

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Московской области
"Московский областной
научно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского"

MOSCOW REGIONAL RESEARCH
AND CLINICAL INSTITUTE (MONIKI)



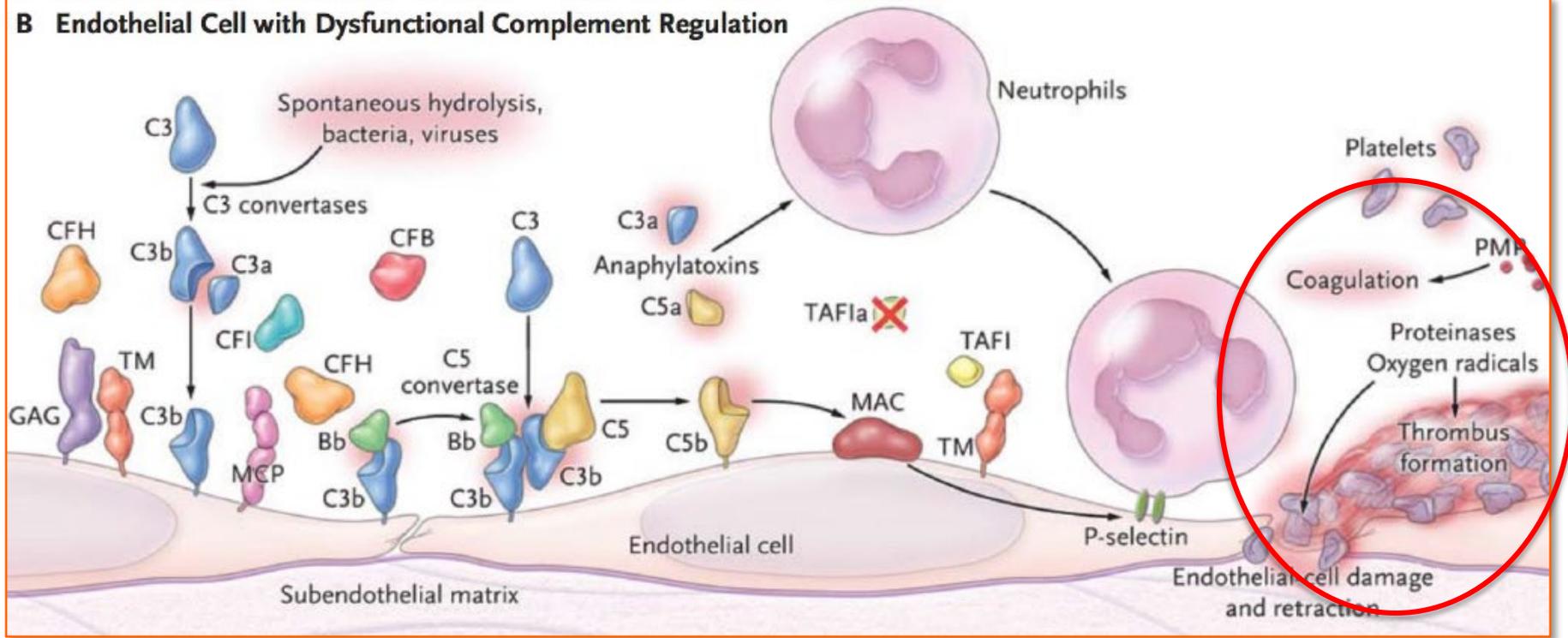
**Тромботическая микроангиопатия в практике
интенсивной терапии.
Уроки последних лет.**

Профессор, д.м.н. Е. М. Шифман



Общий путь в системе воспаления и коагуляции!!

B Endothelial Cell with Dysfunctional Complement Regulation

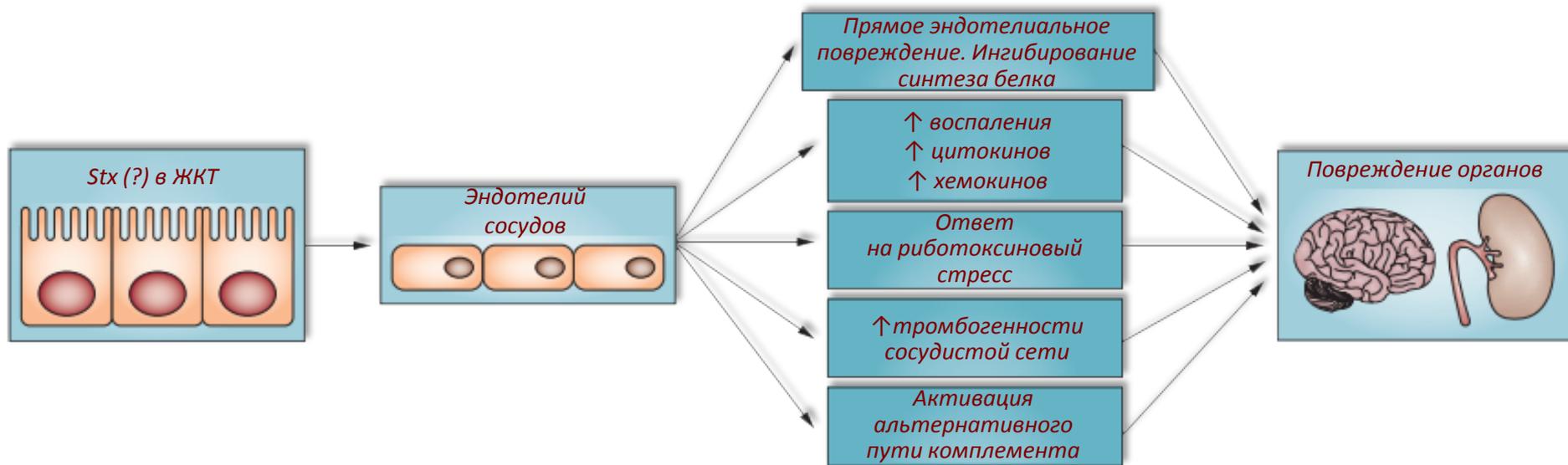


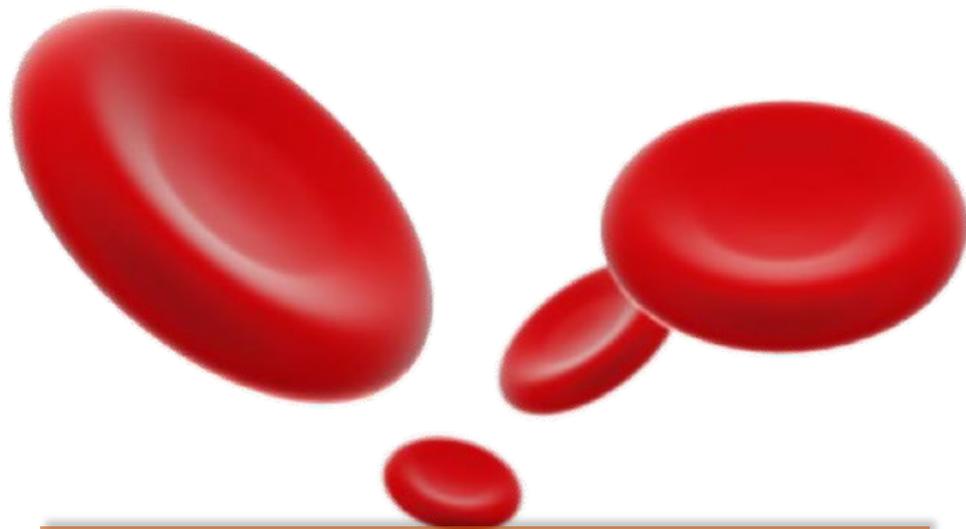
Дифференциальный диагноз – STEC (шига-токсинпродуцирующая *Escherichia coli*) – ГУС

Типичный ГУС
вследствие инфекций:

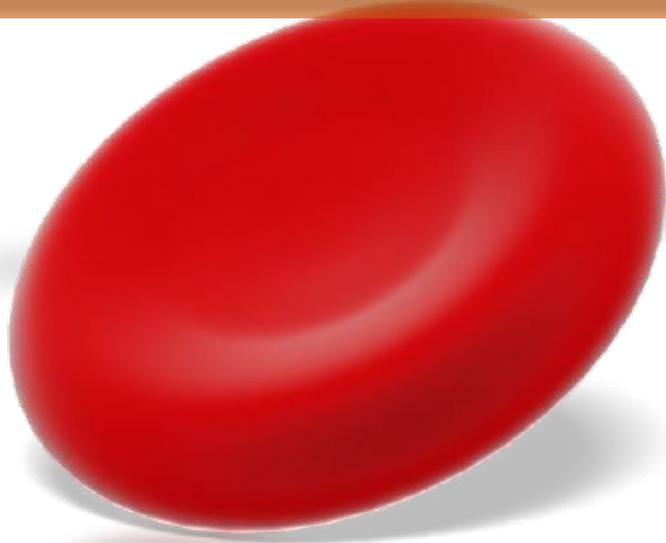
Бактерии, продуцирующие веротоксин (шига-подобные):

- *E.coli* (серотип O157-H7): STEC-ГУС
- Шигелла дизентерии
- Кампилобактер
- Пневмококк





Что нам делать в ОРИТ



Беременность как комплемент-активирующее состояние (КАС), способствует развитию аГУС¹⁻⁵

В системе мать-плод система комплемента должна тщательно регулироваться для предотвращения повреждения и контроля инфекций²

Дефициты комплемента предрасполагают к возникновению инфекций у плода². Неконтролируемая активация комплемента может привести к состояниям, угрожающим жизни как матери, так и плода^{2,3}



Виды ТМА в акушерской практике

Распространенность
1: 25 000 беременностей¹

Беременность является
триггером для манифестации
ряда редких и
жизнеугрожающих
заболеваний^{2,3}

Сходство клинических
проявлений при различных
видах ТМА затрудняет
дифференциальную
диагностику и
своевременное начало
специфической терапии^{2,4}



HELLP - hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, ГУС/аГУС – гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС; СКВ –системная красная волчанка,

1. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 91: 662–668, 1998. 2.Fakhouri F et al. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. Published Online February 24, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4). 3 Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 859–67. 4. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:644–8.

HELLP-синдром

- **Hemolysis** - свободный гемоглобин в сыворотке и моче.
- **Elevated Liver enzymes** - повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
- **Low Platelets** – Тромбоцитопения

ELLP и LP – парциальные формы

Pritchard J.A., Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med. **1954**;280:89-98.

Goodlin R.C., Cotton DB, Hasslein HC. Severe edema-proteinuria hypertension gestosis. AmJ Obstet Gynecol **1978**;132:595-598.

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. AmJ Obstet Gynecol. **1982**;142:159-167.

МКБ 10: М31.1 Тромботическая микроангиопатия

Изменение взглядов на патогенез развития акушерских ТМА

Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISSE Cohort

Jane E. Salmon^{1*}, Cara Heuser², Michael Triebwasser³, M. Kathryn Liszewski³, David Kavanagh⁴, Lubka Roumenina⁵, D. Ware Branch², Tim Goodship⁴, Veronique Fremeaux-Bacchi⁵, John P. Atkinson³

JCI insight

CLINICAL MEDICINE

Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome

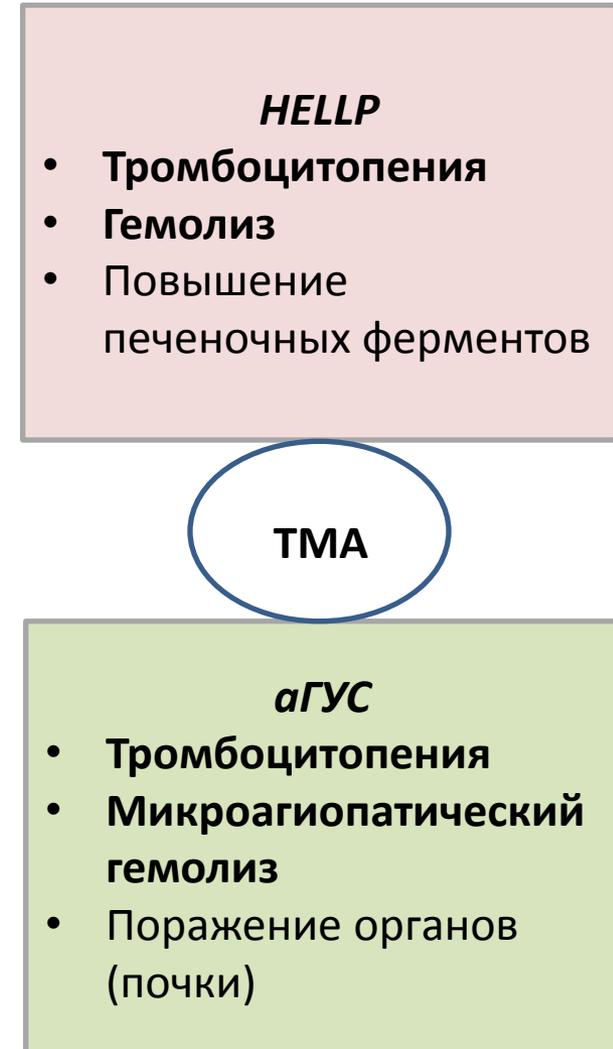
Arthur J. Vaught,¹ Evan M. Braunstein,² Jagar Jasem,² Xuan Yuan,² Igor Makhlin,² Solange Eloundou,¹ Andrea C. Baines,² Samuel A. Merrill,² Shruti Chaturvedi,² Karin Blakemore,¹ C. John Sperati,³ and Robert A. Brodsky²

Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome

Fadi Fakhouri,¹ Mathieu Jablonski,¹ Jacques Lepercq,² Jacques Blouin,³ Alexandra Benachi,⁴ Maryvonne Hourmant,⁵ Yves Pirson,⁶ Antoine Dürrbach,⁷ Jean-Pierre Grünfeld,¹ Bertrand Knebelmann,¹ and Véronique Frémeaux-Bacchi^{3,8}

Система комплемента и HELLP-синдром.

- Активация альтернативного пути системы комплемента играет роль в патогенезе HELLP-синдрома
- У пациенток с HELLP-синдромом обнаруживаются генетические варианты белков-регуляторов системы комплемента
- Теория двойного удара при аГУС может быть применима и к развитию HELLP (генетические варианты+ воздействие внешних факторов)



Результаты анализа

Table 5. Comparison of mHam for all groups

Participant Group	(+) mHam (%)	(-) mHam (%)	Participant Group	(+) mHam (%)	(-) mHam (%)	P value
HELLP Syndrome	8 (62%)	5 (38%)	HPC	2 (11%)	16 (89%)	0.006
HELLP Syndrome	8 (62%)	5 (38%)	HPC+TTP	4 (16%)	21 (84%)	0.009
aHUS	15 (88%)	2 (12%)	HPC+TTP	4 (16%)	21 (84%)	<0.001
HELLP Syndrome	8 (62%)	5 (38%)	aHUS	15 (88%)	2 (12%)	0.19

HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; mHam, modified Ham assay; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; HPC, healthy pregnant control; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Серологическое исследование показало сниженную регуляторную способность системы комплемента у пациенток с HELLP, что совпадало с результатами в группе с аГУС

Table 6. Comparison of germline mutation status for all groups

Participant Group	(+) mutation ^A (%)	(-) mutation (%)	Participant Group	(+) mutation (%)	(-) mutation (%)	P value
HELLP Syndrome	5 (46%)	6 (54%)	HPC	2 (12%)	15 (88%)	0.07
HELLP Syndrome	5 (46%)	6 (54%)	HPC+TTP	2 (8%)	23 (92%)	0.01
aHUS	10 (56%)	8 (44%)	HPC+TTP	2 (8%)	23 (92%)	0.001
HELLP Syndrome	5 (46%)	6 (54%)	aHUS	10 (56%)	8 (44%)	0.12

^AMutation = rare germline variant in a gene of the alternative pathway of complement. HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; HPC, healthy pregnant control; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Патогенные мутации регуляторных белков системы комплемента были обнаружены у значительно большего количества пациенток с HELLP и аГУС по сравнению со здоровой когортой

Клинико-лабораторные признаки ТМА¹

Тромбоцитопения (потребления)

Снижение числа тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ или снижение на 25% от исходного количества

- Часто легкая степень снижения
- У многих пациентов может отсутствовать²

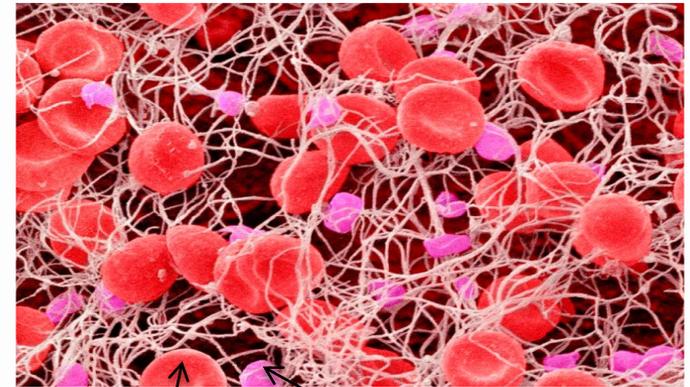
Неиммунный микроангиопатический гемолиз

- \uparrow ЛДГ (лактатдегидрогеназы)
- \downarrow гаптоглобина
- Шизоциты
- Анемия
- Отрицательная прямая проба Кумбса

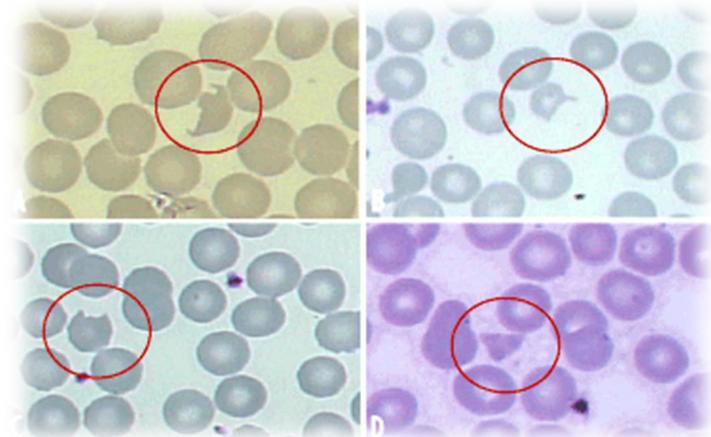
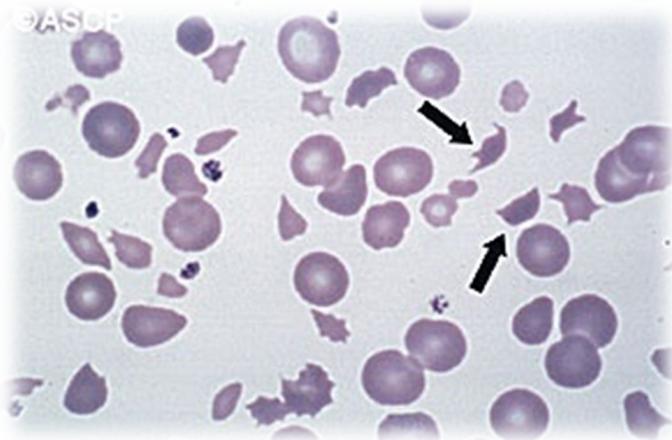
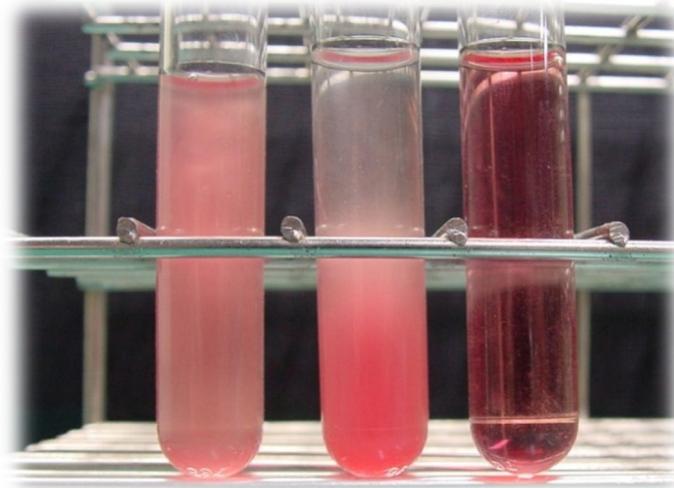
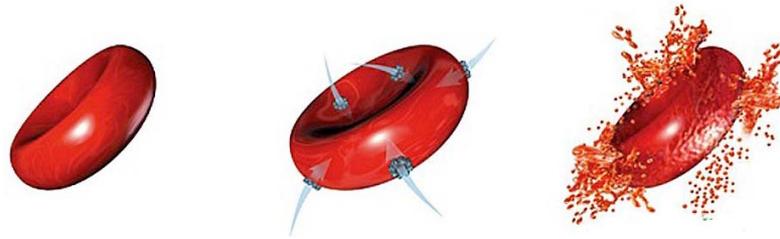
Поражение органов

Почки, ЦНС, ЖКТ, ССС, другие органы...

~ в 20% случаев может не наблюдаться классической триады ТМА



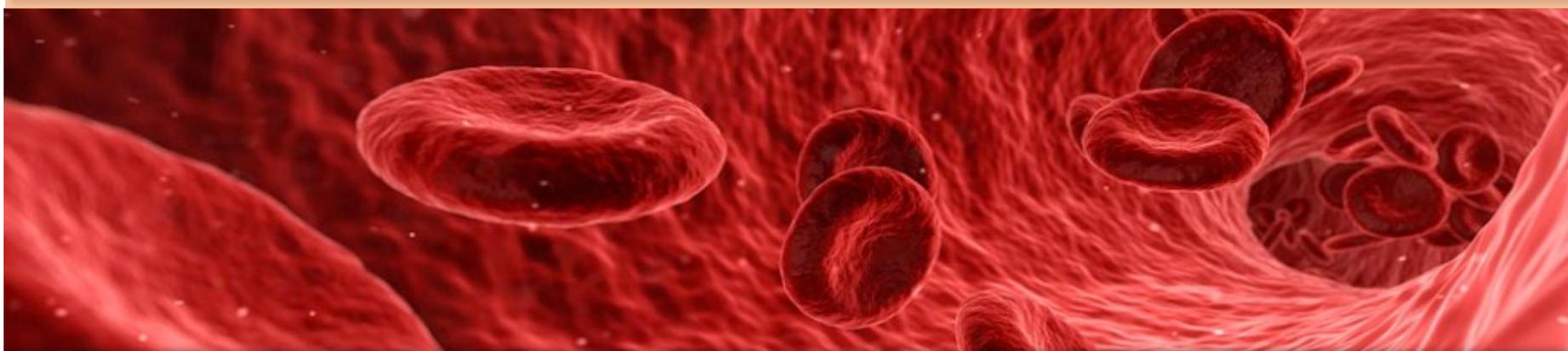
макроскопически виден только у 10%



Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитов) свидетельствует не просто о развитии гемолиза, а именно о развитии микроангиопатического гемолиза.

Это подтверждает принадлежность преэклампсии к группе ТМА.

При иммунном гемолизе шизоцитов нет!



Информационное письмо МЗ РФ «ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В АКУШЕРСТВЕ», утверждено 5 мая 2017 г

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

05 05 17 № 15-Н/1060-04

На № _____ от _____

Руководителям органов
государственной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения
направляет информационно-методическое письмо «Тромботическая
микроангиопатия в акушерстве» для использования в работе.

Приложение: на 10 л. в 1 экз.

Директор департамента



Е.Н. Байбарина

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Информационное письмо подготовлено авторами:

Министерство здравоохранения Российской Федерации (Е.Н. Байбарина,
О.С. Филиппов, Е.В. Гусева).

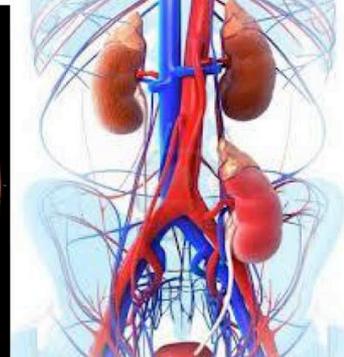
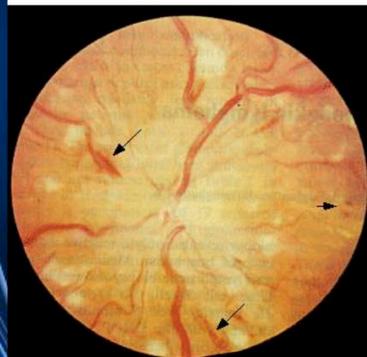
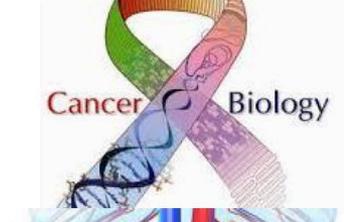
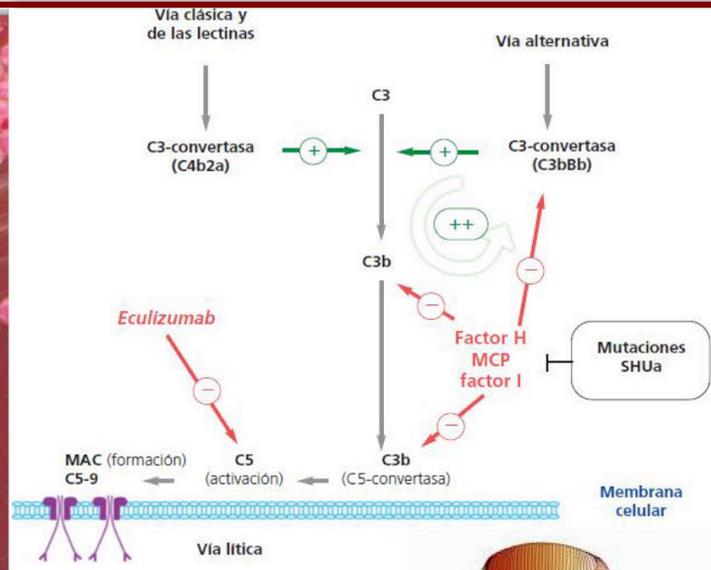
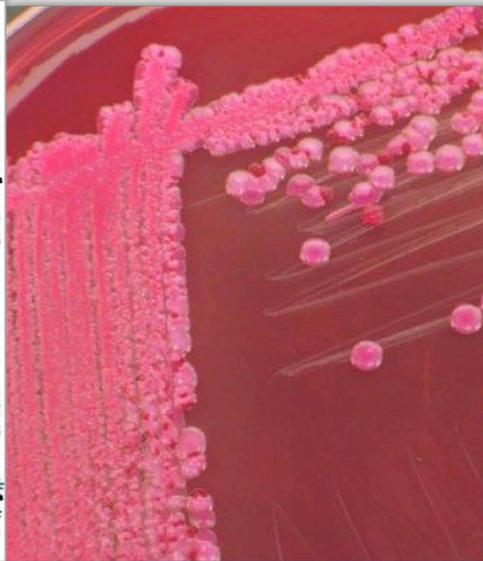
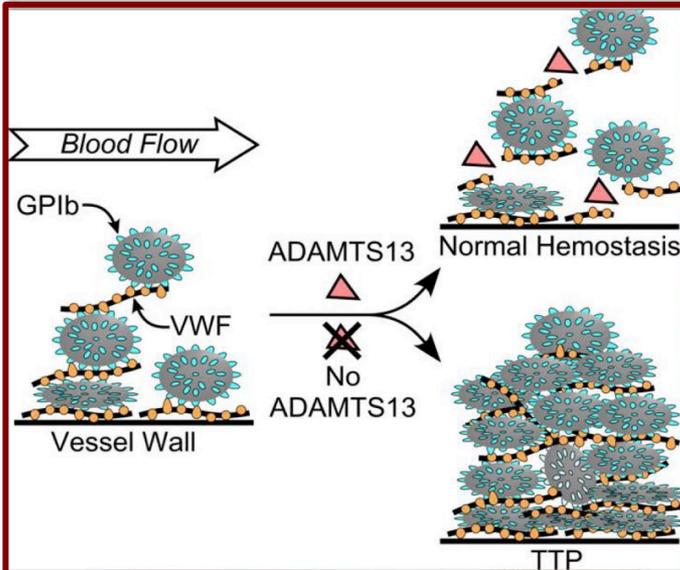
ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Минздрава России (Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян, А.В. Пырегов).

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева).

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ
(Т.Е. Белокриницкая, К.Г Шаповалов)

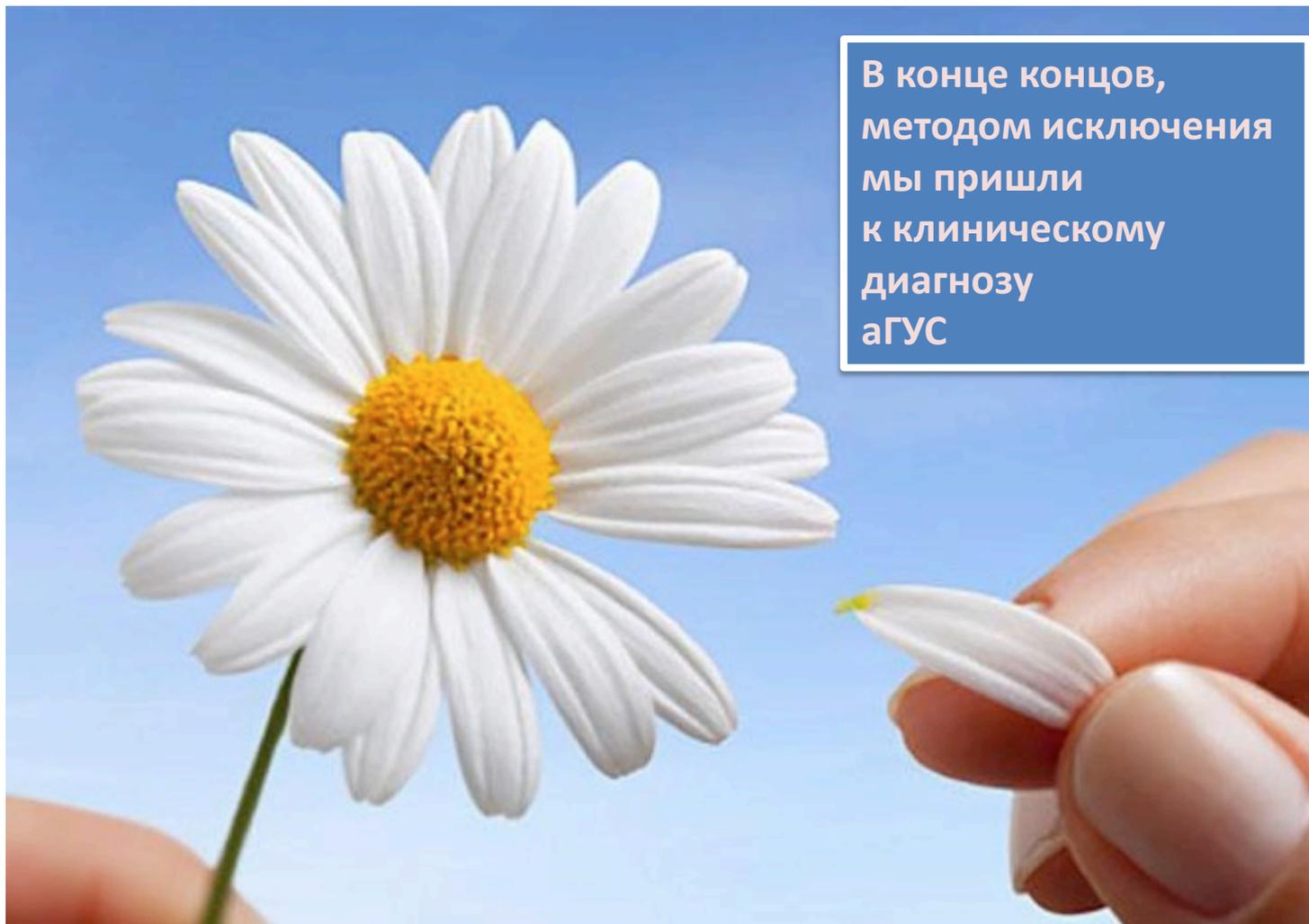
Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (Е.М. Шифман,
Т.Е. Белокриницкая, А.В. Куликов, Д.Н. Проценко, К.Г Шаповалов, Н.В. Артымук)

Широкий дифференциальный диагноз



аГУС – Дифференциальный диагноз

В конце концов,
методом исключения
мы пришли
к клиническому
диагнозу
аГУС



Необходима ли томография почек?

Подтверждение диагноза

Частые поражения
при различных заболеваниях

Дифференциальный диагноз

Нет необходимости для постановки диагноза

Лабораторные
исследования



Диагноз аГУС – методом исключения

Диагноз не требует определения генетической мутации:

- генетическую мутацию не удастся определить у 30–40% пациентов с аГУС
- отсутствие идентифицируемых генетических мутаций не исключает аГУС
- результаты обычно занимают месяцы (пациенты требуют немедленной помощи)

Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype

Marina Noris,* Jessica Caprioli,* Elena Bresin,* Chiara Mossali,* Gaia Pianetti,* Sara Gamba,* Erica Daina,* Chiara Fenili,* Federica Castelletti,* Annalisa Sorosina,* Rossella Piras,* Roberta Donadelli,* Ramona Maranta,* Irene van der Meer,*[†] Edward M. Conway,[‡] Peter F. Zipfel,[§] Timothy H. Goodship,^{||} and Giuseppe Remuzzi*[¶]
**Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Villa Camozzi, Ranica, Bergamo, Italy; †Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands; ‡Centre for Blood Research, Life Sciences Centre, University of British Columbia, Vancouver, Canada; §Leibniz Institute for Natural Products Research and Infection Biology, Jena, Germany; ||Institute of Human Genetics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; and ¶Department of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy*

Background and objectives: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal impairment. Most childhood cases are caused by Shiga toxin-producing bacteria. The other form, atypical HUS (aHUS), accounts for 10% of cases and has a poor prognosis. Genetic complement abnormalities have been found in aHUS.

Design, setting, participants, and measurements: We screened 273 consecutive patients with aHUS for complement abnormalities and studied their role in predicting clinical phenotype and response to treatment. We compared mutation frequencies and localization and clinical outcome in familial (82) and sporadic (191) cases.

Results: In >70% of sporadic and familial cases, gene mutations, disease-associated factor H (CFH) polymorphisms, or anti-CFH autoantibodies were found. Either mutations or CFH polymorphisms were also found in the majority of patients with secondary aHUS, suggesting a genetic predisposition. Familial cases showed a higher prevalence of mutations in C3 and more severe disease than sporadic cases. Patients with CFH or THBD (thrombomodulin) mutations had the earliest onset and highest mortality. Membrane-cofactor protein (MCP) mutations were associated with the best prognosis. Plasma therapy induced remission in 55 to 80% of episodes in patients with CFH, C3, or THBD mutations or autoantibodies, whereas patients with CFH (factor I) mutations were poor responders. aHUS recurred frequently after kidney transplantation except for patients with MCP mutations.

Conclusions: Results underline the need of genetic screening for all susceptibility factors as part of clinical management of aHUS and for identification of patients who could safely benefit from kidney transplant.

Clin J Am Soc Nephrol 5: 1844–1859, 2010. doi: 10.2215/CJN.02210310

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disorder of the microvasculature with hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure (1). Most childhood cases are caused by *E. coli* strains producing Shiga-like toxins (Stx-E, col) (2,3). However, ~10% of cases are not caused by Stx-E, col (4). This atypical form (aHUS) can be sporadic or familial (4,5) and has a poor prognosis, with a 10 to 15%

mortality rate during the acute phase (6) and up to 50% of cases progressing to end-stage renal failure (ESRF).

Extensive research has established an association between aHUS and uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement system (4). More than 120 mutations in CFH, CFI, and MCP, encoding the regulatory proteins complement factor H, factor I and membrane-cofactor protein, respectively, have been reported in patients with aHUS (www.FH-HUS.org). Gain-of-function mutations in key proteins of the alternative pathway, complement factor B (CFB), and C3 have also been reported (7–9). More recently, mutations in THBD encoding thrombomodulin, a membrane-bound glycoprotein with anticoagulant properties that modulates complement activation on cell surfaces, have also been associated with aHUS (10). Finally, anti-CFH autoantibodies have been described in sporadic forms (11). Of note, 90% of patients with anti-CFH auto-

Received March 9, 2010. Accepted May 20, 2010.

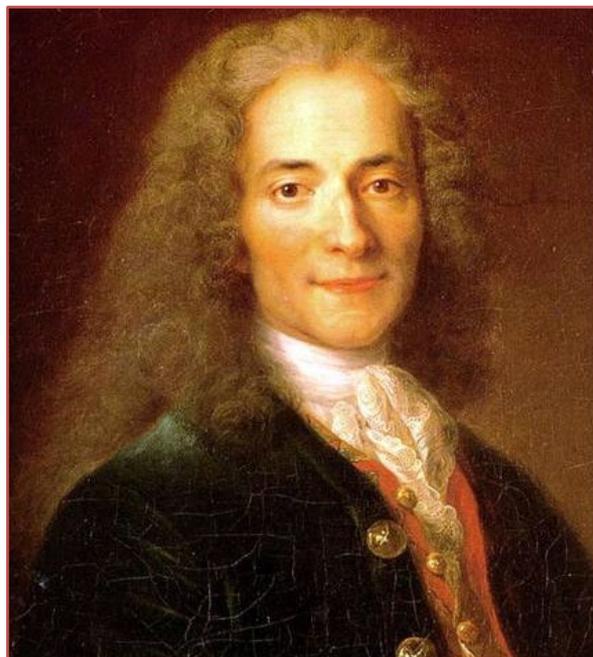
Published online ahead of print. Publication date available at www.cjasn.org.

M.N., J.C., and E.B. contributed equally to this paper.

Correspondence: Dr. Marina Noris, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Via Camozzi, 3-24120 Ranica (BG), Italy. Phone: 39-035-4333362; Fax: 39-035-4333377; E-mail: marina.noris@mario-negri.it

Copyright © 2010 by the American Society of Nephrology

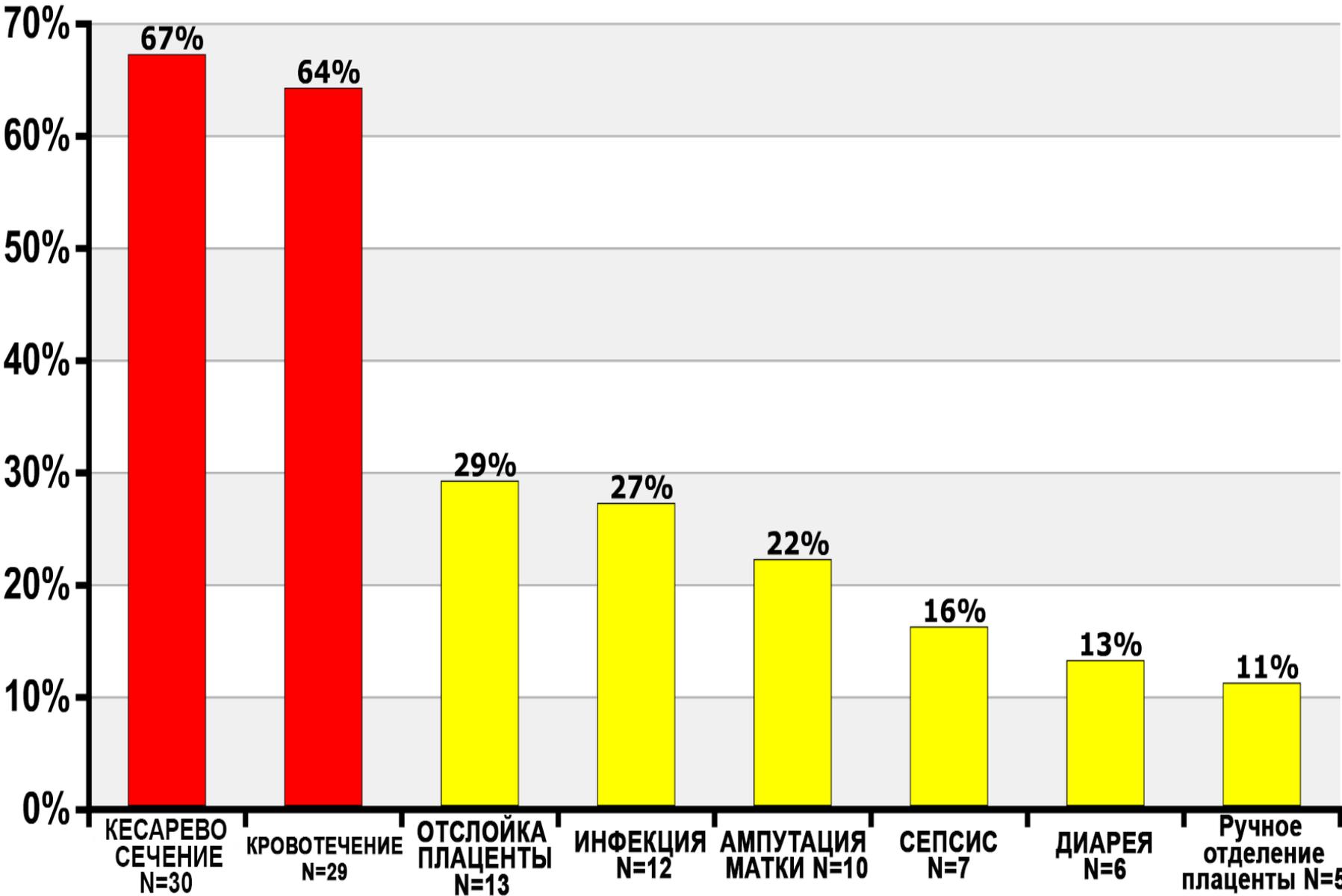
ISSN: 1555-9041/510-1844



**“Врачи дают лекарства, которые они плохо знают,
от болезней, которые они знают и того меньше,
больным, которых они не знают совсем”**

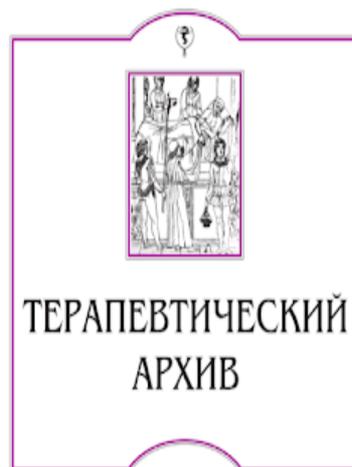
Вольтер (1694–1778)

Частота комплемент-активирующих состояний, предшествующих акушерскому аГУС¹



¹Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Боброва Л.А. - Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ



Новая публикация 2018

Козловская Н.Л. Коротчаева Ю.В. Шифман Е.М. Боброва Л.А.

Экспертные отчеты по стандарту оказания экстренной помощи взрослым пациентам с атипичным гемолитико-уремическим синдромом



Elie Azoulay, MD, PhD; Paul Knoebl, MD; José Garnacho-Montero, MD, PhD; Katerina Rusinova, MD, PhD; Gennadii Galstian, MD, PhD; Philippe Eggimann, MD, PhD; Fekri Abroug, MD, PhD; Dominique Benoit, MD, PhD; Michael von Bergwelt-Baildon, MD, PhD; Julia Wendon, MD; and Marie Scully, MD



Экспертные отчеты по стандарту оказания экстренной помощи взрослым пациентам с атипичным гемолитико-уремическим синдромом



Elie Azoulay, MD, PhD; Paul Knoebl, MD; José Garnacho-Montero, MD, PhD; Katerina Rusinova, MD, PhD; Gennadii Galstian, MD, PhD; Philippe Eggimann, MD, PhD; Fekri Abroug, MD, PhD; Dominique Benoit, MD, PhD; Michael von Bergwelt-Baildon, MD, PhD; J. ... MD; and Marie Scully, MD

Disseminated intravascular coagulation and ser...
Disseminated intravascular coagulation and ser...
внутрисосудистое свертывание и исключены

В случае невозможности провести анализ активности ADAMTS13 можно использовать алгоритм Коппо для оценки количества креатинина и тромбоцитов в сыворотке крови

Шкала PLASMIC для прогнозирования тромботической микроангиопатии с сопутствующим тяжелым дефицитом ADAMTS13

	Баллы*
Количество тромбоцитов $<30 \cdot 10^9$ на литр	1
Переменная гемолиза †	1
Отсутствие рака в активной форме	1
Отсутствие трансплантации паренхиматозных органов или стволовых клеток	1
МКН <90 фл ‡	1
СОЭ $<1-5$	1
Креатинин $<2,0$ мг/дл	1

МКН = международный коэффициент нормализации, СОЭ = средний объем эритроцитов. *Балл 0-4 означает низкий риск тяжелого дефицита ADAMTS13; балл 5 означает средний риск; балл 6 или 7 означает высокий риск. † Количество ретикулоцитов $> 2,5\%$ или необнаруживаемый уровень гаптоглобина, или непрямой билирубин $> 2,0$ мг/дл. ‡ $9,0 \times 10^{-14}$ л

Алгоритм, позволяющий быстро отличить ДВС-синдром от ТТП и ГУС в ОРИТ

Тромбоцитопения с числом тромбоцитов <150 000/мм³ или их снижение на >25% от исходного значения

МАГА, отрицательный результат пробы Кумбса, повышенный уровень ЛДГ, дисфункция органов

Да

Нет

Профиль коагуляции (например, ПВ, АЧТВ, D-димеры)

Рассмотрение других причин тромбоцитопении

Норма

Отклонение от нормы

Активность ADAMTS13

ДВС

TMA

Лечить причину (сепсис)

<5-10%

>5-10%

ТТП

Посев кала на STEC/ПЦР

Положительно

Отрицательно

STEC-HUS

аГУС / аГУС + нарушение системы комплемента

Поддерживающее лечение

Лечение причины +/- экулизумаб

Другие причины тромбоцитопении

- Лабораторные артефакты
- Медикаментозная иммунная тромбоцитопения
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- Пост-трансфузная пурпура
- Печеночная недостаточность (острая и хроническая)
- Рак
- Трансплантация
- Сердечно-сосудистая хирургия/сердечно-легочный шунт
- Аутоиммунное заболевание
- Васкулит
- Химиотерапия
- Лучевая терапия
- Серповидноклеточная анемия или тяжелое недоедание

Факторы для диагностики

Тяжесть тромбоцитопении

- ТТП и септический ДВС-синдром → тяжелая степень
- ДВС и ГУС → умеренная степень

Профиль артериального давления

- ГУС → гипертония
- ДВС → норма или гипотония

Тяжесть гемолиза

- ТТП и ГУС → тяжелая форма гемолитической анемии + шизоциты в мазке крови
- ДВС → легкая форма гемолитической анемии + шизоциты в мазке крови

Акушерский аГУС и ОПН. Опыт и уроки последних лет.



Распопин Ю.С., Шифман Е.М и соавт. Многоликая тромботическая микроангиопатия – «ожерелье смерти» осложнений беременности и родов

- *«Каждая пятая пациентка с аГУС – акушерская, при этом развитие аГУС в большинстве случаев пришлось на послеродовой период (79% случаев) и сопровождалось повреждением почек: в 81% случаев пациенты нуждались в диализе в острой фазе болезни и в 62% случаев у пациенток развивалась терминальная почечная недостаточность менее чем за месяц после перенесенного эпизода аГУС...»*



Мочалова М.Н., Шифман Е.М и соавт. Клинический случай тромботической микроангиопатии в акушерской практике

- *«Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. ТМА является одной из основных причин острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза. «Акушерская» ОПН, в свою очередь, является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности (20% и 39% соответственно)»*



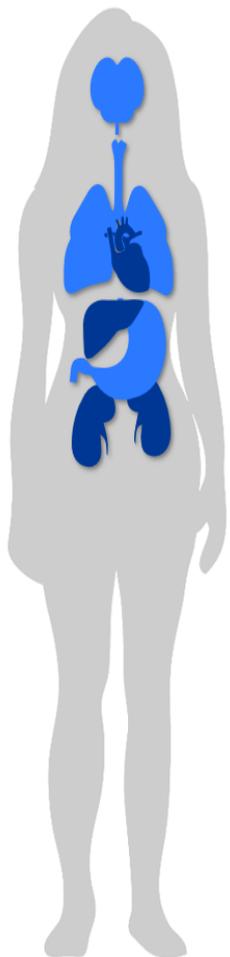
Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., и соавт. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных

- *«Отличительной особенностью аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, является высокая частота ПОН вследствие быстрой генерализации микроангиопатического процесса, обусловленная мощным суммационным эффектом следующих одно за другим осложнений, играющих роль КАС»*
- *«Результаты нашего исследования показали, что при раннем (не позднее 2 нед) начале терапии экулизумабом шансы благоприятного исхода для матери увеличиваются в 5,33 раза, а шанс восстановить функцию почек – почти в 50 раз»*

Поражение органов и систем у пациенток с акушерским ГУС (n=45)

93%

Полиорганная недостаточность n=42



22%
n=10



29%
n=13



58%
n=26

Поражение
органов



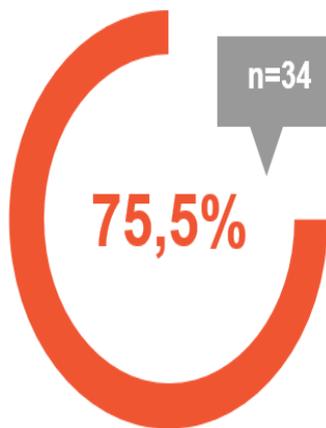
82%
n=37



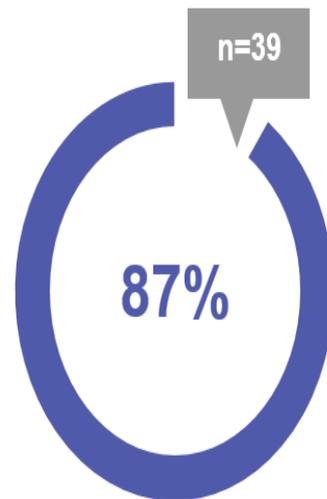
75.5%
n=34



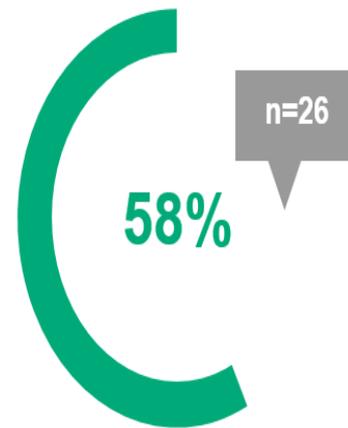
100%
n=45



АГ

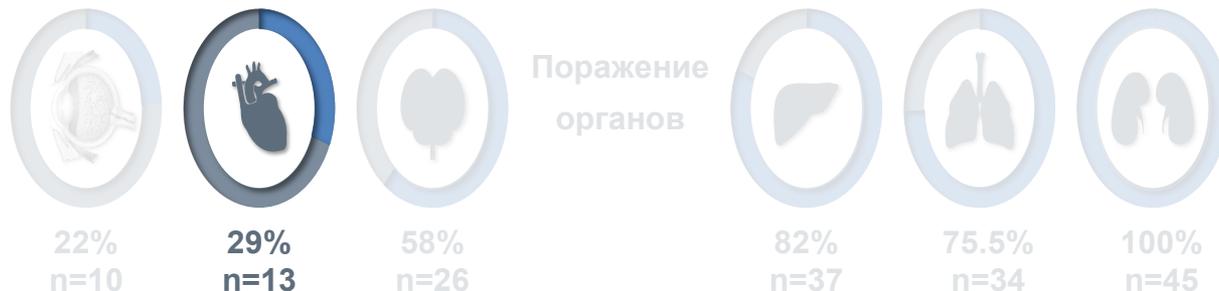


Потребность в диализе



ИВЛ

Поражение сердца у пациенток с акушерским ГУС (n=13)



Поражение сердца в большинстве случаев проявлялось признаками острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей, снижением фракции выброса (минимальное значение – 22%)

У одной пациентки развился острый инфаркт миокарда, верифицированный данными ЭКГ и повышением уровня тропонина.

У 50% пациенток отмечена тяжелая АГ с цифрами САД превышающими 150 мм.рт.ст., а ДАД – 100 мм рт.ст.¹

07.05.18 ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дилатация ЛП (умеренная). Остальные камеры сердца Желудочки не расширены. ИКДО ЛЖ=72 мл/м². Стенки ЛЖ утолщены, расчетные показатели массы миокарда повышены (концентрическая ГЛЖ?).

Глобальная сократимость ЛЖ диффузная гипокинезия. **ФВ Симпсон 42 %**

Нормальная диастолическая функция и давление наполнения ЛЖ. Нормальное давление наполнения ЛЖ. ОТС=0,44. КДО 121 мл, КСО 70 мл, УО 51 мл

Сократимость ПЖ по данным TDI (TAVS=10,0 см/с) сохранена. TAPSE=2,4 см.

Корень, восходящий отдел и дуга (31 мм) аорты не расширены, стенки ее не изменены.

Легочный ствол не расширен.

Расхождение листков перикарда за правыми камерами: под ПП (из позиции A4Ch)

до 24 мм, за ПЖ - до 9 мм. Коллабирования правых камер сердца нет.

NTproBNP – 23 000 пг/мл (0.00 - 125.00)

Тропонин-I – 0,041 нг/мл (0.0000 - 0.0160)

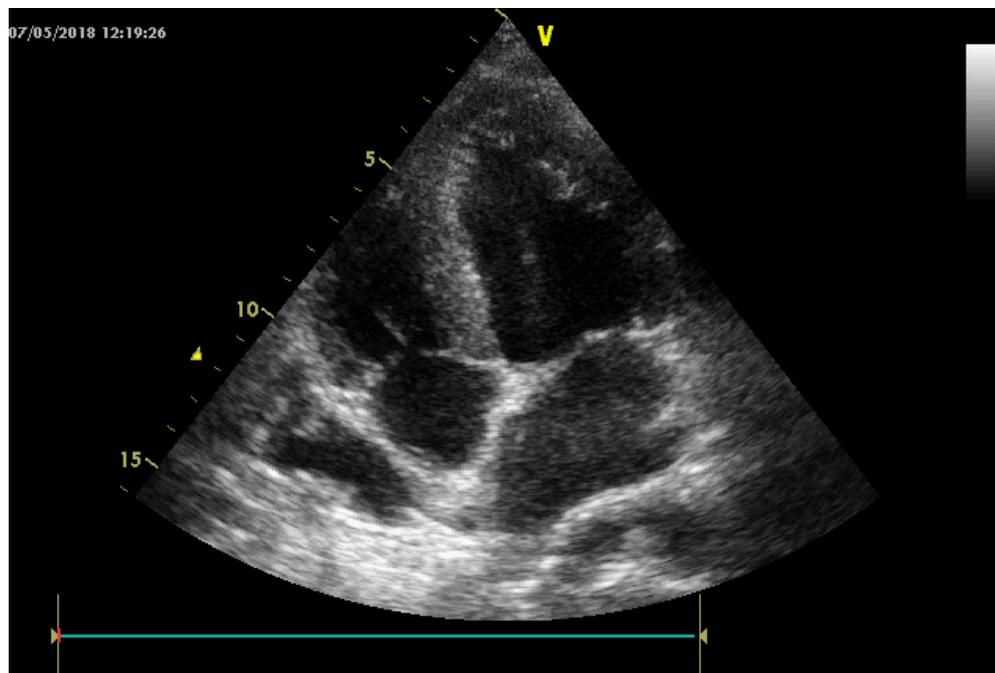
КФК МВ – 9,5 Ед/л (0-24)

РСТ – 0,28 нг/мл (0.000 - 0.500)

СРБ – 4 мг/л

Лейкоциты – 9,7 тыс (4.0 - 9.0)

ЛДГ – **480 Ед/л** (125 – 220)



11.05.18 ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВТОРНОЕ

Левый желудочек:

МЖП 11-13 мм, ЗС 11 мм, ММ 250 г, ИММ 153 г/кв. м

КДР 56 мм, КСР 50 мм, КДО 118 мл, КСО 91 мл, УО 27 мл

ФВ Симпсон 23 %, ФВ Тейхольц 23 %, ФУ 11 %, кинетика диффузная гипокинезия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Легкая дилатация ЛП, остальные камеры сердца не расширены. Стенки ЛЖ утолщены (миокард имеет серебристый блеск), масса миокарда повышена (ИММ 153 г/м², ОТС 0,39-эксцентрическая ГЛЖ).

Выраженная диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ и ПЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ ПЖ снижена (**ФВ Simpson BP 23%**, SVDoppler - 24 мл, TAPSE 1,4 см, TASV 8 см/с).

Легочный ствол расширен до 26 мм. Клапаны значимо не изменены. Перикард не изменен. Допплер КГ: Митральная регургитация 2 ст., трикуспидальная регургитация 1 ст., аортальная регургитация 1 ст., пульмональная регургитация 1 ст. **Расчетное СДЛА повышено - 37-42 мм рт.ст. - ЛГ 1 ст.** Кровоток на АоК замедлен - малый выброс.

Признаки диастолической дисфункции ЛЖ по псевдонормальному типу.

Отмечается **резкое ухудшение систолической функции ЛЖ и ПЖ в динамике**, появление феномена спонтанного контрастирования, **потеря нормальной эхоструктуры миокарда ЛЖ.**

Жалобы на слабость, одышку при ходьбе, головокружение. АД 100/60

NTproBNP – 11 282 пг/мл

Тропонин-I – 0,0327 нг/мл (0 - 0.0160)

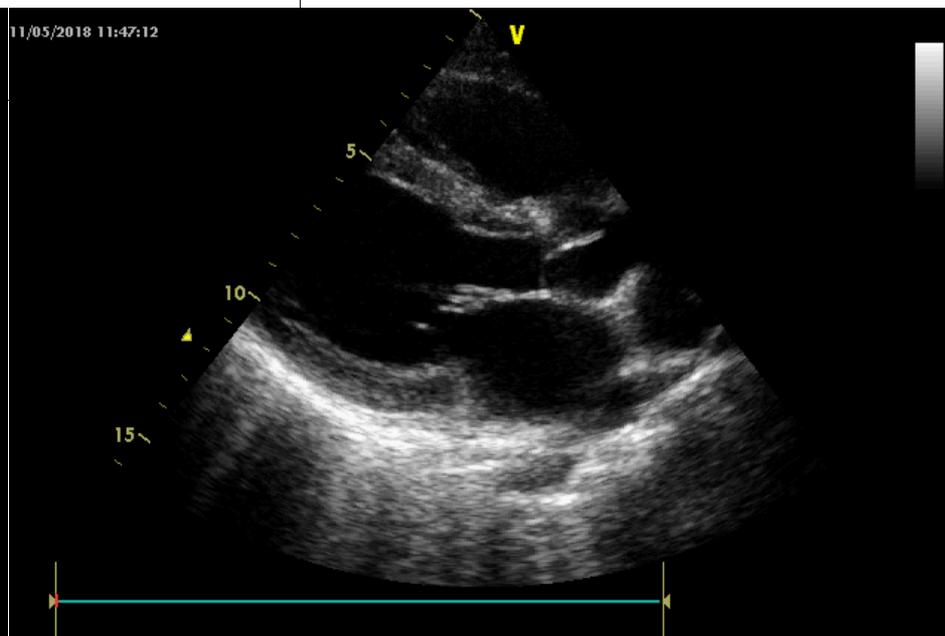
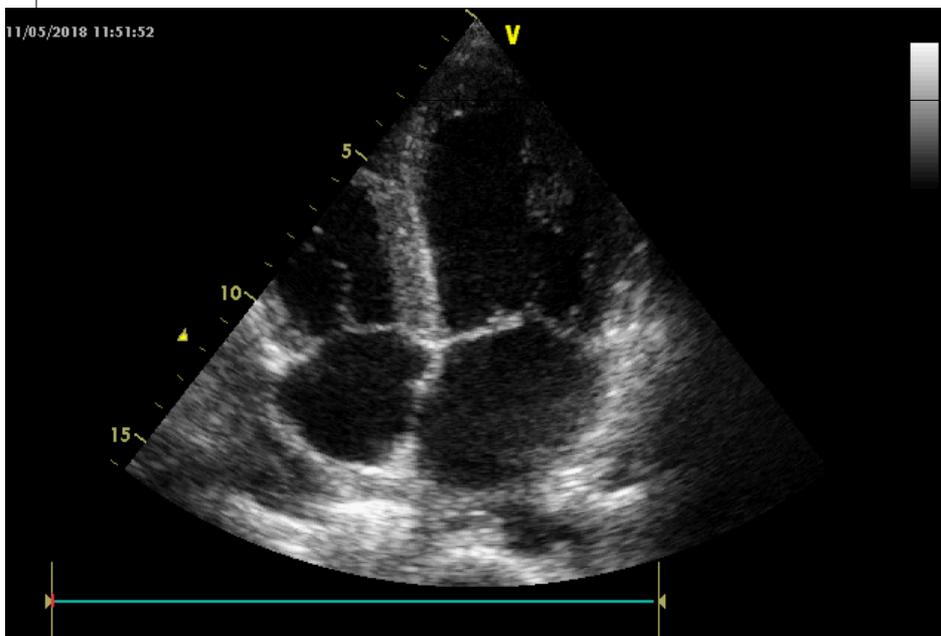
КФК МВ – 4,8 Ед/л (0-24)

РСТ – 0,12 нг/мл (0.000 - 0.500)

СРБ – 15 мг/л

Лейкоциты – 6,3 тыс (4.0 - 9.0)

ЛДГ – 277 Ед/л (125 – 220)



23.05.18

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВТОРНОЕ РЕЗУЛЬТАТ

Левый желудочек :

КДР 52 мм, КДО 127 мл, КСО 81 мл, УО 46 мл

ФВ Симпсон 35 %, кинетика нарушена

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Глобальная *сократимость ЛЖ диффузно снижена*. Сократимость *ПЖ на уровне нижней границы нормы*. TAVS=10,0 см/с TAPSE=1,5 см. SV(LVOT Doppl)~43 мл.

Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени.

Расчетное СДЛА не повышено.

По сравнению с предыдущими исследованиями - **некоторое улучшение сократимости обоих желудочков.**

Улучшение общего самочувствия

АД 110-120/70 мм рт ст ЧСС 100 в мин

NTproBNP – 4 061 пг/мл (0.00 - 125.00)

Тропонин-I – 0,0123 нг/мл (0 - 0.0160)

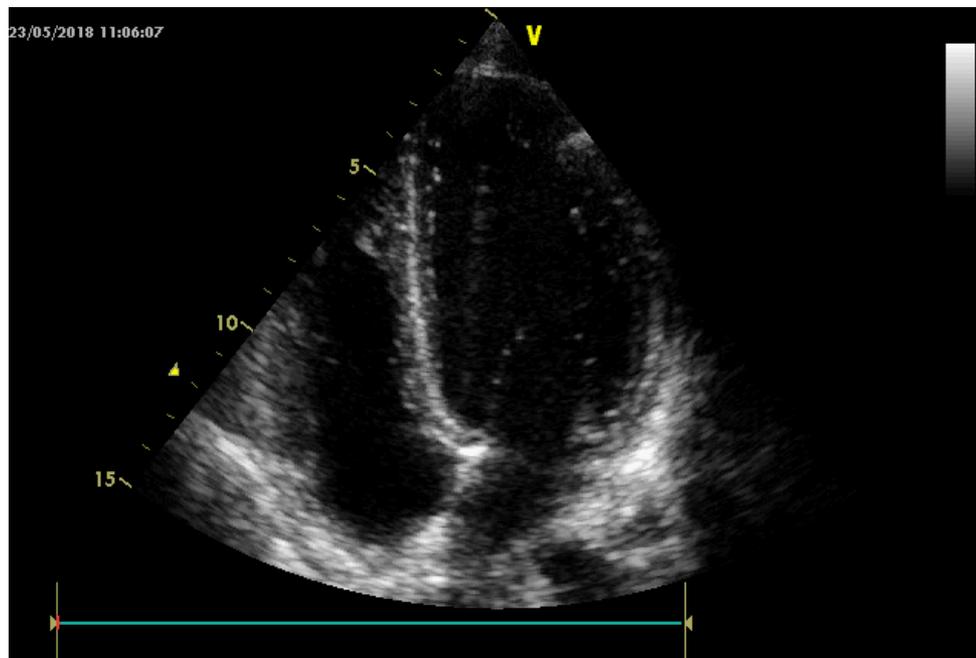
РСТ – 0,120 нг/мл (0.000 - 0.500)

СРБ – 3 мг/л

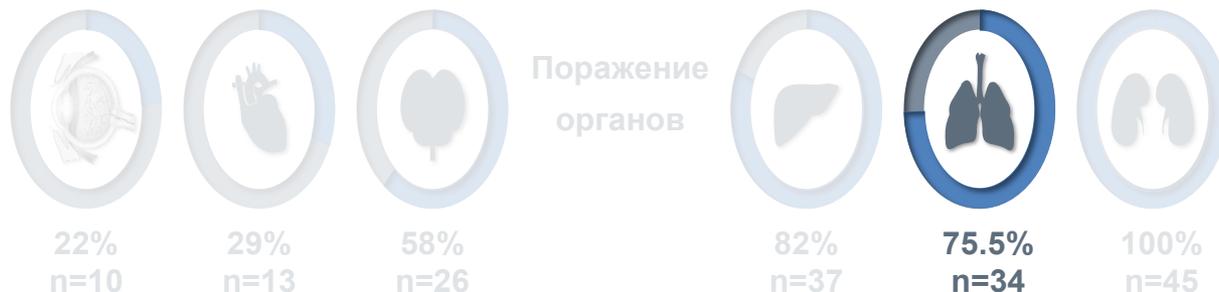
Лейкоциты – 5,4 тыс (4.0 - 9.0)

ЛДГ – 162 Ед/л (125 – 220)

Температура тела 36,7гр С



Поражение легких у пациенток с акушерским ГУС (n=34)



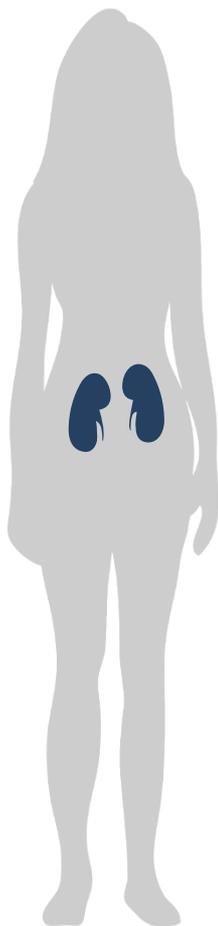
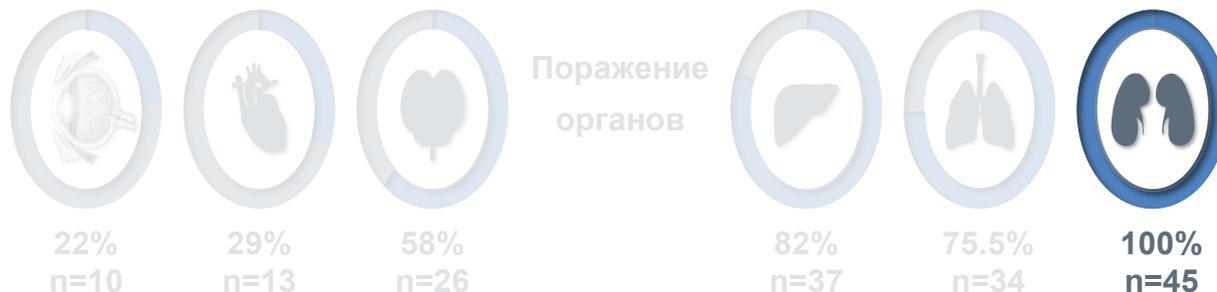
Отек легких, массивная двусторонняя инфильтрация легочной ткани, прогрессирующая дыхательная недостаточность с потребностью в вентиляционной поддержке¹

Акушерский аГУС связан с неблагоприятными исходами в отношении функции почек

Характеристики	аГУС во время беременности (n=20)	Послеродовый аГУС (n=63)	Комментарий
Потребность в диализе	10 (56%)	45 (76%)	
Плазмообмен	10 (59%)	44 (83%)	
Исходы			
ХБП	4 (22%)	11 (19%)	В течение 3 мес. после первой манифестации
ТХПН	8 (44%)	32 (55%)	25 пациенток достигли ТХПН в течение 3 мес. после первой манифестации
Рецидив аГУС	4 (20%)	14 (30%)	
Трансплантация почки	24 из 87 (27%)		10 из 24 (42%) потеряли трансплантат по причине рецидива аГУС

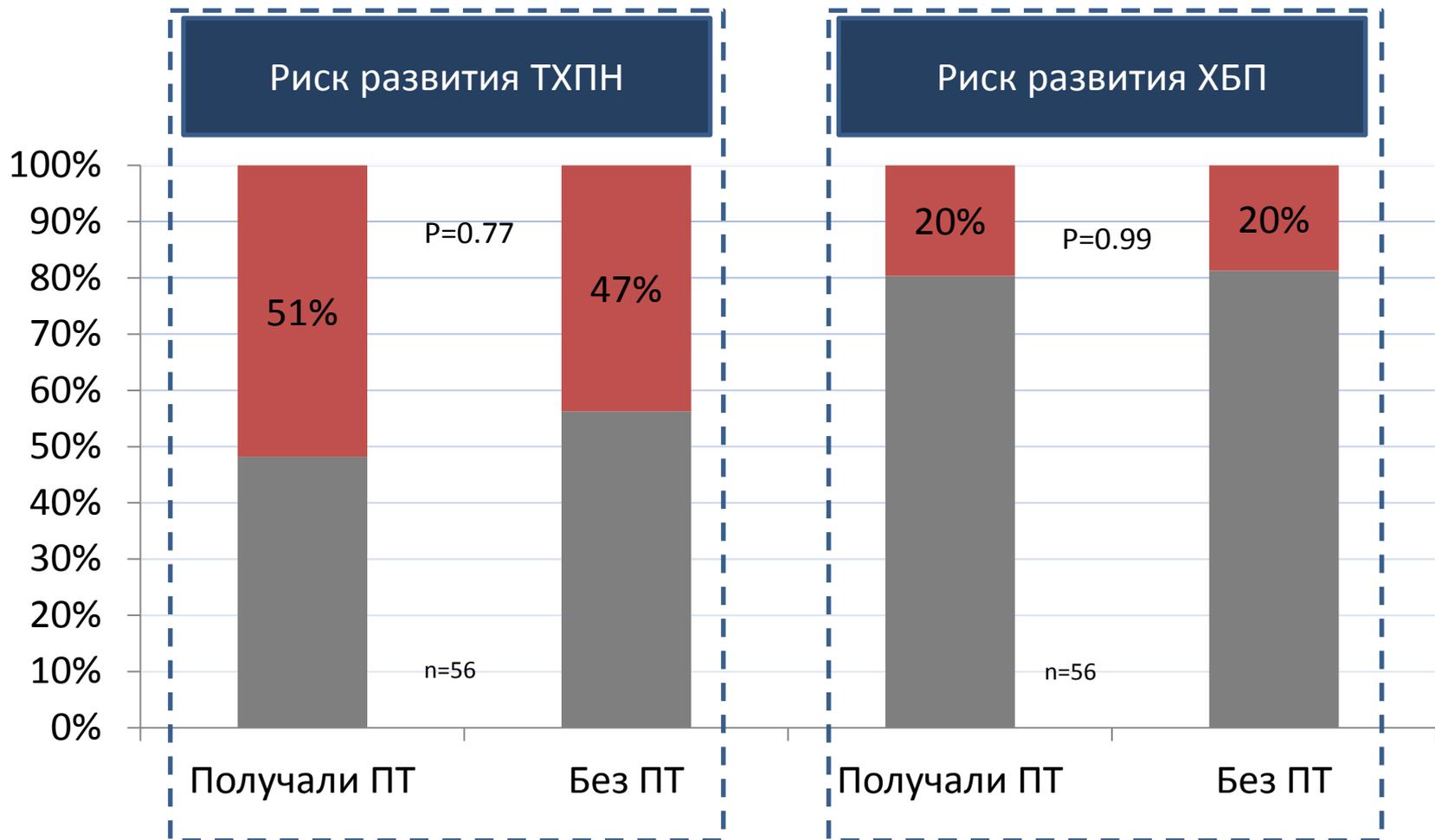


Поражение почек у пациенток с акушерским ГУС (n=45)

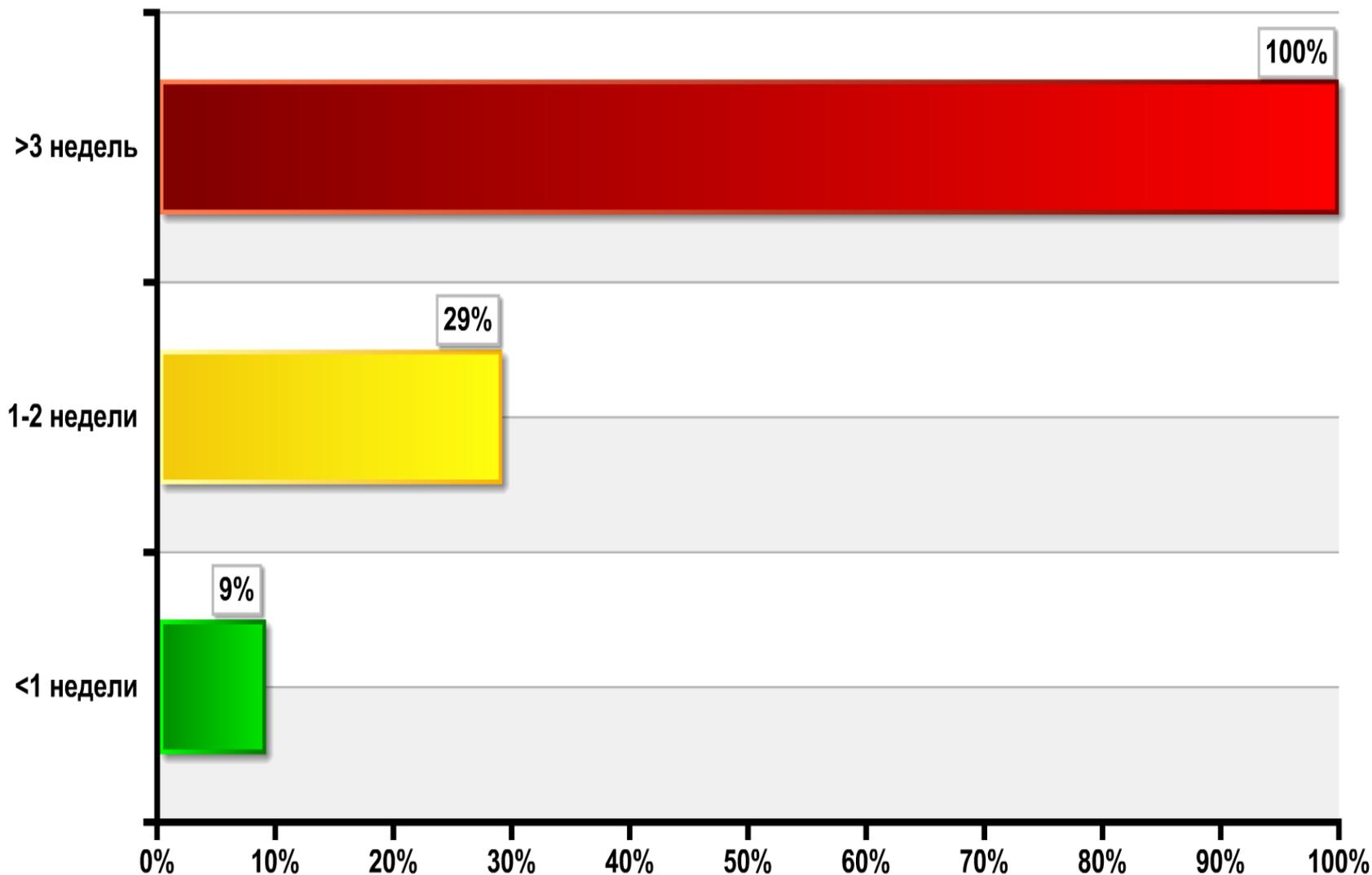


ОПП с быстро нарастающим повышением уровня креатинина сыворотки ($521,5 \pm 388,0$ мкмоль/л), олигурия или анурия. У 87% родильниц потребовалось лечение диализными методами, в том числе у 90% ПВВГДФ, которое было начато в 1е – 5е сутки от дебюта болезни¹

Риск развития ХБП или ТХПН был сопоставим вне зависимости от проведения плазмотерапии (ПТ)



Зависимость неблагоприятного почечного исхода от времени начала терапии экулизумабом (Солирис®) у пациенток с акушерским аГУС¹





Journal of Clinical Apheresis 31:149–338 (2016)

Рекомендации по применению терапевтического афереза в клинической практике – подход на основе доказательной медицины рабочего комитета Американского общества афереза: седьмой специальный выпуск

Joseph Schwartz,¹ Anand Padmanabhan,² Nicole Aqai,³ Rasheed A. Balogun,⁴
Laura Connelly-Smith,⁵ Meghan Delaney,⁶ Nancy M. Dunbar,⁷ Volker Witt,⁸
Yanyun Wu,⁹ and Beth H. Shaz^{1,10,11*}



Определения категорий терапевтического применения афереза



Категория	Описание
I	Аферез принимается в качестве терапии первой линии, либо в качестве первичной монотерапии, либо в сочетании с другими терапевтическими подходами
II	Аферез принимается в качестве терапии второй линии, либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими терапевтическими подходами
III	Оптимальная роль аферезной терапии не установлена. Решение должно приниматься на индивидуальной основе
IV	Опубликованные данные демонстрируют или предполагают неэффективностью или вред афереза. В случае проведения афереза при данных условиях необходимо одобрение экспертного совета организации



Рекомендации по определению класса



Класс	Описание
1A	Сильная рекомендация, доказательства высокого уровня качества
1B	Сильная рекомендация, доказательства среднего уровня качества
1C	Сильная рекомендация, доказательства низкого или очень низкого уровня качества
2A	Слабая рекомендация, доказательства высокого уровня качества
2B	Слабая рекомендация, доказательства среднего уровня качества
2C	Слабая рекомендация, доказательства низкого или очень низкого уровня качества

Сводные данные по рекомендациям в отношении ТМА в 2016 году



Название заболевания	Режим афереза	Показание	Категория	Класс
ТТП	ТОПП		I	1A
Шига-токсин индуцированная ТМА	ТОПП/ИС	Тяжелые неврологические симптомы	III	2C
	ТОПП	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	III	2C
	ТОПП	Отсутствие тяжелых неврологических симптомов	IV	1C
Коагуляционно-индуцированная ТМА	ТОПП	Мутация гена THBD	III	2C
Комплемент-опосредованная ТМА	ТОПП	Мутации генов факторов комплемента	III	2C
	ТОПП	Аутоантитела к фактору H	I	2C
	ТОПП	Мутации гена MCP	III	1C
Лекарственно-индуцированная ТМА	ТОПП	Тиклопидин	I	2B
	ТОПП	Клопидогрель	III	2B
	ТОПП	Ингибиторы кальциневрина	III	2C
	ТОПП	Гемцитабин	IV	2C
	ТОПП	Хинин	IV	2C
ТГСК-индуцированная ТМА	ТОПП		III	2C

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИС - иммуносорбция; ТМА - тромботическая микроангиопатия; ТОПП - терапевтические обменные переливания плазмы крови

Проведение плазмотерапии у пациентов с аГУС в целом не эффективно и связано с риском побочных явлений

- Более 70% пациентов умирают, нуждаются в диализе или страдают от хронического поражения почек в течение 3х лет после постановки диагноза¹
- Не было проведено ни одного контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности плазмотерапии у пациентов с аГУС^{2,8}
- Частые и тяжелые осложнения у взрослых и детей^{3,4}
- Плазмотерапия не воздействует на причину аГУС: неконтролируемую активацию комплемента⁵
 - Во время проведения плазмотерапии сохраняется неконтролируемая активация комплемента и тромбоцитов^{6,7}

Плазмообмен (ПО) обладает ограниченной клинической эффективностью у пациентов без тяжелого дефицита ADAMTS13

- В когорте* пациентов с ТМА без тяжелого дефицита ADAMTS13 пациенты, которым проводили ПО (N = 59), по основным показателям соответствовали пациентам без ПО (N = 59)[†]

Результаты, полученные у сравниваемых пациентов:

- ПО не был связан со значительными улучшениями со стороны:

Первичной конечной точки:

–90-дневная смертность (P = 0,72)

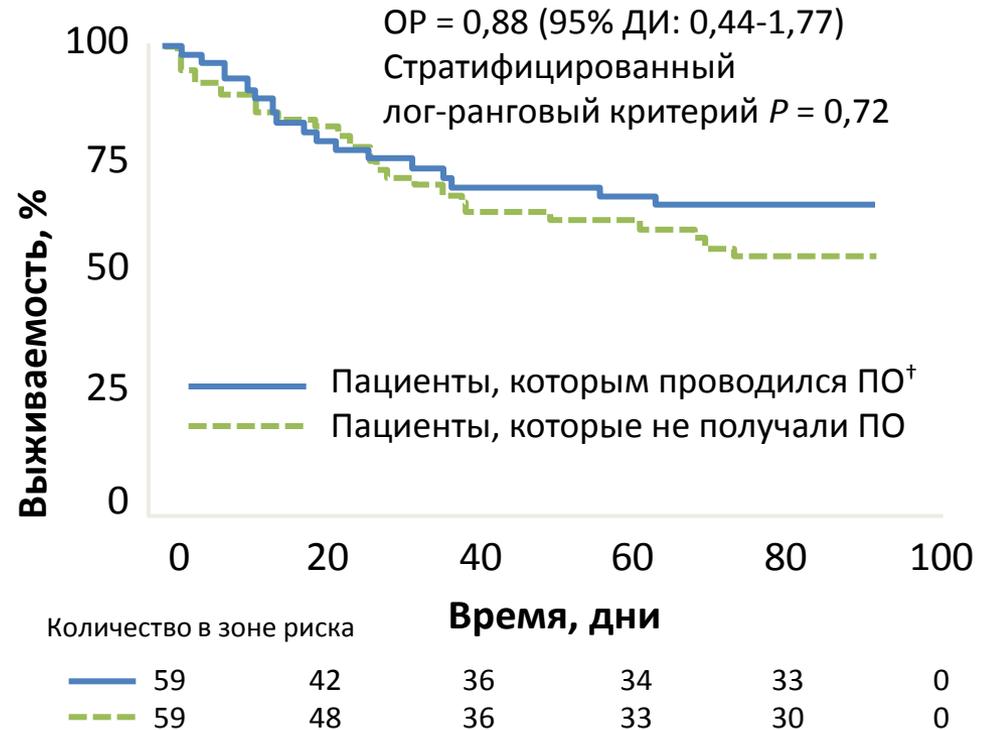
Вторичных конечных точек:

–Внутрибольничная смертность (P = 0,53)

–Восстановление количества тромбоцитов (P = 0,21)

–Количество дней до восстановления количества тромбоцитов (P = 0,99)

–Количество дней госпитализации (P = 0,93)



Примечания: *Взрослые пациенты, включенные в Гарвардский совместный исследовательский регистр ТМА (N=186, из которых 71 пациенту было проведено, по меньшей мере, 1 сессия ОПП); [†]Включая возраст; пол; этническую принадлежность; индекс коморбидности Чарльсона; анамнез трансплантации паренхиматозных органов или костного мозга; наличие неврологических симптомов, сепсиса, шока и/или полиорганной недостаточности; количество тромбоцитов; уровень креатинина; уровень ЛДГ; и международное нормализованное отношение.

ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; ТМА - тромботическая микроангиопатия.
Ссылки: Li A et al. *Transfusion*. 2016;56(8):2069-2077.



bjh

BRITISH JOURNAL
OF HAEMATOLOGY

2018 John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2018, 181, 54–67

British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding

Laura Green,^{1,2,3} Paula Bolton-Maggs,⁴ Craig Beattie,⁵ Rebecca Cardigan,⁶ Yiannis Kallis,⁷ Simon J Stanworth,⁸ Jecko Thachil⁹ and Sharon Zahra¹⁰

¹NHS Blood and Transplant, ²Barts Health NHS Trust, ³Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, ⁴Serious Hazards of Transfusion Office, Manchester Blood Centre, Manchester, ⁵Dept of Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, ⁶NHS Blood and Transplant/Haematology, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, ⁷Department of Hepatology, Barts Health NHS Trust, London, ⁸Oxford University Hospitals NHS Trust/NHS Blood and Transplant, University of Oxford, Oxford, ⁹Haematology Department, Manchester Royal Infirmary, Manchester, and ¹⁰Scottish National Blood Transfusion Service, Edinburgh, UK

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BRITISH SOCIETY FOR HAEMATOLOGY

Случаи острого респираторного дистресс-синдрома, развивающиеся в течение 24 часов после трансфузии не попадают под определение ни TRALI, ни TACO и выделены в группу трансфузионно-обусловленного диспноэ. Имеется определенная доказательная база того, что пациенты с существующими воспалительными процессами более подвержены трансфузионно-обусловленному диспноэ.

(Garraud, 2016)

ПРИКАЗ 25 ноября 2002 г. N 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови»

ПРИКАЗ от 2 апреля 2013 года N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов»

Приказ Минздрава России от 02.04.2013 N 183н "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов"
(Зарегистрировано в Минюсте России 12.08.2013 N 29362)

VIII. Правила проведения трансфузии (переливания) свежзамороженной плазмы

43. Медицинскими показаниями для назначения переливаний свежзамороженной плазмы являются:

а) острый ДВС-синдром, осложняющий течение шоков различного генеза (септического, геморрагического, гемолитического) или вызванный другими причинами (эмболия околоплодными водами, краш-синдром, тяжелая травма с размозжением тканей, обширные хирургические операции, особенно на легких, сосудах, головном мозге, простате), синдром массивных трансфузий;

б) острая массивная кровопотеря (более 30% объема циркулирующей крови) с развитием геморрагического шока и ДВС-синдрома;

45. При кровотечении, связанном с ДВС-синдромом, осуществляется введение не менее 1000 мл свежзамороженной плазмы, одновременно контролируются гемодинамические показатели и центральное венозное давление.

Везде ДВС-синдром!

Приказ Минздрава России от 02.04.2013 N 183н "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов"
(Зарегистрировано в Минюсте России 12.08.2013 N 29362)

VIII. Правила проведения трансфузии (переливания) свежзамороженной плазмы

При острой массивной кровопотере (более 30% объема циркулирующей крови, для взрослых - более 1500 мл), сопровождающейся развитием острого ДВС-синдрома, количество переливаемой свежзамороженной плазмы должно составлять не менее 25-30% всего объема переливаемой крови и (или) ее компонентов, назначаемых для восполнения кровопотери (не менее 800-1000 мл).

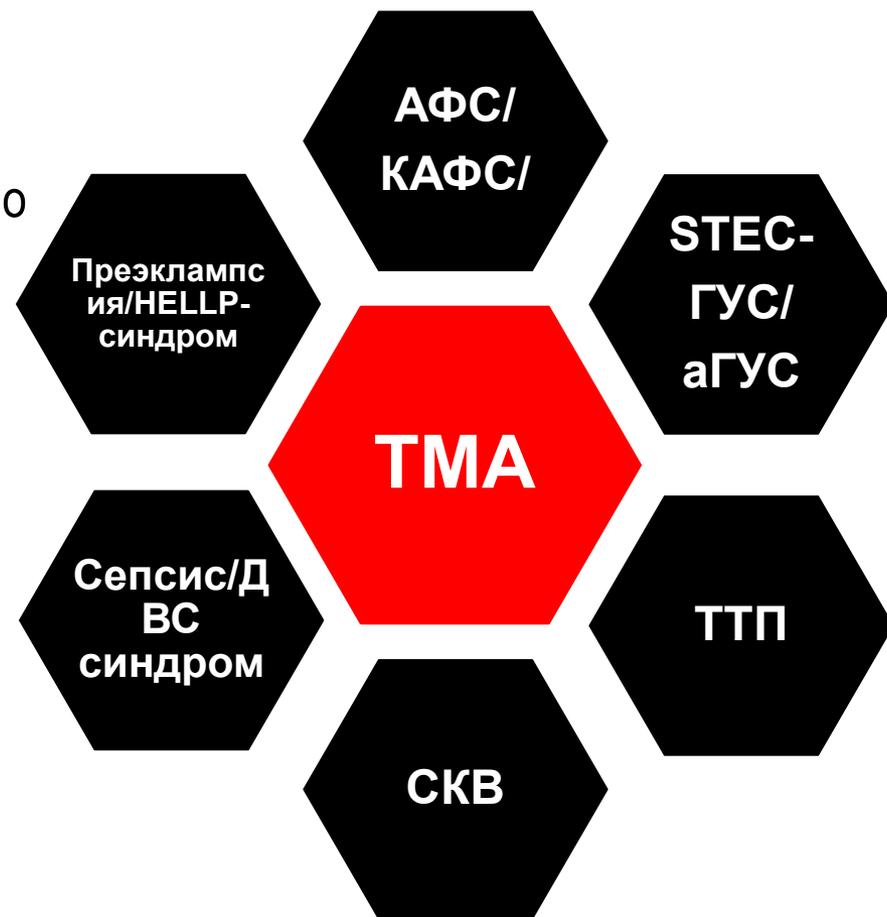
При тяжелых заболеваниях печени, сопровождающихся резким снижением уровня плазменных факторов свертывания и развившейся кровоточивостью или кровотечением во время операции, трансфузия (переливание) свежзамороженной плазмы осуществляется из расчета 15 мл/кг массы тела реципиента с последующим (через 4-8 часов повторным переливанием свежзамороженной плазмы в меньшем объеме (5-10 мл/кг).

Везде ДВС-синдром!

30. Медицинским показанием к трансфузии (переливанию) донорской крови и эритроцитсодержащих компонентов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25-30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений.

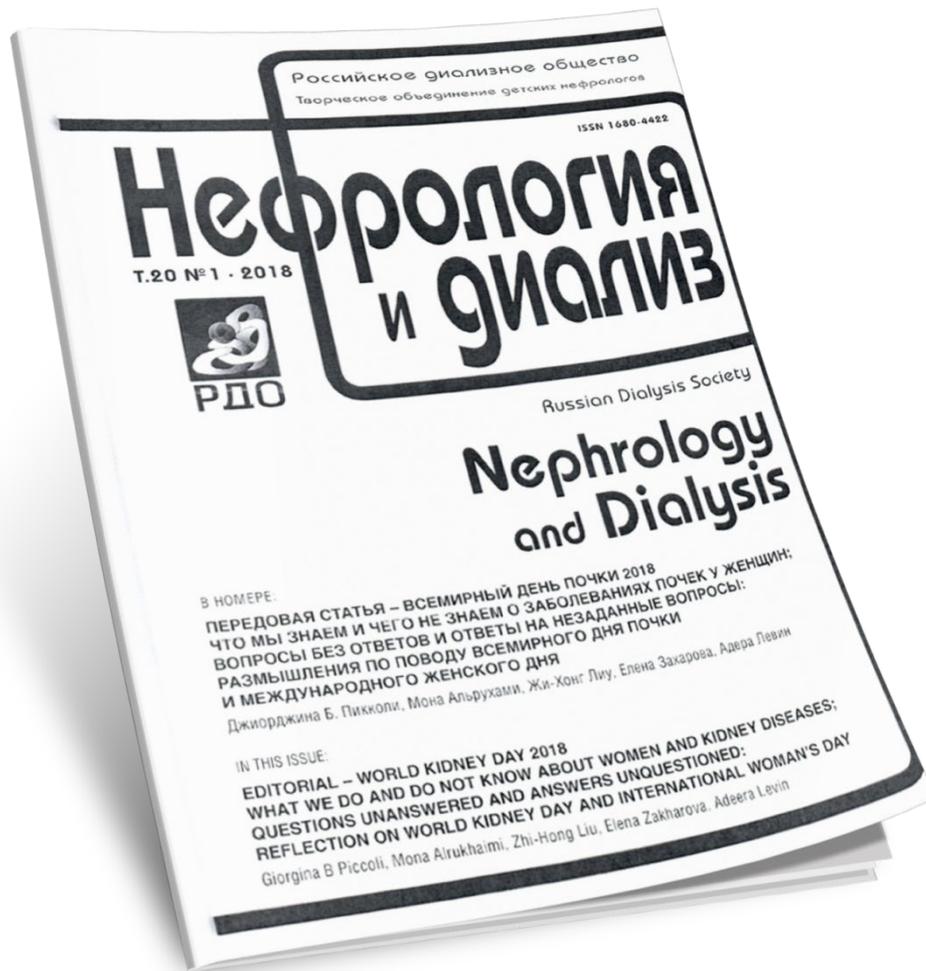
Виды ТМА в акушерской практике¹

«Своевременное начало патогенетической терапии комPLEMENT-блокирующим экулизумабом позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, существенного улучшения функции почек, положительной динамики со стороны других пораженных органов и даже добиться полного выздоровления»¹



HELLP-гемолиз(Hemolysis),повышение активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопения (Low Platelet count), STEC - Shiga-Toxin продуцирующая Escherichia Coli ГУС/аГУС – гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС, СКВ-системная красная волчанка, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

1. Козловская Н.П. и соав. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных – Терапевтический архив 2018.



Наблюдения из практики

DOI: 10.28996/1680-4422-2018-1-85-91

Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения

Ю.В. Коротчаева¹, Н.Л. Козловская¹, Е.М. Шифман², Н.Э. Кужугет³,
С.Ч. Кара-Сал⁴, О.Б. Ооржак⁴, М.С. Бадарчы⁵

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии
МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
Россия, г. Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

³ Отделение нефрологии и гемодиализа Тывинского филиала МЧУ ДПО "Нефросовет",
Россия, Республика Тыва, г. Кызыл, 667010, ул. Московская, д. 28

⁴ ГБУЗ РТ "Перинатальный центр Республики Тыва",
Россия, Республика Тыва, г. Кызыл, 667003, ул. Оюна-Курседи, 159А

⁵ ГБУЗ РТ "Кызыльская ЦКБ", Россия, Республика Тыва, 667901, Кызылский район,
поселок городского типа Каа-Хем, Шахтерская улица, 4

Россия, Республика Тыва, г. Кызыл, 667003, ул. Оюна-Курседи, 159А

Россия, Республика Тыва, 667901, Кызылский район,
поселок городского типа Каа-Хем, Шахтерская улица, 4

Effective treatment due to misconception in the diagnosis

Y.V. Korotchaeva¹, N.L. Kozlovskaya¹, E.M. Shifman², N.E. Kuzhuget³,
S.Ch. Kara-Sal⁴, O.B. Oorzhak⁴, M.S. Badarchy⁵

¹ Department of internal, occupational diseases and pulmonology Sechenov University,
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8-2

² Department of anesthesiology and intensive care, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, 129110, Moscow, Shepkinska str., 61/2-1

³ Department of Nephrology and hemodialysis Tyva filial of Nefrosovet,
667010, Republic of Tyva, Kyzyl, Moskovskaya str. 28

⁴ Perinatal center of the Republic of Tyva, 667003, Republic Tyva, Kyzyl, Oyuna-Kursedi str. 159A

⁵ Central hospital Kyzyl Kozhuunnaya, 667901, Republic Tyva, Kaa-hem, Shahterskaya str., 4

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, катастрофический антифосфолипидный синдром, беременность, экулизумаб

Резюме

Развитие симптомокомплекса тромботической микроангиопатии (ТМА) во время беременности и в послеродовом периоде требует проведение дифференциальной диагностики между классическими акушерскими ТМА (преэклампсия и HELLP-синдром), и ТМА, для которых беременность может стать триггером (атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), акушерский сепсис с ДВС-синдромом и катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) с целью определения тактики лечения. Показанием для назначения компонент-блокирующей терапии препаратом Экулизумаб является установление диагноза аГУС, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути компонента. Однако нарушение регуляции системы компонента, может принимать участие в патогенезе и других форм ТМА, в первую очередь КАФС, в связи с чем применение короткого курса лечения Экулизумабом может привести к быстрому улучшению состояния пациентов с рефрактерными к проводимой терапии ТМА.

Адрес для переписки: Коротчаева Юлия Вячеславовна
e-mail: lumis-j@bk.ru

Corresponding author: Yulia V. Korotchaeva
e-mail: lumis-j@bk.ru

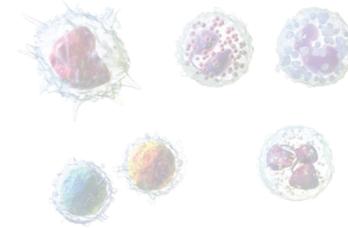
Быстрая постановка диагноза необходима для сохранения жизни и здоровья

«Своевременное начало патогенетической терапии комплемент-блокирующим экулизумабом позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, существенного улучшения функции почек, положительной динамики со стороны других пораженных органов и даже добиться полного выздоровления»¹



HELLP-гемолиз(Hemolysis),повышение активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопения (Low Platelet count), STEC - Shiga-Toxin продуцирующая Escheria Coli ГУС/aГУС – гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, TMA – тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС, СКВ-системная красная волчанка, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

1. Козловская Н.П. и соав. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных – Терапевтический архив 2018.



*Лекарств дорогих мы не употребляем.
Человек простой: если умрёт, то он и так умрёт,
если выздоровеет, то он и так выздоровеет.*

Н. В. Гоголь «Ревизор»

**Последний шанс на то, чтобы задать вопрос
eshifman@mail.ru**

