



თრომბოტული მიკროანგიოპათიები



შესავალი

- თრომბოციტული მიკროანგიოპათიები ესაა სინდრომთა ჯგუფი, რომელთაც საფუძვლად უდევთ არტერიოლების კედლის დაზიანებისა და სუბენდოთელური კოლაგენის გამიშვლების გამო სისხლის შედედების კასკადის სისტემური გააქტიურება.
- შედეგად თრომბოციტული ან/და ფიბრინული მიკროთრომბების წარმოქმნითა და ორგანოთა დაზიანებით.
- როგორც წესი, ყველა ამ სინდრომს თან სდევს მიკროანგიოპათიური ჰემოლიზური ანემიის განვითარებაც, რაც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კლინიკურ მიმდინარეობაში.

თრომბოტულ მიკროანგიოპათიებს მიეკუთვნებიან:

- ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი HUS
- თრომბოტულ-თრომბოციტოპენიური პურპურა TTP
- დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება DIC
- HELLP სინდრომი (იშვიათი გესტაციური პათოლოგია, რომელიც როგორც წესი გამოვლინდება ორსულობის მესამე ტრიმესტრში) –
 - ჰემოლიზური ანემია
 - ღვიძლის ფერმენტების მომატებული რაოდენობა სისხლში (ALT, AST)
 - თრომბოციტოპენია

თრომბოტული თრომბოციტოპენიური პურპურა TTP

ეპიდემიოლოგია

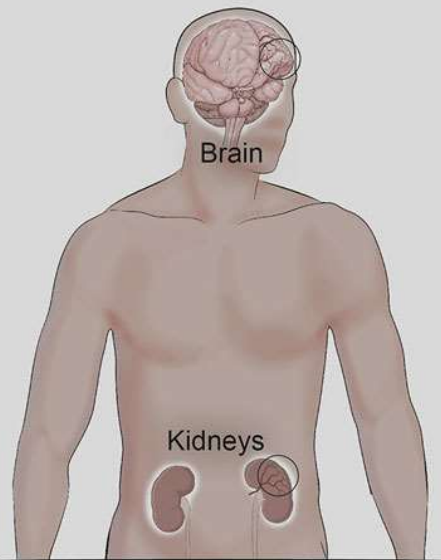
- ▶ TTP ყველაზე ხშირად ვითარდება ქალებში 40-დან 50 წლამდე ასაკში
- ▶ დაავადებულთა ნაწილი იხსენებს ზედა სასუნთქი გზების ინფექციას სიმპტომების დაწყებამდე 1-2 კვირით ადრე.

პათოგენეზი

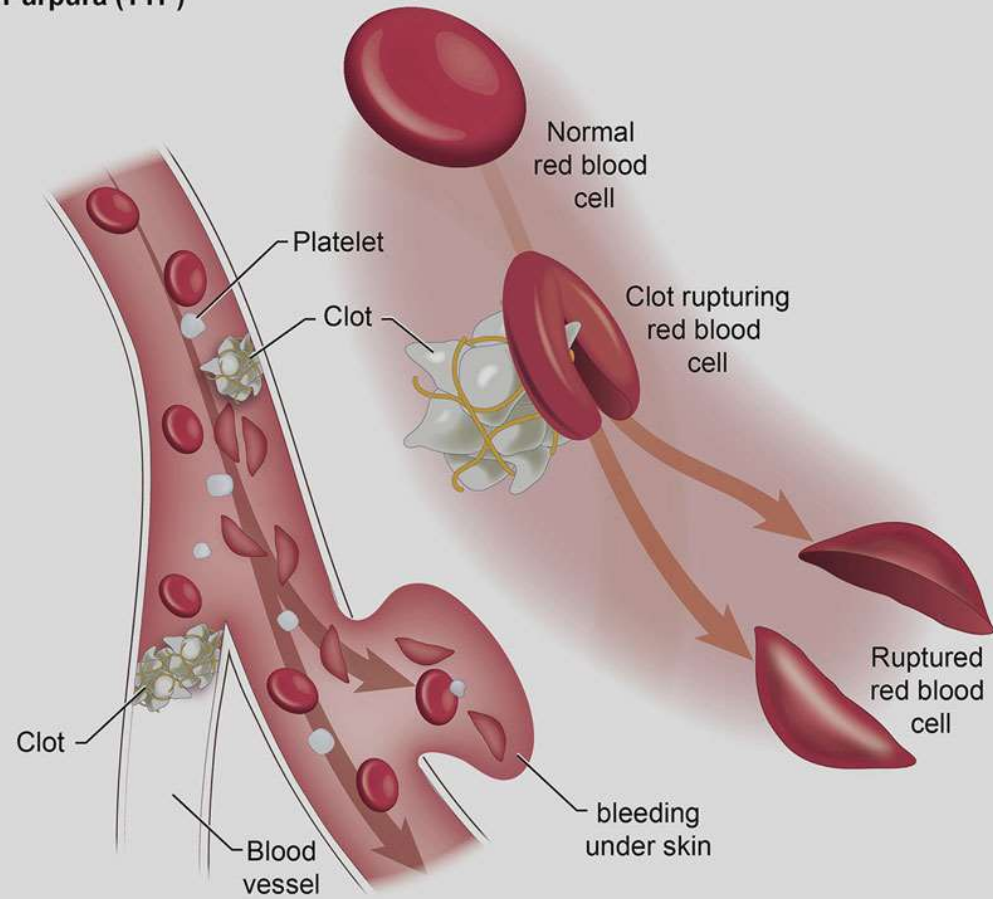
- არსებობს როგორც შექმნილი, ისე თანდაყოლილი ფორმები, თუმცა ორივე მოიცავს მსგავს მექანიზმს, ესაა:
- ფონ ვილერანდის ფაქტორის დამშლელი მეტალოპროტეაზის (ADAMSTS13) დეფიციტი ენდოთელიოციტებში.
- ზემოხსენებული ფერმენტის დეფიციტი იწვევს ფონ ვილერანდის მულტიმერების გაზრდილი რაოდენობით ცირკულაციას სისხლში, რასაც თრომბოციტების აქტივაცია და აგრეგაცია მოჰყვება.
- უამრავი მიკროთრომბების გაჩენის გამო თრომბოციტები დიდი რაოდენობით მოიხმარება, რაც იწვევს მოხმარების თრომბოციტოპენიას.
- მიკროთრომბები იწვევენ ერითროციტების მექანიკურ დაზიანებას, რაც გამოიხატება მიკროანგიოპათიური ჰემოლიზური ანემიითა და შისტოციტების არსებობით სისხლში.

პათოგენეზი

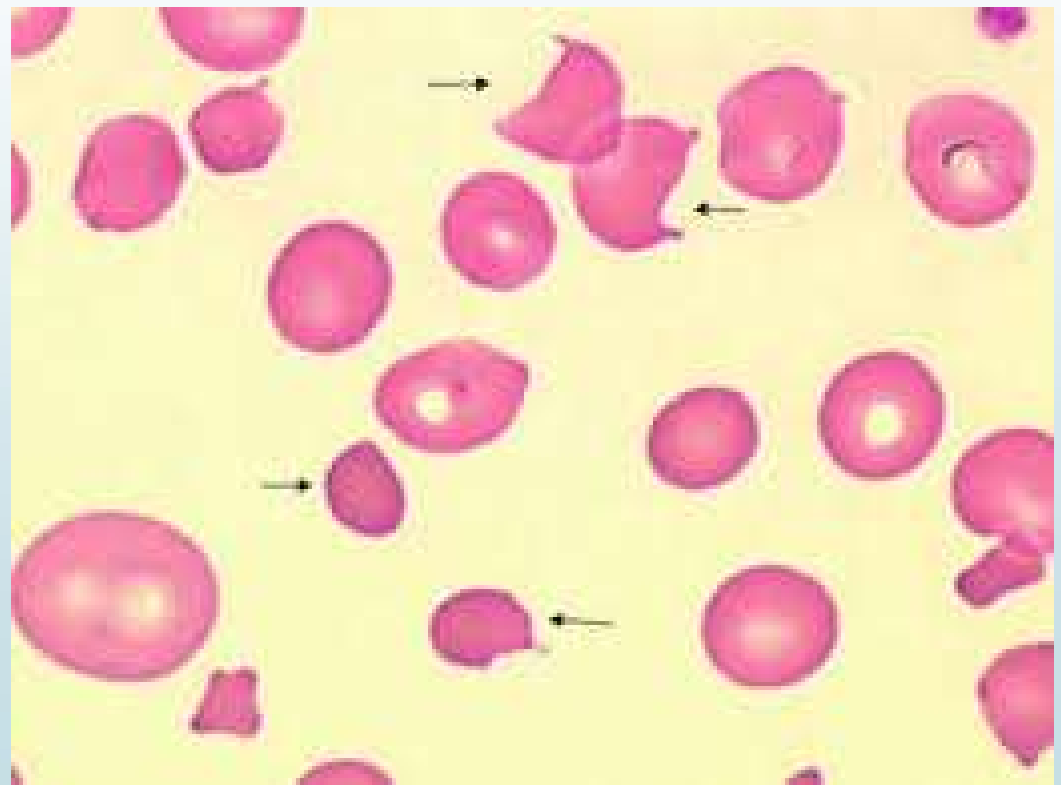
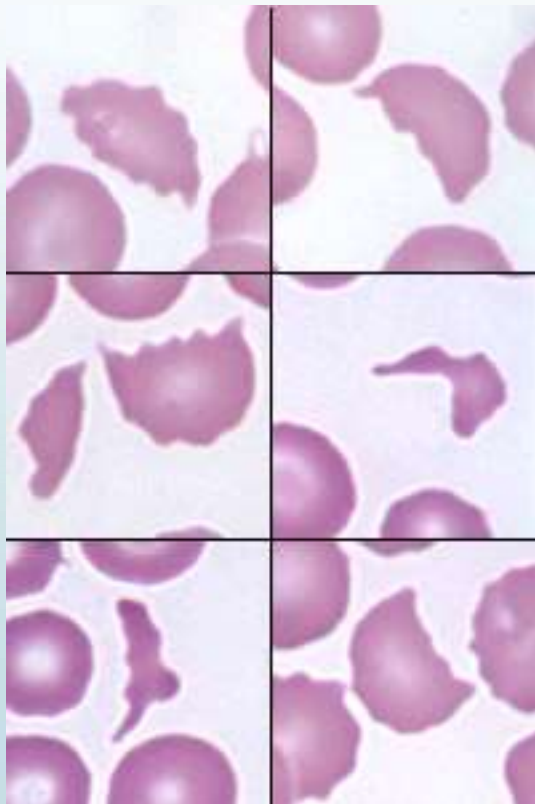
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)



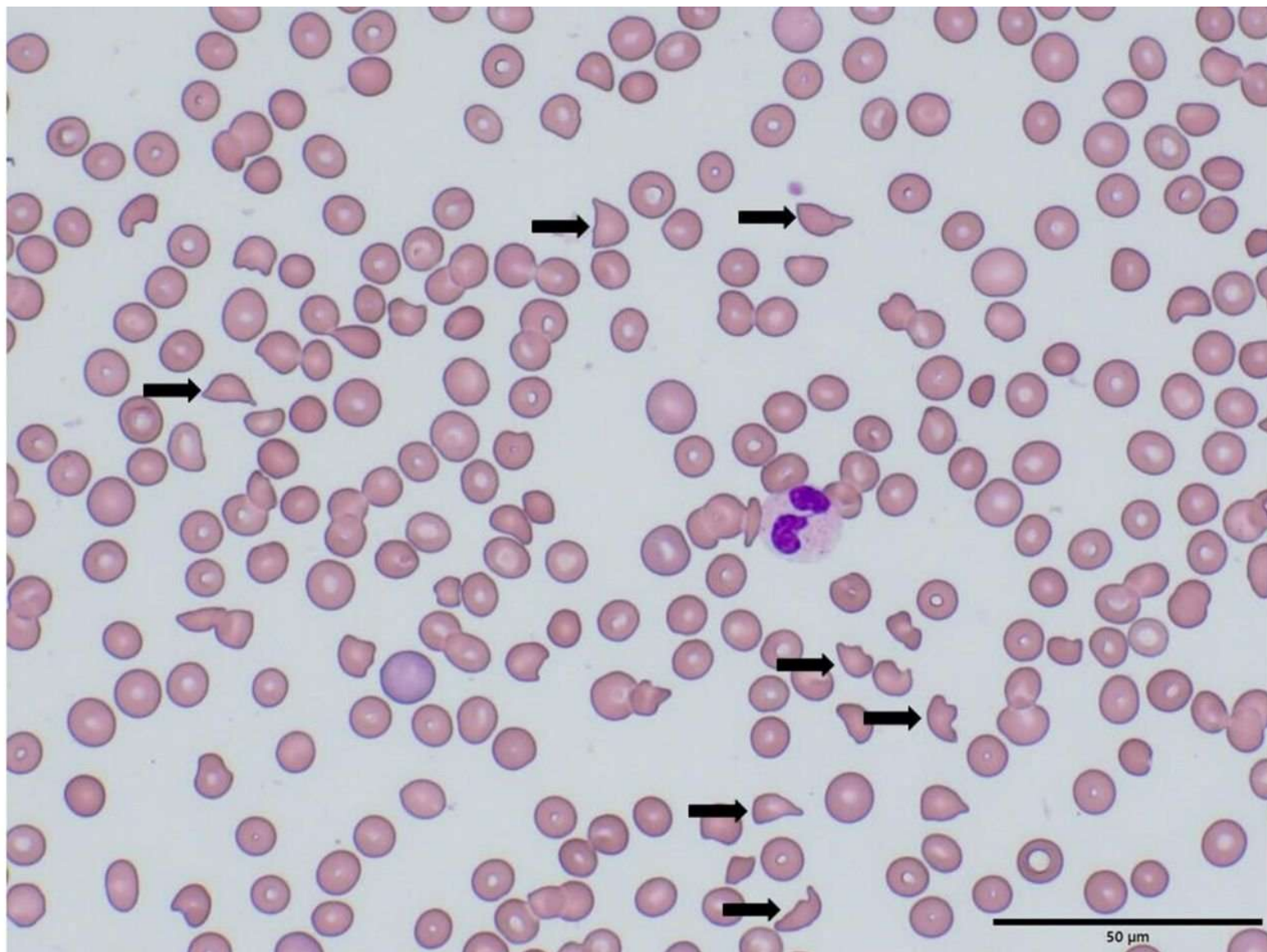
TTP can affect small blood vessels around vital organs like brain and kidneys.



შისტოციტი - ფრაგმენტირებული ერითროციტი



ჰისტოციტები



პათოგენეზი

დაავადების პათოგენეზში ასევე დიდ როლს თამაშობს ენდოთელიუმის დაზიანება არტერიოლებისა და კაპილარების საზღვარზე, რისი მიზეზიც ხშირად გაურკვეველია. ეს შესაძლოა იყოს:

- სინდრომის პირდაპირი ეფექტი
- ანტისხეულების წარმოქმნა
- სხვადასხვა წამლის ეფექტი (ციკლოსპორინი, ქიმიოთერაპიული წამლები, კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები, ტიკლოპიდინი, პენიცილინი)
- მშობიარობის შემდგომი პერიოდი
- ინფექციები(მაგ. HIV, Streptococcus pneumoniae sepsis)
- ჰიპერტენზია
- აუტოიმუნური დაავადებები (მაგ. ლუპუსი)
- ონკოჰემატოლოგიური დაავადებები(ლიმფოიდური ლეიკემიები, ლიმფომები)
- ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია.

კლინიკური მიმდინარეობა

- შემთხვევათა 40%-ში პაციენტებს აღენიშნებათ კლინიკური პენტადა:
 - ცხელება
 - თრომბოციტოპენია და ჰემორაგიული დიათეზის გამოვლინებები
 - თირკმლის მწვავე უკმარისობა
 - მიკროანგიოპათიური ჰემოლიზური ანემია
 - ც.ნ.ს-ის დაზიანება: ცნობიერების შეცვლილი მდგომარეობა, კრუნჩხვა, ჰემიპლეგია, მხედველობის გამწვანება, აფაზია...
- დანარჩენ შემთხვევებში შესაძლოა პენტადის ერთი ან რამდენმე ნიშანი გვაკლდეს.
- დაავადების გამეორების სიხშირე: 20%-40%, სიკვდილიანობა - 10%-20%.

ჰემორაგიული გამონაყარი



← ექვიმოზი

პეტეჟია →



ჰემორაგიული გამონაყარი

← პურპურა



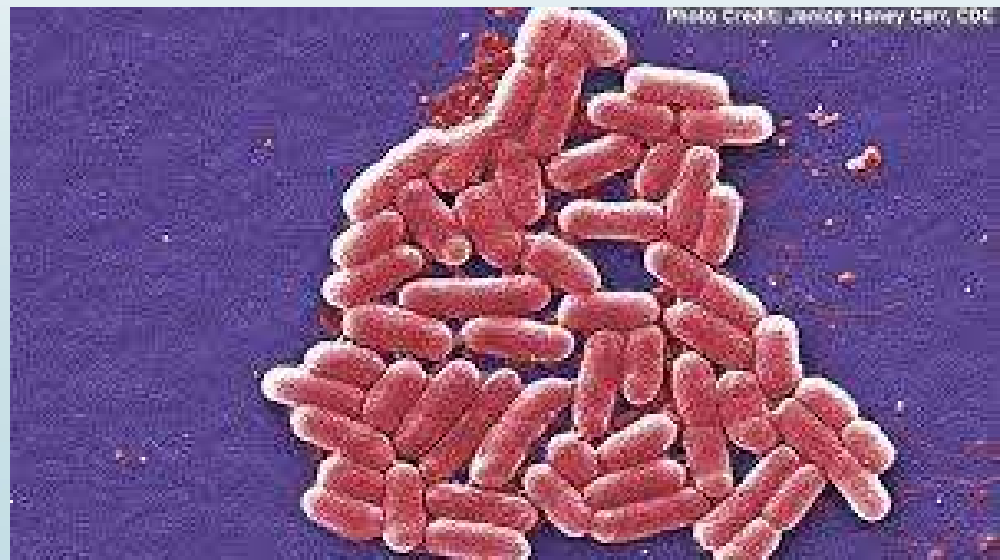


HUS - ჰემოლიზურ ურემიული სინდრომი

- უხშირესად გვხვდება 10 წლამდე ასაკის ბავშვებში.
- შესაძლოა მიიღოს ეპიდემიის სახე, განსაკუთრებით ზაფხულის თვეებში.
- წამოადგენს თირკმლის მწვავე უკმარისობის ყველაზე ხშირ მიზეზს ბავშვებში.

გამომწვევი მიზეზები

- უხშირესად გამოწვეულია Escherichia coli-ის O157:H7 სეროტიპით, რომელიც შიგას მსგავს ტოქსინს გამოყოფს. სწორედ ამ ტოქსინს უკავშირებენ ენდოთელიუმის დაზიანებასა და კომპლემენტის სისტემის დისრეგულაციას, რაც დაავადების გამწვებ მექანიზმს წარმოადგენს.
- პათოგენი მრავლდება თერმულად დაუმუშავებენ წითელ ხორცში, არაპასტერიზებულ რძესა და რძის პროდუქტებში, ასევე წყალში, ბოსტნეულსა და ხილში.





ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის სხვა მიზეზები:

- მედიკამენტები (ძირითადად TTP-ის გამომწვევი მედიკამენტების მსგავსი)
- არა-შიგატოქსინწარმომქმნელი ინფექციური აგენტები (შიგელა, სალმონელა, იერსინია, კამპილობაქტერი, კოქსაკივირუსი, გრიპის ვირუსი).
- კომპლემენტის სისტემის ანომალიები (კომპლემენტის ფაქტორი H-ის, მემრანული კოფაქტორის ცილის, I ფაქტორის დეფექტები).

პათოგენეზი და კლინიკური მიმდინარეობა

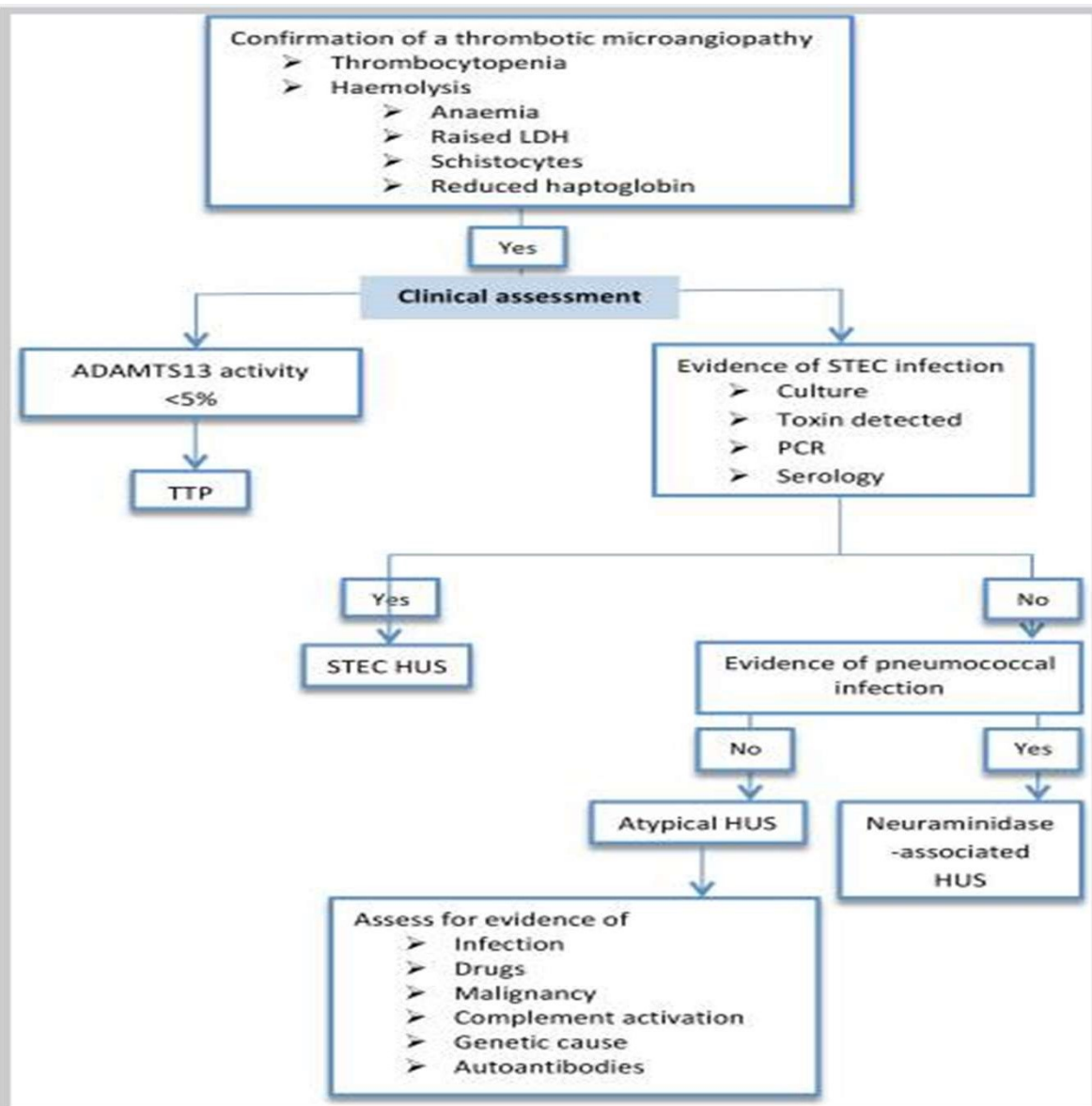
- ▶ პათოგენეზი და კლინიკური ნიშნები ძლიერ წააგავს TTP-ის ნიშნებს, თუმცა ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ გამოვლინებები გაცილებით იშვიათია, ხოლო დიარეა წინ უძღვის სინდრომის განვითარებას შემთხვევათა 75 %-ში.
- ▶ კლინიკური მიმდინარეობა ძირითადად ხასიათდება ტრიადით:
 - თრომბოციტოპენია
 - თირკმლის მწვავე უკმარისობა
 - მიკროანგიოპათიური ჰემოლიზური ანემია
- ▶ სიკვდილიანობა ნაკლებია 5%-ზე

HUS-ისა და TTP-ს დიაგნოსტიკა და მართვა

HUS-ს და TTP-ს ვვარაუდობთ ყველა პაციენტში, ვისაც აღენიშნება თრომბოციტული მიკროანგიოპათია, ამიტომ დიფ. დიაგნოზისათვის აუცილებლად ტარდება:

- ADAMTS13-ის აქტივობის განსაზღვრა
- C3, C4, H და I ფაქტორების დონის განსაზღვრა.
- სისხლის საერთო ანალიზი რეტკულოციტებით
- ბილირუბინის დონის განსაზღვრა
- კოაგულოგრამა
- კრეატინინის განსაზღვრა სისხლში.
- LDH-ისა და ჰაპტოგლობინის განსაზღვრა სისხლში
- კუმბსის ტესტი
- ანტისხეულების სკრინინგი (ანტინუკლეარული ანტისხეულები, რევმატოიდული ფაქტორი, ლუპუს ანტიკოაგულანტი)

HUS-ისა და TTP-ს დიაგნოსტიკა და მართვა





HUS-ისა და TTP-ს დიაგნოსტიკა და მართვა

- ▶ პლაზმაფერეზი დეფექტური ცილების მოსაცილებლად
- ▶ პლაზმაფერეზი შესაძლოა დავიწყოთ ჯერ კიდევ მაშინ, როცა დიაგნოზი არის საეჭვო და არა დაზუსტებული, რადგან ვერიფიკაცია ხშირად დროს მოითხოვს
- ▶ პლაზმაფერეზისას იცვლება 1-2 პლაზმის მოცულობა ზრდასრულებში და 50-100მლ/კგ-ზე ბავშვებში თითო პროცედურის განმავლობაში.
- ▶ პლაზმაფერეზის მიუწვდომლობის შემთხვევაში, შესაძლებელია ჩატარდეს პლაზმის ტრანსფუზია.



HUS-ისა და TTP-ს დიაგნოსტიკა და მართვა

- ეკულიზუმები - კომპლემენტის ინჰიბიტორი, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ატიპიური HUS-ის მენეჯმენტისას.
- გვეხმარება როგორც ჰემოლიზის, ასევე თირკმლის დაზიანების შემცირებაში და საშუალებას გვაძლევს, არ ვიყოთ დამოკიდებული მხოლოდ პლაზმაფერეზზე.

HUS-ისა და TTP-ს დიაგნოსტიკა და მართვა

- რიტუქსიმაბი - მონოკლონური ანტისხეული CD20-ის წინააღმდეგ, რომლებიც წარმოადგენილია B უჯრედებზე.
- მნიშვნელოვანია შექმნილი TTP-ის მენეჯმენტისას.
- აღსანიშნავია, რომ პლაზმაფერეზი გამოდევნის ორგანიზმიდან ამ მედიკამენტს, ამიტომ რიტუქსიმაბი, როგორც წესი, ინიშნება პროცედურის დასრულებისთანავე.



HUS-ისა და TTP-ს დიაგნოსტიკა და მართვა

- კორტიკოსტეროიდები - ასევე გამოიყენება შეძენილი TTP-ის მენეჯმენტისას.
- საჭიროების შემთხვევაში ერითროციტული და თრომბოციტული მასების ტრანსფუზია.
- თირკმლის მძიმე დაზიანების შემთხვევაში შესაძლოა საჭირო გახდეს დიალიზი ან თირკმლის ტრანსპლანტაცია.

დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება - მიმოხილვა

- დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება ხასიათდება მცირე კალიბრის სისხლძარღვებში თრომბოზარმოქმნის სისტემური აქტივაციითა და მოგვიანებით ჰემორაგიებით, ანუ წარმოადგენს **თრომბოჰემორაგიულ** ანომალიას.
- დსშ გამოწვეულია ჰემოსტაზის როგორც პირველი, ისე მეორე ფაზის გააქტიურებით
- შესაბამისად წარმოიქმნება ფიბრინული თრომბები, რომლებიც ბევრად უფრო მდგრადია, ვიდრე HUS-ისა და TTP-ის დროს წამოქმნილი თრომბოციტული საცობები.
- ბევრად მძლავრია მოხმარების კოაგულოპათიაც, ვინაირად ხდება არა მხოლოდ თრომბოციტების, არამედ კოაგულაციის ფაქტორების გახარჯვა.



დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედეგება - მიმოხილვა

- ფიბრინული თრომბები ახშობს მცირე კალიბრის სისხლძარღვებს მთელი სხეულის მასშტაბით, იწვევს ვრცელ იშემიურ დაზიანებას.
- ამას მოჰყვება შედეგების ფაქტორებისა და თრომბოციტების გახარჯვით გამოწვეული ჰიპოკოაგულაცია, რაც გამოხატება სისხლდენით.
- სისხლდენა ხშირია ცხვირიდან, გასტროინტესტინული ტრაქტიდან, ვენეპუნქციის საიტებიდან. სისხლდენა ხშირად იწვევს ან ამძიმებს ანემიას.
- აღსანიშნავია, რომ კლინიკური გამოვლინება ხშირად იწყება უკვე ჰემორაგიული და არა თრომბული ფაზიდან.

ჰემორაგიული გამონაყარი



პათოგენეზი

კოაგულაციის სისტემის გარეგანი და შინაგანი გზების აქტივაცია

გარეგანი გზის აქტივაცია გამოწვეულია დაზიანებული ქსოვილებიდან ქსოვილოვანი თრომბოპლასტინის გამოყოფით. მაგალითად:

- მასიური ტრავმა
- ჰიპოვოლემიური ან კარდიოგენული შოკი
- ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებები (მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემია, ადენოკარცინომები)
- სამეანო გართულებები (ამნიონური სითხით ემბოლიზაცია, პლაცენტის აშრევა, ორსულობის ტოქსემია)
- მწვავე პანკრეატიტი
- ჩხრიალა გველის შხამი
- მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი

პათოგენეზი

შინაგანი გზის გააქტიურება ხდება XII (ჰაგემანის) ფაქტორის გააქტიურებით გაშიშვლებული სუბენდოთელური კოლაგენის მიერ. მაგალითად:

- გრამ-ნეგატიური ბაქტერიებით გამოწვეული სეპტიცემია (მენინგოკოკცემია) ენდოტოქსინების გამოთავისუფლებით (დსშ-ის ყველაზე ხშირი მიზეზი, შემთხვევათა 50%-ზე მეტი)
- იმუნური კომპლექსების დაგროვება (ლუპუსი)
- მძიმე ტემპერატურული რყევები (სითბური შოკი, მესამე ხარისხის დამწვრობა)

პათოგენეზი

მიუხედავად იმისა, ხდება შინაგანი თუ გარეგანი გზების გააქტიურება, შედეგად წამოიქმნება ფიბრინული თრომბები, რომლებიც:

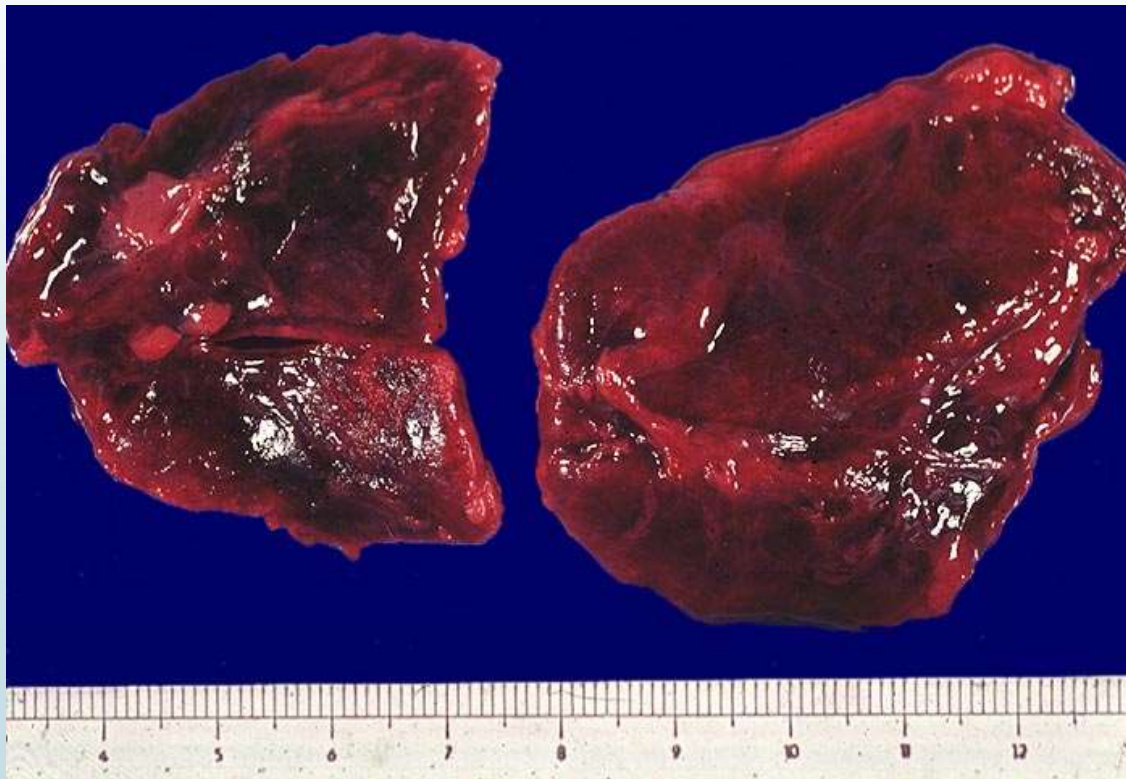
- ახშობენ სისხლის მიმოქცევას, იწვევენ იშემიასა და ნეკროზს (მაგ. უოთერჰაუს-ფრიდრიხსენის სინდრომი - თირკმელზედა ჯირკვლების ჰემორაგიული ინფარქტი მენინგოკოკემიისას)
- მოიხმარენ შედედების ფაქტორებს, რითაც შემდგომში იწვევენ სისხლდენას.
- ბოჭავენ თრომბოციტებს, შედეგად ვითარდება თრომბოციტოპენია, რაც ამძიმებს სისხლდენას.
- აზიანებენ მოცირკულირე ერითროციტებს, იწვევენ მიკროანგიოპათიურ ჰემოლიზურ ანემიას შისტოციტებით.

უოთერჰაუს-ფრიდრიხსენის სინდრომი



უოთერჰაუს-ფრიდრიხსენის სინდრომი

- ▶ ჰემორაგიები თირკმელზედა ჯირკვლებში





პათოგენეზი

- ფიბრინოლიზური სისტემის გააქტიურება - გამოწვეულია XII ფაქტორის მიერ პლაზმინოგენის აქტივაციით.
- შედეგად გროვდება ფიბრინის დეგრადაციის პროდუქტები (ფდპ), რაც ბოჭავს თრომბოციტების აგრეგაციას და კიდევ უფრო ამძიმებს სისხლდენას.



ლაბორატორია:

- ▶ PT-ისა და PTT-ის გახანგრძლივება
- ▶ შრატის ფიბრინოგენის შემცირება
- ▶ თრომბოციტოპენია
- ▶ გახანგრძლივებული სისხლდენის დრო
- ▶ ფდპ-ის მომატებული დონე
- ▶ გაზრდილი დ-დიმერი (ნორმალური დ-დიმერი გამორიცხავს დსშ-ს)
- ▶ ნორმოციტული ანემია შისტოციტებით (ანემიის მიზეზია როგორც მკა, ასევე სისხლდენა)



მკურნალობა

- მკურნალობის ყველაზე ეფექტური მეთოდი გამომწვევი მიზეზის აღმოფხვრაა
- სიმპტომური თერაპია მოიცავს:
- ა.გ.პ.-ის გადასხმა გახარჯული შედეგების ფაქტორების საკორექციოდ.
- ერითროციტული მასის გადასხმა ანემიის საკორექციოდ
- თრომბოციტული მასის გადასხმა მძიმე თრომბოციტოპენიისას
- კრიოპრეციპიტატი ფიბრინოგენის რაოდენობის შესავსებად

გამოყენებული ლიტერატურა

- ▶ *Williams Hematology*
- ▶ *Goljan Rapid Review Pathology 5th Edition*
- ▶ NIH – National Library of Medicine
- ▶ <https://www.kidney.org/atoz/content/hemolytic#:~:text=HUS%20is%20generally%20treated%20with,by%20IV%20or%20tube%20feeding>
- ▶ <https://www.nhlbi.nih.gov/health/thrombotic-thrombocytopenic-purpura#:~:text=is%20it%20diagnosed%3F-.Diagnosis,the%20ADAMTS13%20enzyme%20causes%20TTP.>



გმადლობთ ყურადღებისთვის!