

СИМПОЗИУМ «ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА МІКРОАНГІОПАТІЯ»

Проводять: кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендований: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

ТАРАН О.І.

Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА МІКРОАНГІОПАТІЯ

Визначення поняття

Тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія (ТМА) — судинне ураження (переважно артеріол і капілярів) різних органів унаслідок ушкодження ендотелію та оклюзії просвіту судин тромбоцитарними тромбами. Існує декілька форм ТМА, що наведені в табл. 1.

Усім формам ТМА притаманні загальні риси: утворення тромбів у капілярах, артеріолах, артеріях, а відмінності — в типі органів, які вражаються: ГУС — судини нирок; ТТП — судини головного мозку та інших органів (у тому числі нирок).

Етіологія

ТМА розвивається на тлі інфекційних захворювань, що викликані: I. *E-coli*; *Shigella dysyntria* (вживання недовареного м'яса, непастеризованого молока, немитих фруктів, овочів, некип'яченої води). II. Пневмококом. III. ВІЛ.

Патогенез

Патогенетичний розвиток ТМА залежить від етіологічного чинника та деяких факторів згортання крові й агрегації тромбоцитів, вплив яких наведений у табл. 2, 3.

Присутність у циркуляції великих мультимерів фактор Віллебранда (ФВ) — важливий механізм агрегації тромбоцитів та швидкого утворення тромбів.

ТМА — системні захворювання, що включають ряд хвороб, які не є типовими запальними хворобами або васкулітами. За даними Роберта В. Шрайєра (2009), такі системні захворювання, як ССД, ТТП, ГУС, злоякісна АГ, АФС, хоча і проявляються гематурією, сечовим синдромом та АГ, однак гістологіч-

но відрізняються від змін, що спостерігаються при гломерулонефриті (ГН).

Загальні гістологічні зміни:

- тромбоз капілярів клубочків та аферентних артеріол, ушкодження ендотелію з фібриноїдним некрозом;
- при АГ та ССД буває субінтимальна проліферація;
- імунофлюоресцентні та електронно-мікроскопічні зміни не показові.

Клінічна симптоматика ГУС (Д+)

У хворих спостерігається слабкість та загальмованість, різка блідість шкіри, іноді — жовтяниця або пурпура. Відмічається невелика лихоманка, абдомінальний біль, нудота, блювота. Розвивається кривава діарея в середньому протягом 7 днів.

Ураження центральної нервової система (ЦНС):

- судоми, сонливість, порушення зору, афазія, сплутаність свідомості, кома (50 % хворих).

Ураження серця:

- за сукупністю факторів (анемія, гіпергідратація, підвищення артеріального тиску (АТ)) розвивається серцево-судинна недостатність.

Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ):

- інфаркти або перфорація кишкової стінки;
- кишкова непрохідність;
- гепатоспленомегалія — 20–40 % хворих;
- у 20 % розвиток цукрового діабету (ЦД), у тяжких випадках — інфаркт підшлункової залози;
- рідко вражаються легені, очі, м'язи (рабдоміоліз).

Ураження нирок:

- олігурія протягом 7–10 днів;

— у 50 % хворих виникає гостре ураження нирок (ГУН), або помірне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), або без порушення функції нирок;

— помірно або незначно підвищений АТ;

— зазвичай — сечовий синдром та мікрогематурія, рідше — значна макрогематурія та масивна протеїнурія;

— дегідратація внаслідок діареї (гіповолемічний шок) або гіпергідратація внаслідок анурії.

Клінічна симптоматика ГУС (Д–) (атиповий)

Захворювання часто розпочинається після респіраторної вірусної інфекції. Однаково часто хворіють як підлітки, так і дорослі.

Ураження нирок:

— ГУН розвивається у 50 % пацієнтів, у цих же хворих можливий перехід у хронічну ниркову недостатність (ХНН);

— розвивається тяжка або злаякісна АГ.

Таблиця 1. Класифікація ТМА

Первинні	Вторинні
Гемолітико-уремічний синдром (ГУС): — типовий (асоційований з <i>E-coli</i>) — атиповий (Д–) — спадковий Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП): — гостра — хронічна рецидивуюча — спадкова	Асоційовані: — з вагітністю та пологами (HELLP-синдром); — системними хворобами (СЧВ, ССД); — злаякісною АГ; — АФС; — злаякісними пухлинами; — трансплантацією органів; — ВІЛ-інфекцією; — прийомом ліків (цитостатики, хіміопрепарати, інтерферони тощо)

Примітки: СЧВ — системний червоний вовчак; ССД — системна склеродермія; АГ — артеріальна гіпертензія; АФС — антифосфоліпідний синдром; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини.

Таблиця 2. Патогенез ТМА залежно від етіологічного чинника

I	II	III
— Продукція шига-токсину в результаті щеплення бактерій з верхівкою мембрани ентероцитів та його поглинання ентероцитами; — викликає сповільнення синтезу протеїнів та синтез цитокінів у клітині через активацію р38-мітоген-активованої кінази, транскрипційного фактора NF-kB і транскрипції гена <i>e-jup</i>; — сприяє некрозу та апоптозу еритроцитів із розвитком діареї (або без неї). Доставка токсину в нирки відбувається активованими нейтрофілами	— Пневмокок виділяє нейроамідазу, яка токсично впливає на клітини та призводить до розгальмування системи комплементу; — сприяє посиленню гемолізу еритроцитів	— Вірус викликає активацію згортання крові та утворення тромбів

Таблиця 3. Патогенез ТМА залежно від продукції фактора Віллебрандта (ФВ) та протеази ADAMTS13

Фактор Віллебрандта	Протеаза ADAMTS13
ФВ — синтезується клітинами ендотелію судин і тромбоцитами у вигляді мономера. Його синтез супроводжується полімеризацією мономера та утворенням полімера високої молекулярної маси; ФВ — протеїн-носіє фактора згортання крові VIII; ФВ сприяє зчепленню тромбоцитів із пошкодженням ендотелієм судин із їх подальшою агрегацією	Розщеплює полімери ФВ перед їх виділенням у кров. <i>У дорослих</i> Зменшення чи відсутність активності ADAMTS13 веде до секреції полімерів ФВ, які стимулюють утворення агрегантів тромбоцитів з утворенням тромбів у судинах, та порушення кровопостачання органів. Причини: 1. Вроджений дефіцит продукції. 2. Наявність інгібітора. <i>У дітей</i> Активність ADAMTS13 нормальна. Спадкові форми ГУС/ТТП спостерігаються при мутації гена ADAMTS13, дефіциті фактора Н системи комплементу і порушенні обміну кобаламіну

Ураження центральної нервової системи:

— енцефалопатія, у дорослих — геморагічні інсульти.

Ураження ШКТ:

— нудота, блювота, біль у животі. Кривава діарея не характерна.

Клінічна симптоматика ТТП

Захворювання може бути як єдиним епізодом після вдалого лікування, так і перебігати з рецидивами. Розпочинається частіше після грипоподібного синдрому. У дебюті хвороби визначається висока лихоманка, спостерігаються різної локалізації кровотечі (шлунково-кишкові, носові, маткові) поєднано зі шкірною пурпурою.

Ураження нирок:

— сечовий синдром із помірною протеїнурією та мікрогематурією. Рідко спостерігається макрогематурія та утворення еритроцитарних циліндрів; олігурія розвивається рідко;

— спостерігається тяжка АГ;

— у 40–80 % пацієнтів визначається порушення функції нирок;

— у 25 % пацієнтів фіксується зниження ШКФ менше 40 мл/хв через рік від початку захворювання.

Ураження ЦНС:

— тяжка енцефалопатія (нестійка, зникає через 2 доби), нерідко — з вогнищевими нефрологічними симптомами;

— у 10 % пацієнтів може розвинути мозкова кома.

Ураження серця:

— інфаркти міокарда виникають у 15 % пацієнтів;

— спостерігаються порушення ритму та провідності;

— гостра серцево-судинна недостатність може виникати у 10 % хворих;

— іноді у хворих настає раптова смерть.

Спостерігаються ураження легенів, підшлункової залози, наднирникових залоз.

Клінічна симптоматика ГУС/ТТП унаслідок інфекції пневмококом:

— частота виникнення захворювання нижча, ніж після інших інфекцій. Розвитку хвороби передують пневмонія, менінгіт або сепсис. За перебігом ця клінічна форма ТМА більш тяжка, ніж ТМА іншої етіології. У структурі ГУС/ТТП без діареї займає 40 %;

— анемія, тромбоцитопенія, олігурія та ГУН;

— показники згортання крові в нормі при відсутності ДВЗ-синдрому;

— смертність — у 25 % випадків;

— розвиток ХНН частіший, ніж при іншій етіології.

Клінічна симптоматика ГУС/ТТП унаслідок дефіциту фактора Н комплементу:

— спадковий тип, але при генеалогічному аналізі прояви цієї хвороби можуть бути відсутніми у родичів;

— перебіг тяжкий із рецидивами;

— за клінічними даними схожий на нетипову форму;

— у пацієнта знижені концентрації С3- та Н-фракції комплементу;

— у капілярах клубочків є включення комплементу та спостерігається проліферація мезангію;

— прогноз у цілому несприятливий;

— перспективна трансплантація нирок і печінки одночасно, оскільки печінка виробляє фактори комплементу.

Клінічна симптоматика ГУС/ТТП унаслідок дефіциту ензиму ADAMTS13:

— маніфестує з народженням або протягом перших років життя;

— гемолітична анемія, жовтяниця, тромбоцитопенія;

— сечовий синдром, АГ, ХНН;

— можуть уражатися інші органи, що і зумовлює клінічну симптоматику.

Клінічна симптоматика ТТП, асоційована з вагітністю, — гостра ТТП, HELLP-синдром, післяпологовий ГУС (чи відрізняється від ТТП без вагітності — невідомо):

— **Гостра ТТП** розвивається в 24–28 тижнів, за симптоматикою нагадує прееклампсію.

— **HELLP-синдром** у 70 % випадків розвивається в допологовому періоді або через 24–28 годин після пологів, особливо при неускладненій вагітності (Мухін О.М. і співавт., 2006). За даними Р.В. Шрайера (2009) — частіше в III триместрі і дуже рідко — в перші дні вагітності.

Клінічна симптоматика: тяжка прееклампсія: АГ, ураження нирок, печінки. Розвиваються гемолітична анемія, тромбоцитопенія. Перебіг може ускладнитись розвитком ГУН, рідше — поліорганною недостатністю та ДВЗ-синдромом (25 %). Ускладнюється також відшаруванням плаценти та внутрішньоутробною асфіксією.

— **Післяпологовий ГУС** може розвинути через 6 місяців після нормальних пологів.

Діагностика

При підозрі на розвиток ТМА виконуються такі *лабораторні* (загальний аналіз крові, маркери гемолізу (ретикулоцити, лактатдегідрогеназа (ЛДГ)); біохімічний аналіз крові; вміст сечової кислоти, коагулограма та визначення функції тромбоцитів; реакція Кумбса; загальний аналіз разової та добової сечі; визначення ШКФ; загальний аналіз калу та його бактеріологічний аналіз) та *інструментальні* (ультразвукова діагностика органів черевної порожнини;

Таблиця 4. Лабораторні ознаки ГУС/ТПП

Гемолітична анемія	Тромбоцитопенія	Коагулограма
— З'являється через 1–3 тижні від початку хвороби, за перебігом — тяжка; — її тяжкість не корелює зі ступенем ГУН; — зменшення вмісту гаптоглобіну; — високий ретикульоз; — підвищення рівня ЛДГ та негативна реакція Кумбса; — поява в крові шизоцитів	— Більше у разі ТПП, ніж при ГУС; — тромбоцитів менше 20 тис., зберігається протягом 1–3 тижнів та не корелює з тяжкістю ТПП; — порушення адгезії та агрегації <i>in vitro</i>; — зменшення терміну життя тромбоцитів; — підвищення активації тромбоцитів та збереження їх дисфункції після нормалізації їх кількості; — у разі HELLP-синдрому і більш значна — на тлі підвищення печінкових трансаміназ	— Підвищення рівня продуктів деградації фібрину в сечі; — подовження тромбінового часу; — концентрація фібриногену нормальна або дещо знижена на початку хвороби; — активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і протромбіновий час у нормі

біопсія нирки (тільки у разі ТПП та атипових ГУС для диференціальної діагностики зі швидкопрогресуючим ГН) методи дослідження. Лабораторні показники деяких аналізів крові наведені в табл. 4.

Лейкоцитоз розвивається при типовому ГУС, може спостерігатися зсув лейкоцитарної формули вліво. Вираженість ступеня зрушення формули корелює з прогнозом хвороби. У хворих визначається також гіперурикемія.

Лабораторними ознаками HELLP-синдрому є підвищення вмісту ЛДГ понад 600 МО/л та відсотка фрагментованих еритроцитів у циркулюючій крові (гемоліз) на тлі значної тромбоцитопенії (менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$). Спостерігається значне підвищення вмісту печінкових трансаміназ.

Лікування

Етіопатогенетичне лікування ТМА залежить від її клінічної форми. **Типовий ГУС** передбачає проведення симптоматичної терапії на тлі дієти з обмеженням вживання харчового білка та застосування інгібіторів АПФ у дозах, відповідних ШКФ, та з урахуванням рівня АТ.

Хворим корегують об'єм циркулюючої крові та в подальшому підтримують колоїдно-осмотичний тиск крові. Дітям призначають високі дози вітаміну Е — $1 \text{ г}/\text{м}^2/\text{добу}$ протягом одного тижня. У разі необхідності проводять гемодіаліз. При кровотечах призначають введення свіжих еритроцитів і тромбоцитів. Не призначають антибактеріальних препаратів та дезагрегантів.

Пневмококовий ГУС/ТПП. Хворим переливають свіжезаморожену плазму (СЗП) на тлі плазмаферезу або без такого, щоденно або через день до нормалізації кількості тромбоцитів у крові. Для профілактики рецидиву ГУС/ТПП призначають низькі дози аспірину та дипіридамола.

ГУС/ТПП унаслідок дефіциту ADAMTS13 або H-фракції комплементу. Лікування полягає в призначенні СЗП по 10–20 мл/кг/добу на тлі плазмаферезу. Якщо є можливість визначити вміст ADAMTS13 та її інгібіторів і виявляється їх велика кількість, то розпочинають хіміотерапію або видаляють селезінку.

ГУС/ТПП. Основним методом лікування є введення безцитратної плазми (БЦП). Інфузії БЦП викликають припинення внутрішньосудинного тромбоутворення за рахунок компонентів плазми. БЦП вводять в/в крапельно по 30–40 мл/кг/добу — 1 добу; 10–20 мл/кг/добу — до нормалізації ЛДГ, кількості тромбоцитів та розвитку ремісії. Поєднане лікування інфузіями БЦП та плазмаферезом є більш ефективним, особливо у разі ГУН. Необхідно видаляти один об'єм плазми за сеанс (40 мл/кг) із її заміщенням адекватною кількістю БЦП.

Інфузії БЦП можуть використовуватись для підтримуючої терапії.

ТМА, асоційована з вагітністю. Лікування полягає у введенні БЦП до розвитку повної ремісії. Переривання вагітності проводять тільки при неефективності БЦП. У разі розвитку HELLP-синдрому вагітність переривається і проводиться симптоматична терапія.

Список літератури

1. Нефрология: Национальное руководство (глав. ред. — акад. РАМН Н.А. Мухин). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 345–359.
2. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А. Мухина, А.В. Козловской, Е.М. Шиловой. — М.: Литтерра, 2006. — С. 388–399.
3. Руководство по нефрологии / Под ред. Роберта В. Шрайера: Перевод с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — С. 303–394, 418.