

Первый московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ,
Клиника нефрологии им. Е.М. Тареева

Полиорганная недостаточность при острых тромботических микроангиопатиях

Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва,
К.А. Демьянова, А.М. Кучиева

«Дни нефрологии в Санкт-Петербурге»
Санкт-Петербург, 9-11 июня 2012г.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА):

Клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР).

Гистологически ТМА представляет собой тип повреждения сосудов МЦР, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от БМ, накоплением в субэндотелиальном пространстве аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин

Клинически ТМА проявляется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией, лихорадкой, поражением различных органов, в первую очередь, почек и ЦНС.

Первичные и вторичные ТМА (90годы XX века)



Новая классификация ТМА (I)

I. С известными этиологией и патогенезом:

- ❑ Индуцированная инфекцией :
 - шига- и веротоксин- продуцирующими бактериями (энтерогеморагическая E.coli – VTEC/STEC, Sh. Dysenteriae I типа, Citrobacter)
 - Str. Pneumoniae, продуцирующим нейраминидазу
- ❑ Обусловленная нарушениями регуляции комплемента:
 - генетическими,
 - приобретенными (анти CFH - антитела)
- ❑ Обусловленная дефицитом ADAMTS-13
 - генетическим,
 - приобретенным (аутоиммунный, индуцированный лекарствами)
- ❑ Обусловленная дефектом метаболизма кобаламина
- ❑ Индуцированная хинином

Besbas N. et al. KI 2006;70: 423-431

Новая классификация ТМА (II)

II. Клинически ассоциированные с..., неустановленной этиологии:

1. ВИЧ-инфекцией
2. Злокачественными опухолями, их химио- и радиотерапией
3. Ингибиторами кальцийнейрина и трансплантацией органов
4. Беременностью и родами (преэклампсия-эклампсия, HELLP-синдром), оральными контрацептивами
5. СКВ, склеродермией, антифосфолипидным синдромом
6. Гломерулопатиями
7. Наследственной патологией, не упомянутой в части I
8. Неклассифицированной патологией

Besbas N. et al. KI 2006;70: 423-431

Тромботические микроангиопатии

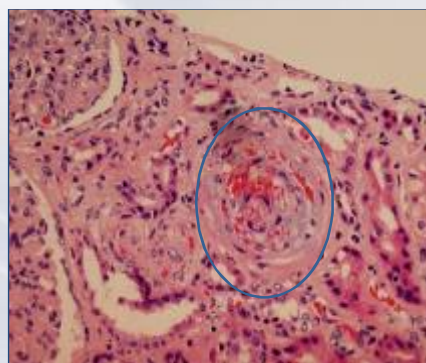


Острые тромботические микроангиопатии

- ✓ Типичный гемолитико-уремический синдром (STEC – ГУС)
- ✓ Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)
- ✓ Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
- ✓ Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС)
- ✓ HELLP-синдром
- ✓ Острый ДВС -синдром
- ✓ Злокачественная артериальная гипертензия
- ✓ Острая склеродермическая нефропатия
- ✓ ВИЧ-инфекция
- ✓ Лекарства:
 - Ингибиторы кальцийнейрина
 - Антиангиогенные препараты

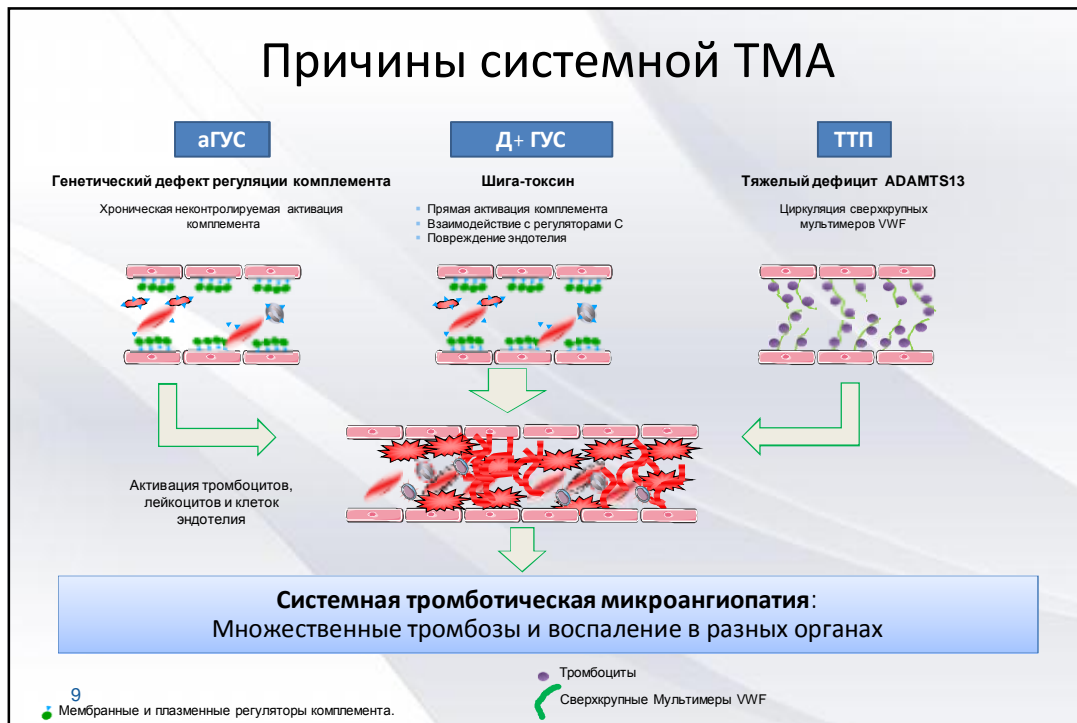
Тромботическая микроангиопатия как системная патология

- ТМА – генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов
- Множественные тромбозы сопровождаются воспалением и ишемией органов и тканей, приводя к повреждению почек, головного мозга, сердца, ЖКТ, легких и др.
- В исходе ТМА развивается полиорганная недостаточность
- Клинические проявления различных форм ТМА, независимо от ее патогенеза, сходны

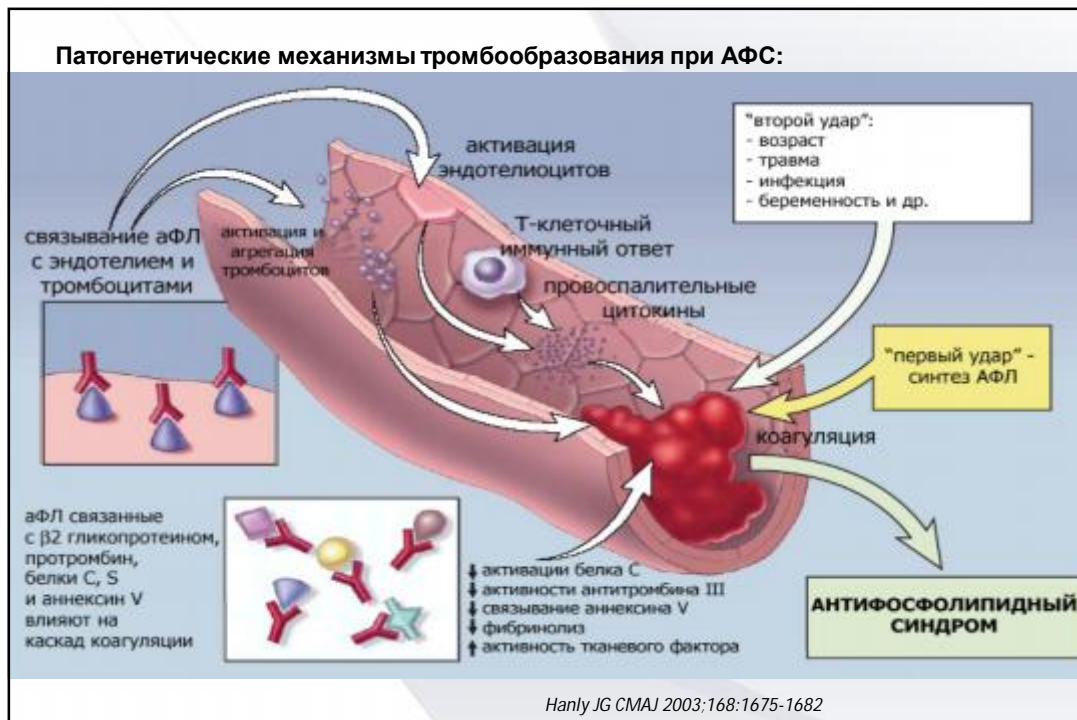


Tsai HM et al. Kid Int 2006; 70:16-23
Benz K et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010;19:242-47
Taylor CM et al Br J Haem. 2010;148:37-47

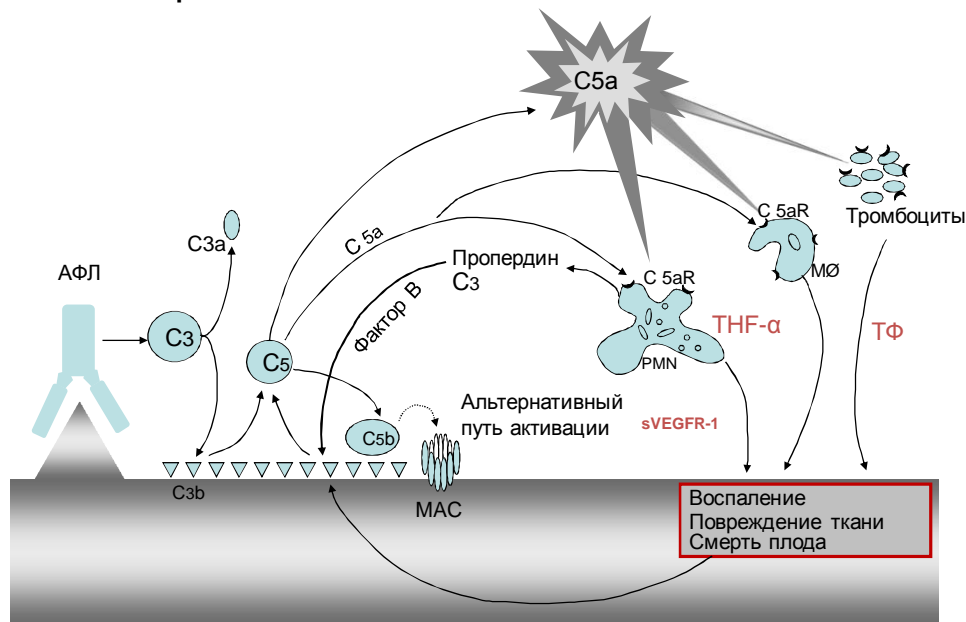
Причины системной ТМА



Патогенетические механизмы тромбообразования при АФС:



АФЛ и активация комплемента

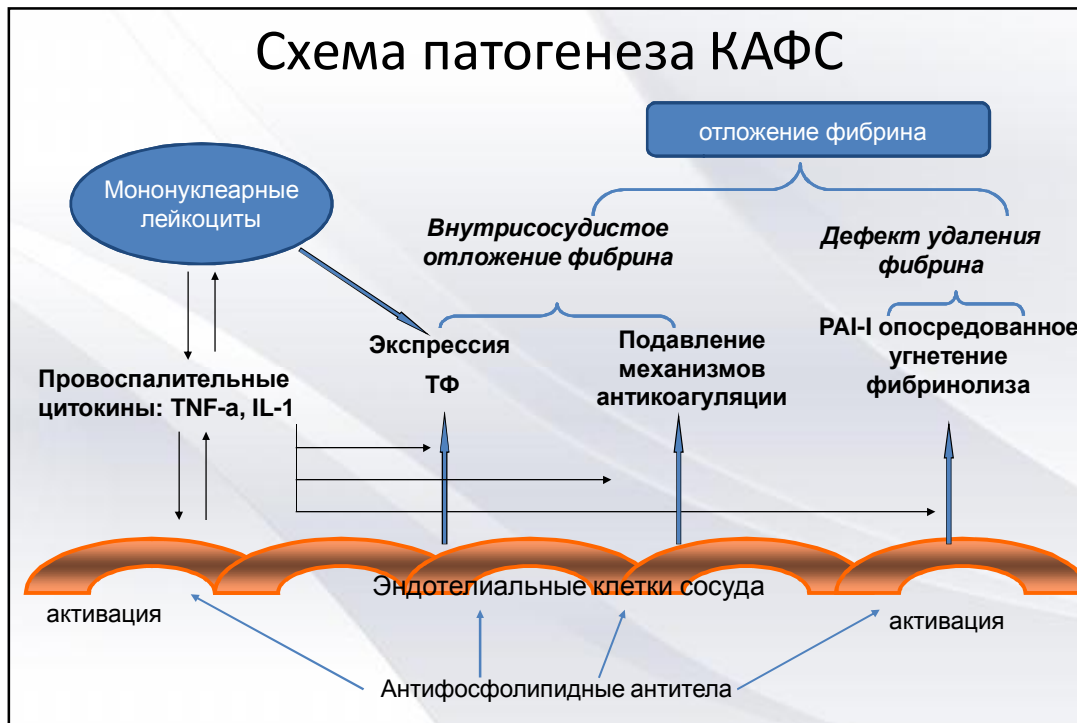


Salmon JE, et al. *Natur Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(3):140-147

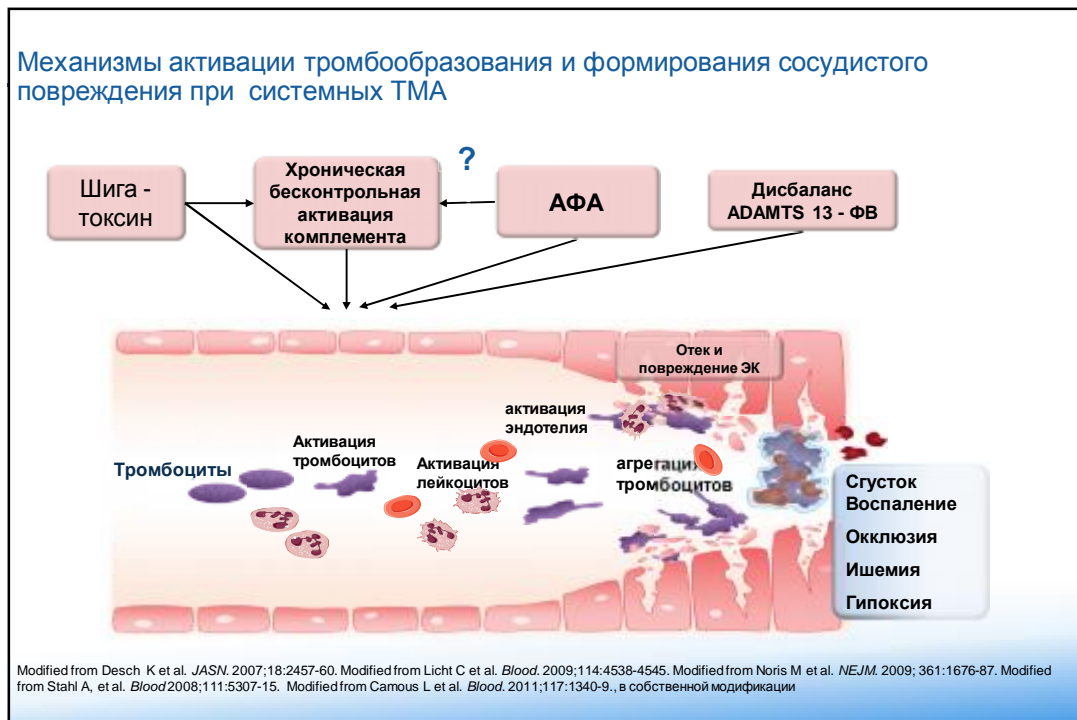
Катастрофический АФС (синдром Asherson, 1992)

острая полиорганная недостаточность
(при поражении не менее 3х органов
одновременно) вследствие тромботической
окклюзии сосудов органного
микроциркуляторного русла, развивающаяся в
сроки от нескольких часов до нескольких дней у
пациентов с антифосфолипидными антителами

Схема патогенеза КАФС



Механизмы активации тромбообразования и формирования сосудистого повреждения при системных ТМА



Клинические проявления системной ТМА при аГУС, ТТП, КАФС

Сердечно-сосудистые

- Инфаркт миокарда
- Тромбоземболии
- Кардиомиопатия
- Сердечная недостаточность

Почечные

- ОПН
- Артериальная гипертония
- Мочевой синдром
- Прогрессирующая ХПН,
- Диализ, трансплантация

Легочные

- Одышка
- Геморрагический альвеолит
- Отек легких

Кровь

- Гемолиз
- Тромбоцитопения
- Слабость

ЦНС

- Нарушение сознания
- Судороги
- ОНМК
- ТИА
- Церебральная дисфункция

ЖКТ

- Некрозы печени
- Панкреатит, СД
- Колит, диарея
- Тошнота, рвота
- Боли в животе

Снижение качества жизни

- Слабость, вялость
- Боли/Тревога
- Ограниченная подвижность



1. Ohanian M et al. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2011;3 5–12. 2. Hosler et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:834-39. 3. Norris et al. *CJASN.* 2010;10:1844-59. 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child.* 1997;76:518-21. 5. Vesely et al. *Blood.* 2003;102:60-8. 6. Sallee et al. *Nephron Dial Trans.* 2010; 25:2028-32. 7. Kose et al. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:669-72. 8. Davin et al. *Am J Kid Dis.* 2010;55:708-77. 9. Caprioli et al. *Blood.* 2006;108:1267-7. 10. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:2180-87. 11. Loirat et al. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-72. 12. Stahl et al. *Blood.* 2008;111:5307-15. 13. Chatelet V et al. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9(11):2644-5. 14. Seller-Leclerc et al. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-2400. Sadler et al. *Hematology.* 2004; 40. Bucciarelli S. et al. *Arthr Rheum* 2006;54:2568-2576. 7. Patschan et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1549. George JN. *Blood* 2010;116:4060-4069. Asherson RA. *Lupus* 2003;12:530-534. Bucciarelli S. et al. *Arthr Rheum* 2006;54:2568-2576.

Цель исследования

Проанализировать структуру нозологических форм, спектр клинических проявлений и исход острых тромботических микроангиопатий у больных, находящихся в клинике в 2001-2011 гг.

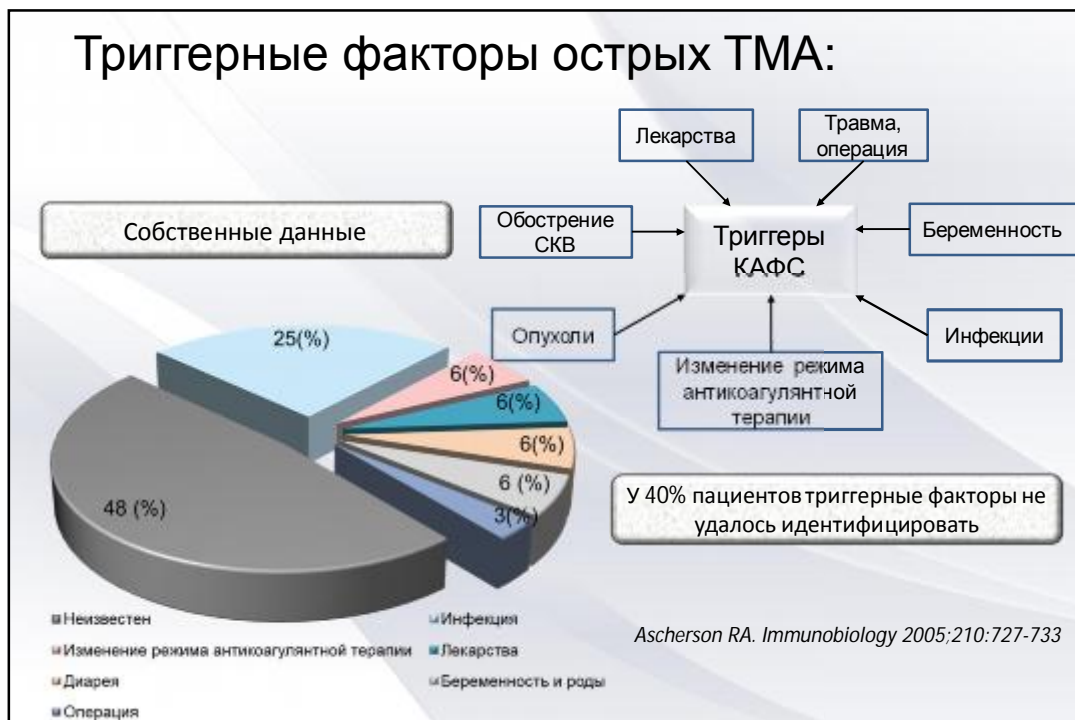
Материалы и методы

Ретроспективный анализ
за период с 2001 по 2011 гг. :
Больные с острой тромботической
микроангиопатией
N = 31
18(58%) женщин и 13 (42%) мужчин
средний возраст 34 ± 11 года

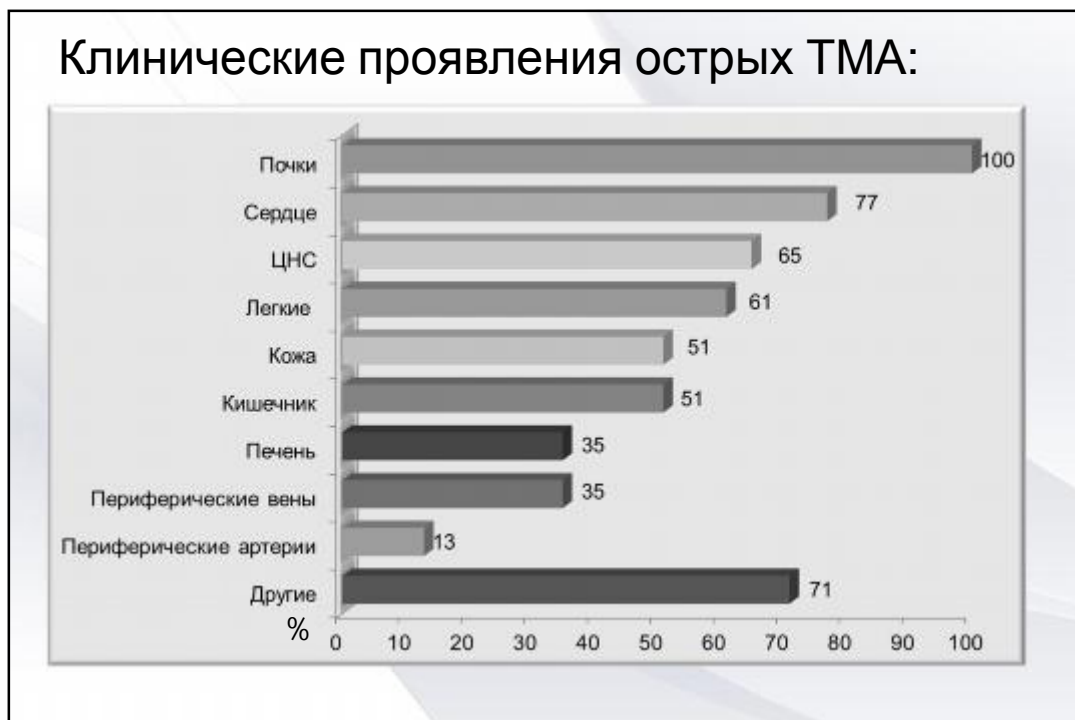
Больные с острой ТМА (N = 31)

Диагноз	Число больных, N (%)
аГУС	4 (13%)
КАФС:	26 (84%)
- ВАФС (СКВ)	8 (31%)
- ПАФС	18 (69%)
ТТП, СКВ	1 (3%)
Итого	31 (100)

Триггерные факторы острых ТМА:



Клинические проявления острых ТМА:



Частота поражения различных органов при КАФС и острых ТМА

	При катастрофическом АФС, (%) <i>Bucciarelli S. et al.</i>	Собственные данные (%)	
		Все, n=31	oТМА, n=5 без КАФС
➤ Почки	70	100	100
➤ Лёгкие	64	61	3(60)
➤ ЦНС	62	65	2(40)
➤ Сердце	51	77	3(60)
➤ Кожа	50	51	0
➤ Печень	33	35	1(20)
➤ Кишечник	23	51	2(40)
➤ Периферические венозные тромбозы	23	35	2(40)
➤ Селезенка	19	13	0
➤ Надпочечники	13	3	0
➤ Периферические артериальные тромбозы	11	13	0
➤ Поджелудочная железа	8	6	2(40)
➤ Сетчатка	7	13	1(20)

Bucciarelli S. et al. Arthr Rheum 2006;54:2568-2576

Характер поражения сосудистого русла почек

Локализация тромбоза	Количество больных, n	%
ТМА (биопсия – 15, УЗДГ признаки ишемии – 25)	25	80
Тромбоз почечных артерий	19	61
Тромбоз почечных вен	4	12
Инфаркты почек	5	16

Характеристика поражения сердца у больных с острыми ТМА

Всего больных с поражением сердца, n=24 (77%)

Клинические проявления и инструментальные данные	Количество больных	%
Острый инфаркт миокарда	4	13
Сердечная недостаточность (снижение фракции выброса < 55 %)	9	29
Кардиомиопатия (ТМА миокарда - ?)	11	35
Поражение клапанного аппарата	20	64
Аритмия	18	58

Характеристика поражения ЦНС у больных с острыми ТМА

Всего больных с поражением ЦНС, n=20 (65%)

Клинические проявления	Количество больных	%
Ишемический инсульт	8	27
ТИА	4	12
Мигрень	3	11
Судороги	1	3
Прогрессирующее снижение памяти	2	6

Лечение

Схема лечения	Количество больных N = 31
➤ Иммуносупрессивная терапия + антикоагулянты + СЗП (ПО)	21 (67%)
➤ Иммуносупрессивная терапия + антикоагулянты	6 (19%)
➤ СЗП + антикоагулянты	4 (13%)
➤ Гемодиализ	13 (40%)
➤ Искусственная вентиляция легких	5 (15%)

Исход

➤ Умерли:	5 (16%)
в момент острого эпизода	3 (10%)
впоследствии	2 (6,5%)
➤ Неизвестно	8 (26%)
➤ Выжили	18 (58%)
➤ Получают лечение программным гемодиализом	9 (28%)

Плазмозамещающая терапия при ТМА

Цель терапии СЗП:

- устранение дефицита ADAMTS 13 (при ТТП)
- устранение дефицита регуляторных белков системы комплемента (при атипичном ГУС – факторов H, I, B и C3) ,
- прекращение внутрисосудистого тромбообразования за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров ф.В, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза
- При плазмообмене - удаление аФА, микросгустков и агрегатов клеток, активных компонентов комплемента, мультимеров ф-ра Виллебранда, продуктов активации внутрисосудистого свертывания крови



REVIEW

Thrombotic Storm: When Thrombosis Begets Thrombosis

Craig S. Kitchens, MD

Patients with hypercoagulability may present with a single thrombosis and subsequently develop progressive thromboses at other sites. With inadequate therapy, the thrombotic process may self-perpetuate, leading to multiple thromboses and even death. Six cases are presented demonstrating key features of what may be termed thrombotic storm: (1) an underlying hypercoagulable disorder; (2) a provocation to initiate thrombosis; (3) rapid development of new thromboses; (4) response to prompt (or) thrombotic agent or

anticoagulant therapy; and (5) remarkable good long-term prognosis if the cycle of thrombosis is interrupted. Continued activation of coagulation by fresh thrombosis is hypothesized as the cause of the syndrome, which may explain its control by anticoagulants. Whereas these unusual patients' courses most likely represent only an extreme of hypercoagulability and not a new disorder, their characteristic behavior warrants attention. *Am J Med.* 1998;104:381-385. ©1998 by Tacoma Media, Inc.

REVIEW

THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE®

Thrombotic Storm Revisited: Preliminary Diagnostic Criteria Suggested by the Thrombotic Storm Study Group

Craig S. Kitchens, MD,¹ Doruk Irkan, MD,² Leonardo R. Brandão, MD,³ Susan Hahn, MS,⁴ Andra H. James, MD,⁵ Roohmi Kulkarni, MD,⁶ Margaret Perical-Vance, PhD,⁷ Jeffery Vance, MD, PhD,⁸ Thomas L. Ostel, MD, PhD⁹

¹University of Florida, Gainesville; ²Hospital for Special Surgery, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY; ³The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; ⁴John F. Hancock Institute for Human Genomics, University of Miami, FL; ⁵Duke University Medical Center, Durham, NC; ⁶Michigan State University, East Lansing.

The American Journal of Medicine (2011) 124, 290-296

Связь мультигенной тромбофилии с развитием гиперкоагуляционного состояния



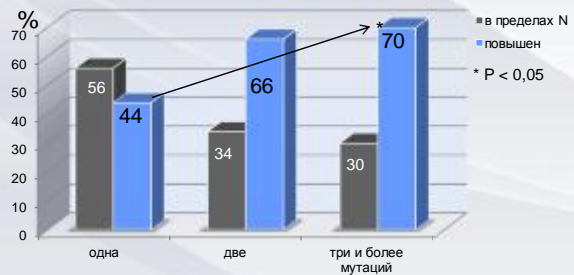
Боброва Л.А., 2011

Показатели внутрисосудистого свертывания крови у больных с тромбофилиями

Частота повышения Д-димеров у больных с тромбофилиями, %



Частота повышения уровня РКФМ в зависимости от количества мутаций

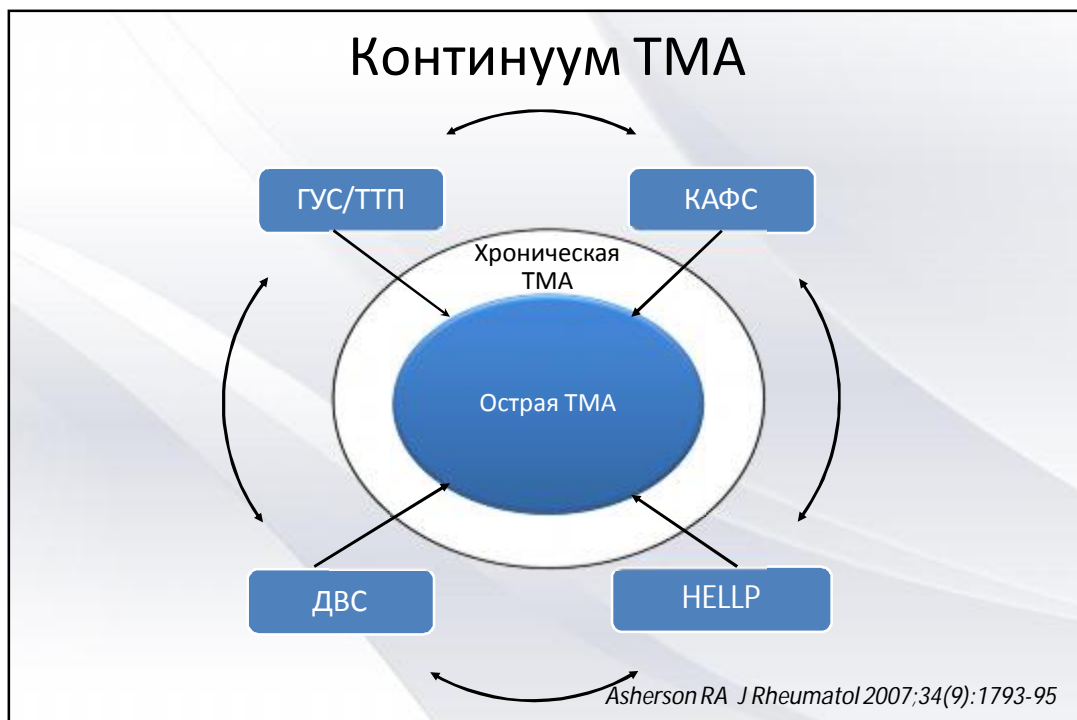


Боброва Л.А., 2011г.

Дифференциальный диагноз тромботических микроангиопатий (ТМА)



Континуум ТМА



Fast Track

Complement Factor H Mutation in Familial Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with ADAMTS13 Deficiency and Renal Involvement

Marina Noris,* Sara Bucchioni,* Miriam Galbusera,* Roberta Donadelli,* Elena Bresin,* Federica Castelletti,* Jessica Caprioli,* Simona Brioschi,* Friedrich Scheiflinger,[†] and Giuseppe Remuzzi;*[‡] for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP
**Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Villa Camozzi-Ranica; †Baxter BioScience, Biomedical Research Center, Orth/Donau, Austria; and ‡Department of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy*

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disorder of small vessels that is associated with deficiency of the von Willebrand factor–cleaving protease ADAMTS13, which favors platelet adhesion and aggregation in the microcirculation. The disease manifests mainly with central nervous system symptoms, but cases of renal insufficiency have been reported. Presented are findings of the genetic basis of phenotype heterogeneity in thrombotic thrombocytopenic purpura in two sisters within one family. The patients had ADAMTS13 deficiency as a result of two heterozygous mutations (causing V88M and G1299V changes). In addition, a heterozygous mutation (causing an S890I change) in factor H of complement was found in the patient who developed chronic renal failure but not in her sister, who presented with exclusive neurologic symptoms.

J Am Soc Nephrol 16: 1177–1183, 2005. doi: 10.1681/ASN.2005010086

J Am Soc Nephrol 16: 1177–1183, 2005. doi: 10.1681/ASN.2005010086

Гипотеза «двойного удара»

Аутоиммунная (аФА) или генетическая форма тромбофилии – фактор необходимый, но не достаточный для индукции тромбоза («Первый удар»)

Приобретенные причины тромбофилии (факторы риска тромбообразования) служат локальными пусковыми механизмами тромбоза («Второй удар»)

Roubey RA Lupus 1998;7:S114-S119

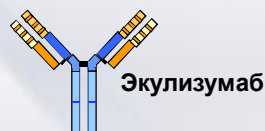
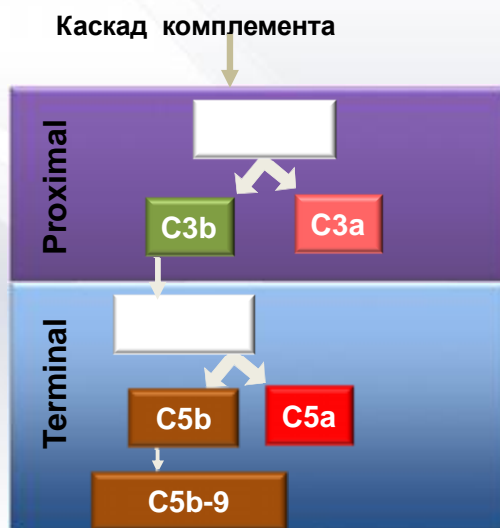
Генетически обусловленный дефицит регуляторных белков активации комплемента и ADAMTS 13 – факторы необходимые, но не достаточные для индукции аГУС и ТТП («Первый удар») Для развития болезни необходимо воздействие триггерных факторов («Второй удар»)

Noris M, Remuzzi G N Eng J Med 2009;361:1676-87, Zhou Z. et al. Semin Thromb Hemost 2010;36:71-81

Заключение:

- Острые ТМА – гетерогенная группа заболеваний, в структуре которых около 50% приходится на долю КАФС
- Независимо от доминирующего механизма микротромбообразования для индукции острой ТМА требуется воздействие триггерных факторов, количество которых, по-видимому, определяет силу ответа
- Комплексная терапия острой ТМА должна включать, помимо СЗП, антикоагулянты прямого действия

Экулизумаб блокирует терминальные компоненты комплемента



- Экулизумаб связывает C5
- Активно блокирует C5a и C5b-9 компоненты
- Сохраняет интактным проксимальное звено
 - Слабый анафилотоксин
 - Клиренс ИК
 - Опсонизация микробов

Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(3):359-395. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058-66. Soliris® (eculizumab) [package insert]. Alexion Pharmaceuticals; 2011. Rother RP et al. *Nature Biotech.* 2007;25(11):1256-64.