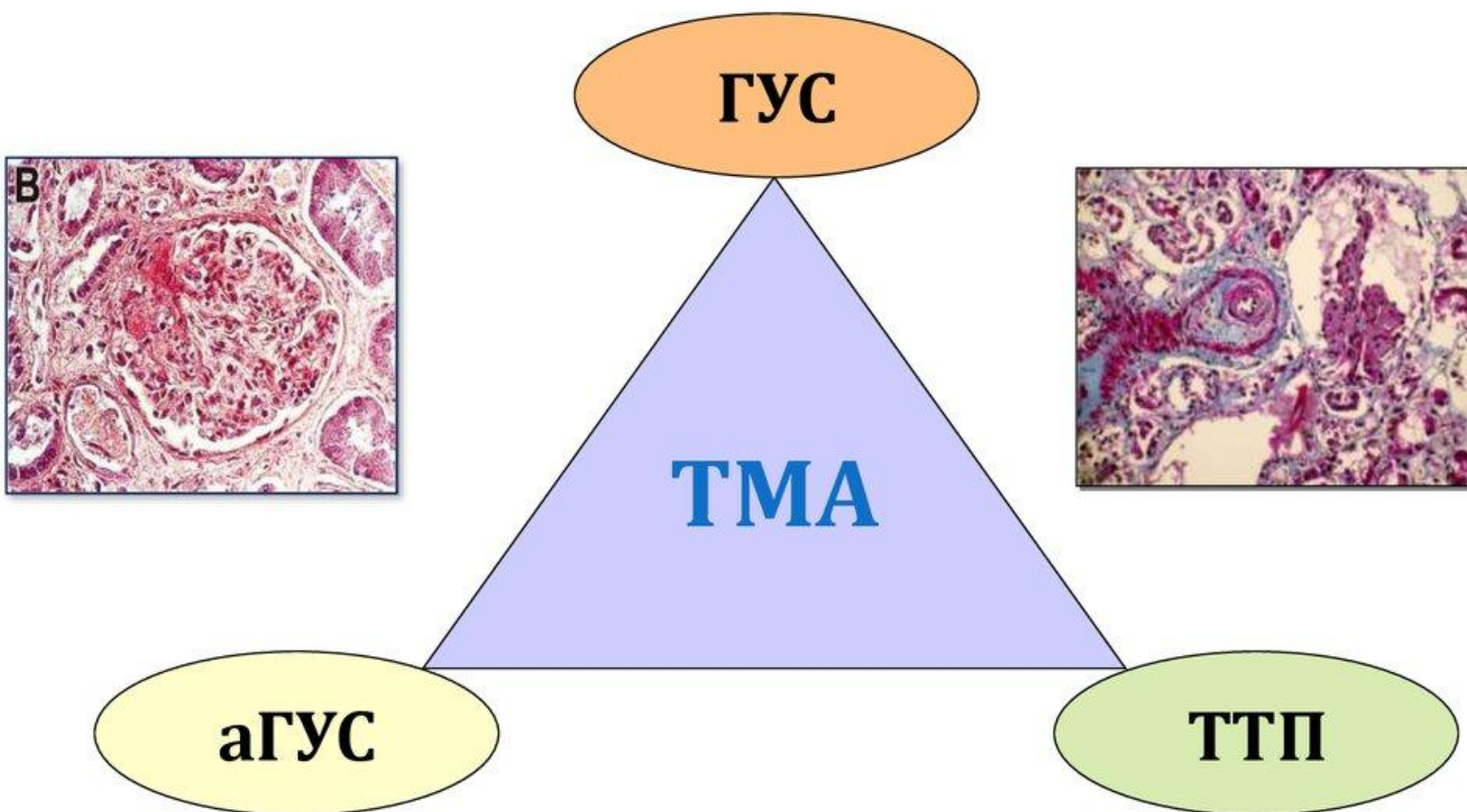
Гемолиз развивается в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами



Увеличивается потребление тромбоцитов, образуются тромбы, которые приводят к нарушению функции органов



# Первичные формы тромботической микроангиопатии (ТМА)



ГУС – гемолитико-уремический синдром, аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

## Вторичные ТМА



### **-HELLP-синдром, преэклампсия**

- Системная красная волчанка
- **КАФС**
- Злокачественные опухоли
- ВИЧ, грипп H1N1
- Лекарственно-обусловленная ТМА
- Метилмалоновая ацидурия
- Трансплантация
- Ионизирующее излучение

**Впервые термин ГУС** был предложен в 1955 г. C.Gasser на основании сочетания острой почечной недостаточности с гемолитической анемией и **тромбоцитопенией**

S.Grisaru. Management of hemolytic uremic syndrome in children. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.- 2014- Vol.6

## **Типичный ГУС**

на фоне диареи, вызванной Shiga toxin, продуцирующей Escherichia coli (STEC), развивается неиммунная МАГА, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность

## **Факторы риска**

возраст от 6 месяцев до 5 лет

характерный анамнез

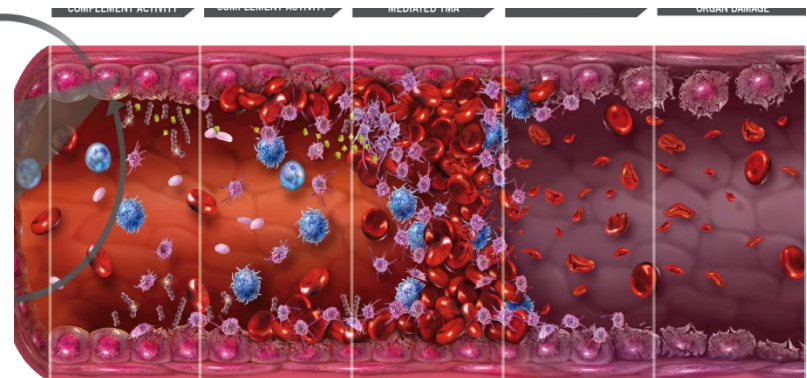
типичные симптомы (диарея, тошнота, рвота, боль в животе, гастроэнтероколит)

**Атипичный ГУС** - орфанное, хроническое системное заболевание (2-7 случаев на 1 000 000) в основе которого лежит **неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента**, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла

**аГУС** составляет около 5—10% всех случаев ГУС

Неконтролируемая активность комплемента приводит к **непрерывному эндотелиальному повреждению** и постоянному риску развития ТМА

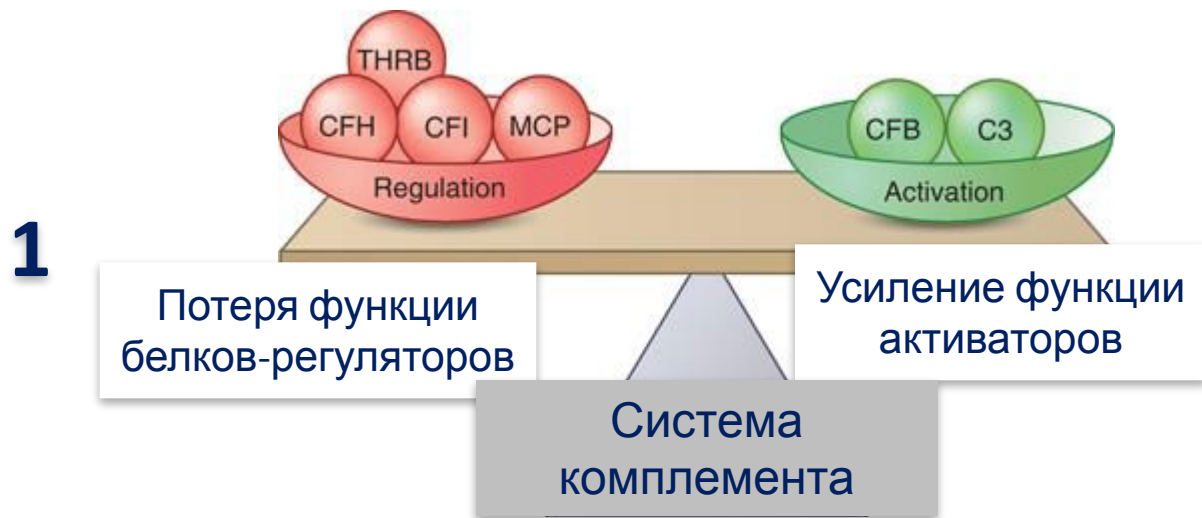
Vicious cycle of complement amplification and endothelial injury<sup>1</sup>



Шилов Е.М., ред. Национальные клинические рекомендации по лечению отдельных нефропатий. Сборник клинических рекомендаций. М.: Белый Ветер; 2015. 312с.

Rafiq A., Tariq H., Abbas N., Shenoy R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review. Am. J. Case Rep. 2015; 16: 109-14.

Для аГУС характерно одновременное наличие генетических мутации и состояний, запускающих процесс активации комплемента (теория двойного удара)



Генетические мутации приводят к неконтролируемой активации комплемента - дисрегуляции



Комплемент активирующие состояния (КАС) (у 69%)

# аГУС проявляется **триадой** симптомов (**триадой ТМА!!!**)

о **тромбоцитопенией**

о **механической или неиммунной**

**гемолитической анемией (гемоглобин <100 г/л)**

о **поражением почек**

Поражение микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе **головного мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта**, наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака.



Дифференциальная диагностика ТМА при беременности должна включать в себя верификацию следующих ее видов:



**Несмотря на сходство клинико-лабораторных проявлений этих видов патологии, подходы к их лечению и тактике ведения беременности различаются**

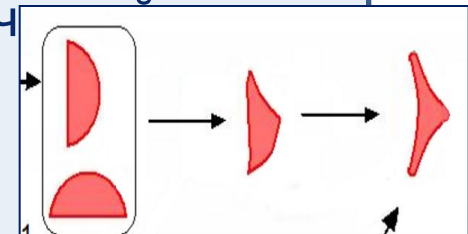
# Диагностика аГУС осуществляется в два этапа

**Первый этап** - установить наличие ТМА

**Критерии:**

1. Тромбоцитопения
2. Микроангиопатический гемолиз (МАГА)

- наличие шизоцитов (в мазке периферической крови выше 0,1- 0,2 %)
- низкий уровень гаптоглобина
  - высокий уровень ЛДГ крови
  - тотрицательная реакция Кумбса



При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров

3. Признаками поражения почек и/или экстраренальных поражений

**Второй этап** - провести дифференциальную диагностику между **первичными и вторичными ТМА** и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой

1. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании **исключения наличия шига-токсина в крови и стуле**. Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ, особенно с диареей

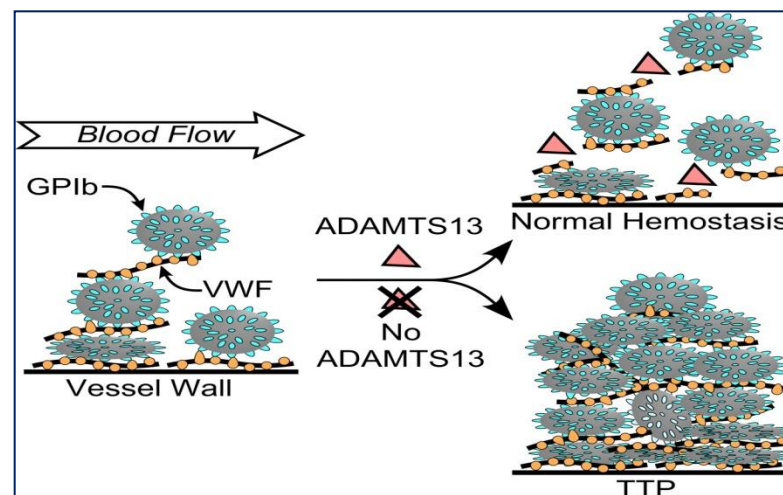
### **Лабораторные исследования**

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду MacConkey для E.coli O157:H7)
- определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР
- определение шига-токсина в сыворотке крови

## 2. Диагноз ТТП исключается на основе определения активности **ADAMTS-13** (мультимер фактора фон Виллебранда)

- исследование активности ADAMTS-13 выполняется до начала плазмотерапии
- снижение активности до 5% и менее (норма 80-110%) свидетельствует в пользу диагноза ТТП
- у пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако её показатель всегда превышает 5%

Rodger M., Sheppard D., Gándara E., Tinmouth A.  
Haematological problems in obstetrics. Best Pract.  
Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015; 29(5): 671-84.



**Наследственная форма ТТП** (синдром Апшоу-Шульмана) обусловлена генетическим дефектом ADAMTS-13, а **приобретенная форма ТТП** обусловлена формированием антител к ADAMTS-13 или к ее ингибитору

У пациентов с приобретенной ТТП может быть клинико-лабораторная гетерогенность **и не всегда есть острый дефицит ADAMTS-13**. Важно определять не только **дефицит ADAMTS-13**, но и **антитела к ADAMTS-13**, особенно если его активность несколько снижена, но **не критична**.

Mannucci P.M., Peyvandi F.B. TTP and ADAMTS13: when is testing appropriate? Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2007: 121-6.

# Для подтверждения диагноза аГУС требуется

:

- исследовать кровь на содержание **C3 и C4** компонентов комплемента
- выполнить исследование **аутоантител к фактору H** (анти-FH-антитела)
- генетическое исследование **не является** обязательным для диагностики аГУС

Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению типичного гемолитико-уремического синдрома Разработчик: Научное общество нефрологов России, 2014

**При катастрофическим, угрожающим жизни больного течении заболевания для постановки диагноза достаточно лишь клинико-лабораторной картины ТМА при нормальном или несколько сниженном уровне ADAMTS-13,**

## **аГУС во время беременности и родов**

необходимо дифференцировать со специфическими гестационными видами патологии – **преэклампсией и HELLP-синдромом, а также АФС**, требующими незамедлительной верификации, так как от этого зависит выбор тактики лечения и прогноз

# Дифференциальная диагностика ТМА у беременных

Параметр	Пре-эклампсия	HELLP синдром	ТТП	аГУС	АФС
Гипертензия	+++	+++	+	++	+
Протеинурия	+++	+++	+/-	+++	+/-
Боль в верхней части живота	+/-	+++	+/-	+/-	++
Неврологические нарушения	+	+	++	+/-	+
Тромбоцитопения	+	+++	+++	+++	+
Гемолиз	+/-	+++	+++	+++	+
Почечная дисфункция	+/-	+	+	++++	++
Повышение печеночных трансаминаз	+	+++	+/-	+/-	+++
ДВС	+/-	+	+/-	+/-	+++
Пик заболеваемости	3-й триместр	3-й триместр, постродовой	2-3-й триместр	Постродовой	3-й триместр

1. Frauke Bergmann, Werner Rath Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 795–802

2. Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy, American Society of Hematology, 2013/ Anita Rajasekhar, MD, MS



PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

2016

Г.

Send to

Format: Abstract

[Transfus Apher Sci.](#) 2016 Apr;54(2):199-202. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.009. Epub 2016 Apr 25.

**Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology.**

[Fakhouri F](#)<sup>1</sup>.

⊕ Author information

**Abstract**

Pregnancy is a high-risk period for various types of thrombotic microangiopathies (TMA). The improvement of our understanding of the pathophysiology of TMAs has translated into better management of pregnancy-related TMAs. The two main types of TMA, TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) and hemolytic uremic syndrome (HUS), can both occur during pregnancy and postpartum. TTP is related in most cases to acquired or congenital deficiency of ADAMTS13; it tends to develop mainly during the second and third trimesters of

«все чаще появляются попытки применять при лечении HELLP-синдрома экулизумаб (применяемый для лечения аГУС) - **рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту** комплемента - в качестве дополняющей терапии, с получением хороших результатов»

# Применение экулизумаба при аГУС:

Ингибирует неконтролируемую активацию комплемента

Прекращает течение ТМА

Сохраняет и улучшает функцию органов

- Предотвращает развитие терминальной ХПН при раннем начале терапии
- Улучшает функцию почек
- Предотвращает поражение других органов
- Позволяет прекратить диализ при своевременном начале терапии

Улучшает качество жизни (QoL)

Улучшает выживаемость

## 2014: Российские эксперты опубликовали рекомендации к применению экулизумаба и плазмотерапии при аГУС в резолюции:

- Всем пациентам с клиническими и лабораторными проявлениями ТМА после взятия образцов крови для анализов должна быть немедленно начата **плазмотерапия** предпочтительно в режиме **плазмообмена**, в случае невозможности проведения последнего, в **режиме инфузий**
- У пациентов с подозрением на аГУС при сочетании острой почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, с поражением ЦНС (судороги, кома), **целесообразно начинать терапию экулизумабом до получения результатов вышеперечисленных анализов**
- У пациентов с активностью ADAMTS13 выше 5% и отрицательными тестами на шигатоксин, где применимо, необходимо **незамедлительное назначение препарата экулизумаб**
- В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки  $>150-200$  мкмоль/л (1,7-2,3 мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов  $>30\ 000/1$  мкл практически исключают диагноз ТТП, **для принятия решения о назначении экулизумаба.**

## Характеристика пациенток с аГУС

Год	№	Возраст, годы	Срок беременности, нед	Клинические проявления					Гематологические проявления (МАГА, тромбоцитопения)	Лечение	Исход
				почки (ОПН)	сердце	легкие	печень	ЦНС			
2011	1	38	24	+		+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
2012	2	38	После родоразрешения	+					+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
	3	25	26	+	+	+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
2013	4	24	31	+					+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	5	30	24	+	+	+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
2014	6	20	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	7	19	26	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	8	32	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
	9	22	18	+			+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб

Коротчаева Ю.В. И соав. «АКУШЕРСКИЙ» АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ? Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 36—41.

Материал предоставлен Галимовой И.Р.

## **Клинический случай ( пациентка К.)**

В анамнезе :

1 роды на сроке 37 нед, жив, 2900

Данная беременность вторая

Перенесенные заболевания: орви при данной беременности, хр.пиелонефрит ( подковообразная почка) гастрит, цистит

Узи на сроках 5 нед, 10 нед, 12-13 нед, 21-22 недели – без патологии

-лабораторные анализы в пределах нормы за исключением:

-снижение количества тромбоцитов > 25% за 3 мес  
( с 321 до 177 )

- следы белка в ОАМ ( на сроке 26-27 недель)

Поступила в родильное отделение на сроке 29 недель в тяжелом состоянии. Жалобы на тошноту, рвоту. АД 170/110 мм рт ст

Диагноз: Беременность, II, 29 недель. Преэклампсия тяжелая. О. пиелонефрит? О. панкреатит? Антенатальная гибель плода. Частичная отслойка нормально расположенной плаценты? **HELLP-синдром?**

**Наблюдение и подготовка к экстренной операции продолжались 1 ч.10 мин.**

- Диурез 50 мл «лаковой» мочи
- Протеинурия 3,3 г/л
- Нв 150 г/л
- Тромбоциты в динамике 194 – 125 \*10<sup>9</sup>/л
- АЛТ 2135 ЕД/л, АСТ 1955 ЕД/л

Операция без осложнений. Общий объём кровопотери 800 мл

# Вторые сутки

ОАК	06:27	10:13	14:14
Лейкоциты	10,7*10 <sup>9</sup> /л	12,2*10 <sup>9</sup> /л	11,2*10 <sup>9</sup> /л
Эритроциты	2,22*10 <sup>12</sup> /л	2,06*10 <sup>12</sup> /л	1,34*10 <sup>12</sup> /л
Hb	68 г/л	65 г/л	43 г/л
Ht	20,3 %	18,4 %	12,0 %
Тромбоциты	16*10 <sup>9</sup> /л	70*10 <sup>9</sup> /л	13*10 <sup>9</sup> /л

- **Признаки гематомы передней брюшной стенки**
  - Вскрытие, эвакуация гематомы – 1200 мл
  - Релапаротомия
  - Дренирование поддиафрагмального пространства, брюшной полости

# Третьи сутки

- Состояние тяжелое
- Сознание ясное
- Дыхание самостоятельное
- АД 130/80 мм рт.ст.
- Ps 100 в мин.
- Признаков кровотечения нет
- Макрогематурия

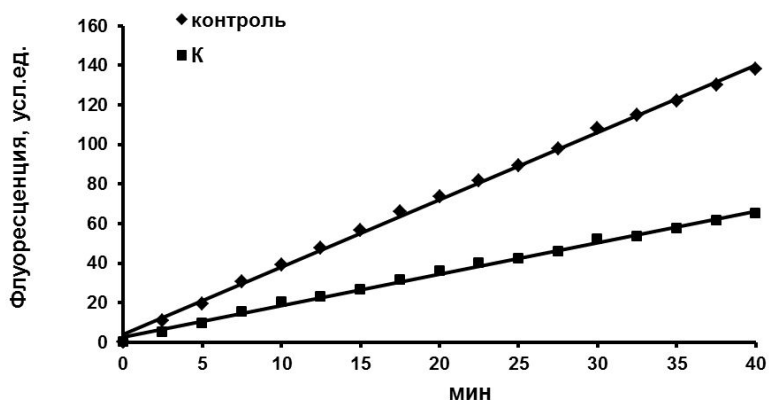
Биохимические анализы 05:00	
АЛТ	4613 ЕД/л
АСТ	4595 ЕД/л
О. билирубин	189,3 мкмоль/л
П. билирубин	123,5 мкмоль/л
Креатинин	261 ммоль/л
Фибриноген	1,918 г/л
ОАК 05:15	
Эритроциты	$2,56 \cdot 10^{12}/л$
Нв	75 г/л
Нт	22,2 %
Тромбоциты	$131 \cdot 10^9/л$





# Пятые сутки

Гидролиз пептида FRETС-VWF73 металлопротеиназой ADAMTS-13



Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови К. составила **47%** от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров.

- Стентирование обеих

## Биохимические анализы

**АЛТ** 1265 ЕД/л

**АСТ** 1530 ЕД/л

**О. билирубин** 82,6 мкмоль/л

**ЛДГ** 577 ЕД/л

**Креатинин** 460 ммоль/л

## ОАК

**Ретикулоциты** 44%

**Нв** 82 г/л

**Тромбоциты**  $54 \cdot 10^9$ /л

**C<sub>3</sub>** 0,615 г/л

# Восьмые сутки



- Состояние тяжелое
- Диурез за ночь – 150 мл
- **Экстренно начат острый гемодиализ**
- **Диагноз:**
  - HELLP-синдром. 7 сутки после родов путем кесарева сечения. СПОН. ДВС-синдром. ОПП. Гемодиализ. Дисметаболическая энцефалопатия

Биохимические анализы 05:00	
АЛТ	713 ЕД/л
АСТ	184 ЕД/л
ЛДГ	445 ЕД/л
КФК	129 мкмоль/л
Креатинин	508 ммоль/л
Мочевина	21,9 ммоль/л

**Девятые**

**САМОЛЕЧЕНИЕ**  
**СУТКИ**

ПРОФЕССОР, Д.М.Н. ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР  
КАФЕДРЫ НЕФРОЛОГИИ И ГЕМОДИАЛИЗА 1 МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА,  
КОЗЛОВСКАЯ Н. Л.

**ДИАГНОЗ: АГУС. НЕРП СИНДРОМ. ТЯЖЕЛАЯ  
ПРЕЭКЛАМПСИЯ. РОДЫ 2 ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ,  
ОПЕРАТИВНЫЕ НА СРОКЕ 29 НЕД. (12.06.2016). ПОНРП.  
АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА. ОПЕРЦИЯ  
ДРЕНИРОВАНИЕ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ  
(13.06.2016). СПОН. ДВС СИНДРОМ. ГЕМОДИАЛИЗ.ОПП  
ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

**НАЗНАЧЕНИЕ: ЭКУЛИЗУМАБ 900 МГ В/В 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ  
В ТЕЧЕНИИ 4-Х НЕДЕЛЬ СОВМЕСТО С АНТИБИОТИКАМИ  
ЭФФЕКТИВНЫМИ В ОТНОШЕНИИ NEISSERIA MENINGITIDES**

**МОЧЕВИНА 15,3 МЛМ/Л**

**КРЕАТИНИН 341 МЛМ/Л**

**СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА: С3-1,2Г/Л.**

# Сутки 33



- **Диагноз:**

- **аГУС: ОПП III ст., стадия восстановления диуреза.** Острый гемодиализ (№8). Анемия средней степени тяжести смешанного генеза. Артериальная гипертензия I ст. Риск 2. 32 сутки после родов путем кесарева сечения. Преэклампсия тяжелая. Состояние после дренирования субапоневротической гематомы.

- Наблюдалась с целью введения экулизумаба

- **Выписывается под наблюдение участковых терапевта, хирурга,**

## Биохимические анализы, день 33

<b>АЛТ</b>	<b>69 ЕД/л</b>
------------	----------------

<b>АСТ</b>	<b>66 ЕД/л</b>
------------	----------------

<b>Креатинин</b>	<b>61 ммоль/л</b>
------------------	-------------------

<b>Мочевина</b>	<b>5,2 ммоль/л</b>
-----------------	--------------------

## Система комплемента, день 30

<b>C<sub>3</sub></b>	<b>2,42 г/л</b>
----------------------	-----------------

## ОАК, день 33

<b>Эритроциты</b>	<b>3,26*10<sup>12</sup>/л</b>
-------------------	-------------------------------

<b>Нв</b>	<b>90 г/л</b>
-----------	---------------

<b>Тромбоциты</b>	<b>228*10<sup>9</sup>/л</b>
-------------------	-----------------------------



ТТР и HUS не являются специфичными для беременности состояниями, однако чаще встречаются именно у беременных женщин.

ТТР классически представлен пентадой симптомов из:

- микроангиопатической гемолитической анемии (МАНА),
- тромбоцитопении,
- неврологической дисфункции,
- лихорадки и
- нарушений функции почек.



**ADAMTS 13** – плазменная металлопротеиназа, расщепляющая путем протеолиза молекулы фактора фон Виллебрандта

**С дефектами ADAMTS 13 связан недостаточный протеолиз фактора фВБ, который обладает высокой способностью активировать тромбоциты**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) связана с мутацией гена ADAMTS 13.

Известно более 70 мутаций гена ADAMTS 13

**Дефицит ADAMTS 13:**

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура**

**ТТП может маскироваться другими состояниями (ДВС-синдром, сепсис, преэклампсия, HELP -синдром)**

**Чрезмерная активность ADAMTS 13:**

**Картина болезни Виллебрандта**

# **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура**

Летальность ( в отсутствии лечения) 85-100%

## **Клинические проявления**

-тромбоцитопения

-лихорадка

-микроангиопатическая гемолитическая анемия

-неврологическая симптоматика

- нарушение функции почек

**Чем не HELP –синдром???**



# Снижение активности ADAMTS 13 и риск микроангиопатий

- Беременность (I-II триместры)
- Онкологические заболевания
- Сепсис-септический шок
- Аутоиммунные процессы
- Гепарин-индуцированные тромбоцитопении
- Цирроз печени
- КАФС
- Прием лекарств (антитромбоцитарных средств)

# Атипичический гемалитико-уремический синдром

Одновременное наличие генетических мутаций и комплимент-активирующего состояния (беременность + инфекция, кровотечение, травма, хирургия и др.)

Нарушение регуляции комплимента приводит к его неконтролируемой активации:

воспаление и повреждение эндотелия

ТМА (тромботическая микроангиопатия)

МАГА (микроангиопатическая гемолитическая анемия)

полиорганные повреждения

# Атипичический гемалитико-уремический синдром

## Терапия

- СЗП (плазмообмен и инфузия) от 30-40 мг/мл
- Экулизумаб (препарат группы комплимент-ингибирующих антител)

Предполагать аГУС следует при активности уровне ADAMTS 13 ниже 10%

Терапия контролируется уровнем тромбоцитов и ЛДГ. Их стойкая нормализация в течении 3 дней является показанием для прекращения лечения СЗП

