



РНИМУ им. Н.И. Пирогова
СНК кафедры госпитальной терапии №1



Клинический случай

Научные руководители:

к.м.н., доцент — Соболева, В.Н.;

к.м.н., доцент — Кокорин В.А.

докладывает:

Ординатор Хлебников Владимир Александрович

Пациент 27 лет

1

02.06.2019 слабость, рвота съеденной пищей, головная боль, повышение Т тела до 38.

**Самостоятельно дома принимал
«Парацетамол», «Анальгин».**

2

Сохранялась слабость, рвота съеденной пищей, головная боль, лихорадка до 38.

3

11.06.19 к вышеуказанным жалобам присоединилось головокружение, обратился в приемное отделение ЦРБ г. Балашихи

4

Со слов родственников, рекомендовано МРТ по месту жительства.

5

**12.06.19 самотеком доставлен в ГКБ 15,
госпитализирован в 1 АРО**

При поступлении:

- **Обращает на себя внимание: кожный покров бледный. В области правого тазобедренного сустава массивная гематома. В сознании, ориентирован во времени, месте, ситуации. Контактен.**
- **ОАК 12.09.2019: Гемоглобин 70 г/л; тромбоциты 53×10^9 /л; лейкоциты $26,1 \times 10^9$ /л; эритроциты $2,1 \times 10^{12}$ /л.**
- **БХ 12.09.2019:** мочевина 7,2 ммоль/л; креатинин 130,0 мкмоль/л; билирубин общ 44,5 мкмоль/л; АЛТ 32,3 Ед/л; АСТ 72,5 Ед/л.
- **ОАМ:** белок 0,30 г/л;
- **Коагулограмма:** АЧТВ 25,4 сек, МНО 1,33 сек. ПТИ 75,0%, фибриноген QFA 3,2 г/л.
- **КЩС :** рН 7,43; рСО₂ 46 мм рт ст ; Na⁺ 135 ммоль/л; K⁺ 3,5 ммоль/л; глюкоза 9,6 ммоль; лактат 1,3 ммоль/л; BE 4.6 ммоль/л.

При поступлении:

- **МСКТ ГМ от 12.06.2019:** Патологических изменений головного мозга на момент исследования не выявлено.
- **ЭКГ от 12.06.2019:** Синусовый ритм, нарушение формы QRS(T). Задн. Повреждение миокарда предположительно.
- **Рентгенография ОГК 12.06.19:** Очаговых и инфильтративных изменений не определяется
- **ЭхоКГ от 13.06.19:** ФВ 57%, Данных за инфекционный эндокардит не получено. Умеренная дилатация ЛП, умеренное утолщение стенок ЛЖ.
- **ЭГДС от 13.06.19:** Картина гастропатии, дуоденопатии с множественными подслизистыми гемorragиями (васкулит?)
- **УЗИ ОБП и почек от 13.06.2019:** Признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени и ПЖЖ, почек.

В дальнейшем...

1

терапевт 12.06.19: анемия гиперхромная неясной этиологии тяжелой степени. Аутоиммунная тромбоцитопения? Лимфопролиферативное заболевание?

2

гематолог 14.06.19 – произведена стерильная пункция.
- проба Кумбса отрицательная.

3

- миелограмма 14.06.19: нарушение отшнуровывания тромбоцитов от мегакариоцитов, что говорит о аутоиммунном характере тромбоцитопении.

4

Для дальнейшего лечения 14.06.19 переведен в терапевтическое отделение №23.

В дальнейшем

1

С 15.06.19 у больного появляются речевые нарушения, неустойчивость при ходьбе.

КТ головного мозга 15.06.19: свежих зон ишемии и кровоизлияний не выявлено.

2

Отмечается нарастание явлений энцефалопатии – пытается убежать из отделения.

В связи с нарастающей энцефалопатией, 17.06.19 переведен в 1АРО

3

17.06.19: **ОАК** Нв 83 г\л, тромбоциты 18 (в мазке), выявлены шизоциты.

Б\х ан крови: ОБ 67, креатинин 109, о.билирубин 65, прямой билирубин 23, АСТ 73, СРБ 18, ЛДГ 5000

Для проведения патогенетической терапии 17.06.19 переведен в 6АРО, где больному начата ежедневная плазмотерапия (плазмаобмены), пульс-терапия метипредом

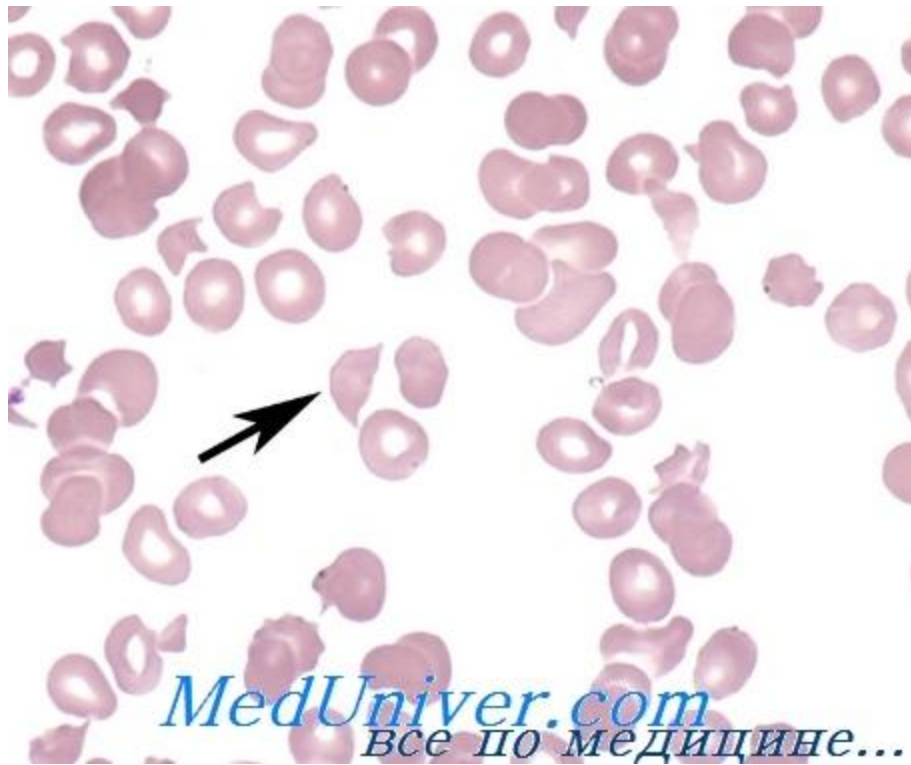
4

В связи с прогрессирующей тромбоцитопенией, нарушением сознания, признаками МАГА (высокий уровень ЛДГ, наличие шизоцитов в ОАК) у больного заподозрена первичная ТМА (ТТП/ГУС).

5

+ отрицательная реакция Кумбса

Микроангиопатическая гемолитическая анемия(МАГА)

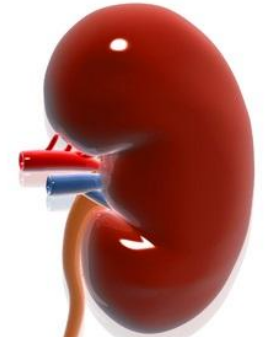
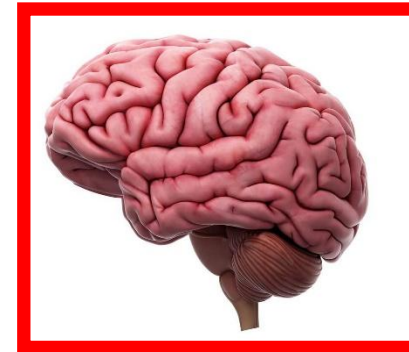
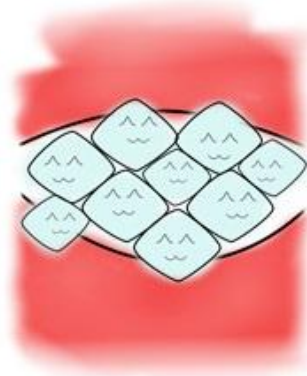
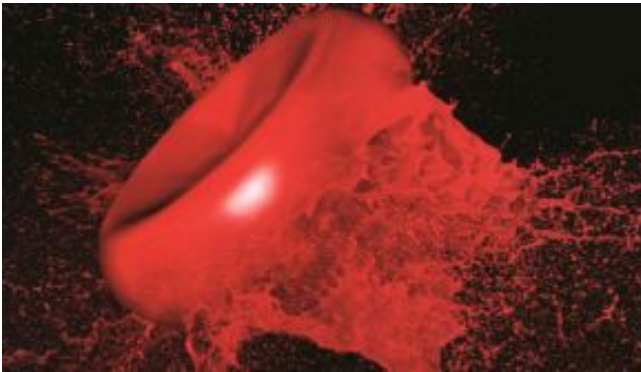


Шистоцитоз

Повышение
ЛДГ

Снижение
гаптоглобин

+ тошнота, рвота, лихорадка



- **Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)**
- **↑ ЛДГ, билирубина, шизоцитоз**

- **Тромбоцитопения**
- **18 тыс./мкл**

- **Ренальное и/или экстраренальное поражение**
- **Креатинин 130 мкмоль/л**

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Прогрессирование с 02.06.2019

Тромботические микроангиопатии (ТМА)

ТМА – сочетание:

- Тромбоцитопения потребления
- Микроангиопатическая ГА
- Лихорадка
- Поражение почек, ЦНС, других органов

Первичные ТМА

Вторичные ТМА

Первичные ТМА

Типичный
ГУС

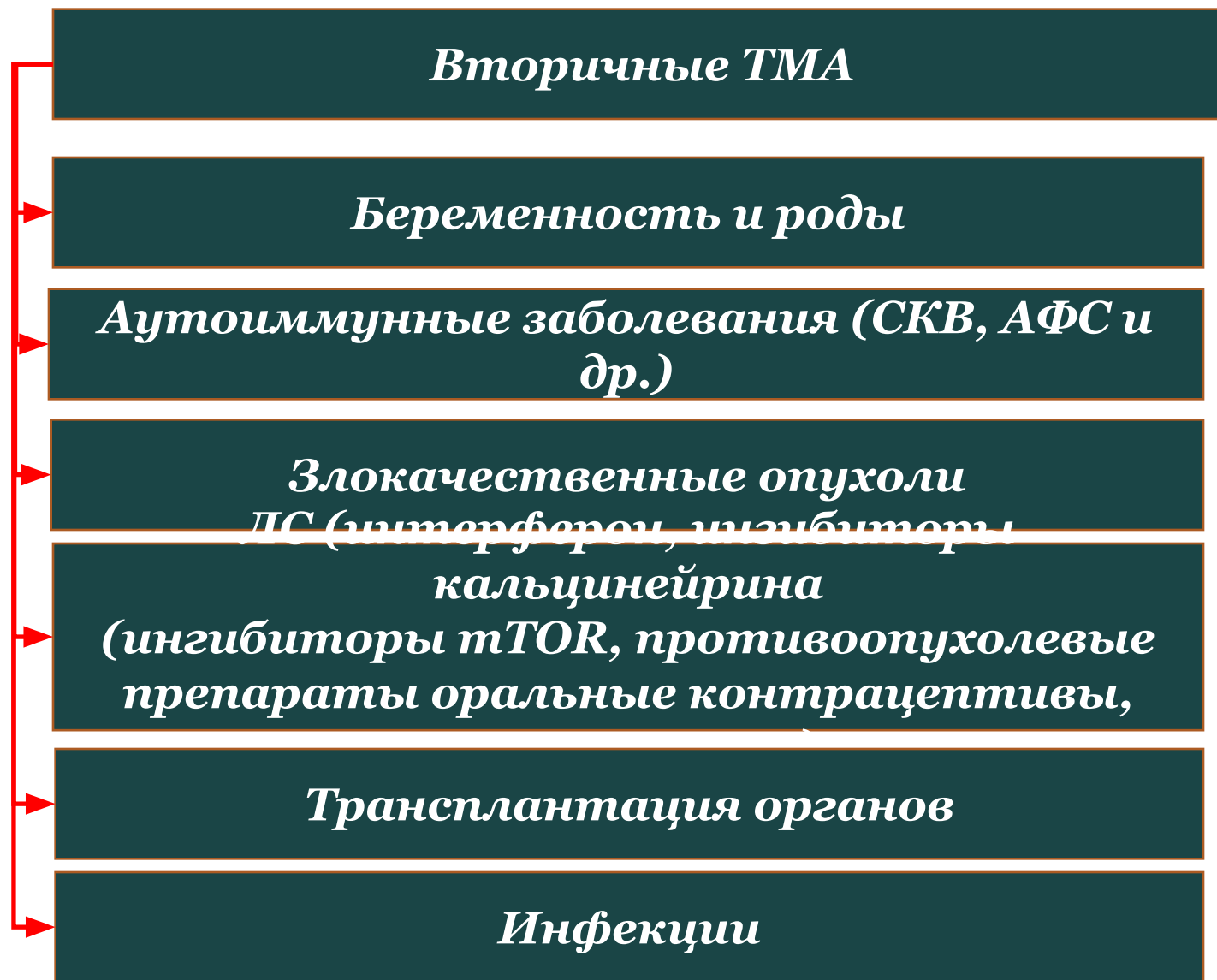
Обнаружени
е шига-
токсина

Тромботическая
тромбоцитопенич
еская пурпура
(ТТП)

Снижение
ADAMTS-13
< 5%

Атипичный
ГУС

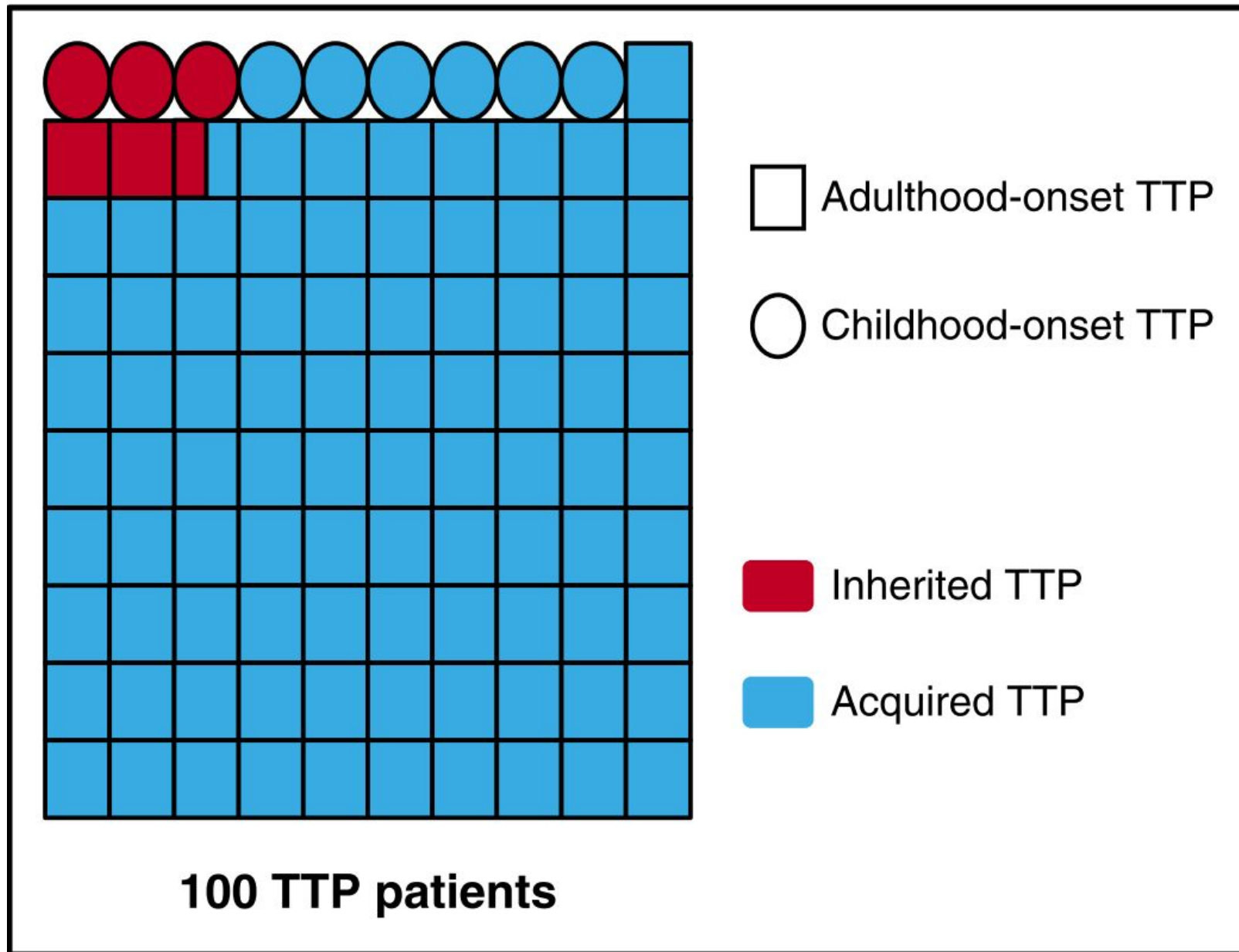
Диагноз
исключения,
генетическое
исследование



Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

микроагипатической гемолитической анемией, тяжёлой тромбоцитопенией, а также ишемией органов, связанной с диссеминированным тромбированием микроциркуляции.

- *Причина – тяжёлый дефицит ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13), протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда*
- *Распространённость – 10 случаев на миллион человек*
- *Наиболее часто носит приобретённый характер (антитела к ADAMTS13), реже наследственный. Чаще первый эпизод возникает у взрослых (90%), реже у детей*
- *ТТП остаётся жизнеугрожающим заболеванием с высокой смертностью 10-20% у пациентов находящих на необходимом лечении*
- *Основной лабораторный отличительный признак – ADAMTS13 <*



Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура



Eli Moschcowitz (1879 – 1964)

Впервые описал ТТП у пациентки 16 лет, которая умерла через 2 недели после внезапного начала и прогрессирования петехиальных кровоизлияний, бледности, лихорадки, паралича, гематурии и комы.

До 1990-х этиология ТТП оставалась неизвестной, исход был фатальным в 90% случаев.

В 1982 году предположена важность роли фактора фон Виллебранда (ФФВ), так как у пациентов с ТТП обнаружались мультимеры ФФВ. Эмпирическое перелевание плазмы улучшило прогноз пациентов (до 85% выживаемости). В 1996 была открыта металлопротеаза, расщепляющая ФФВ, а в 1998 году было показано, что дефицит этой протеазы ответственен за развитие ТТП.

В 2001 году после секвенирования его назвали ATAMTS13

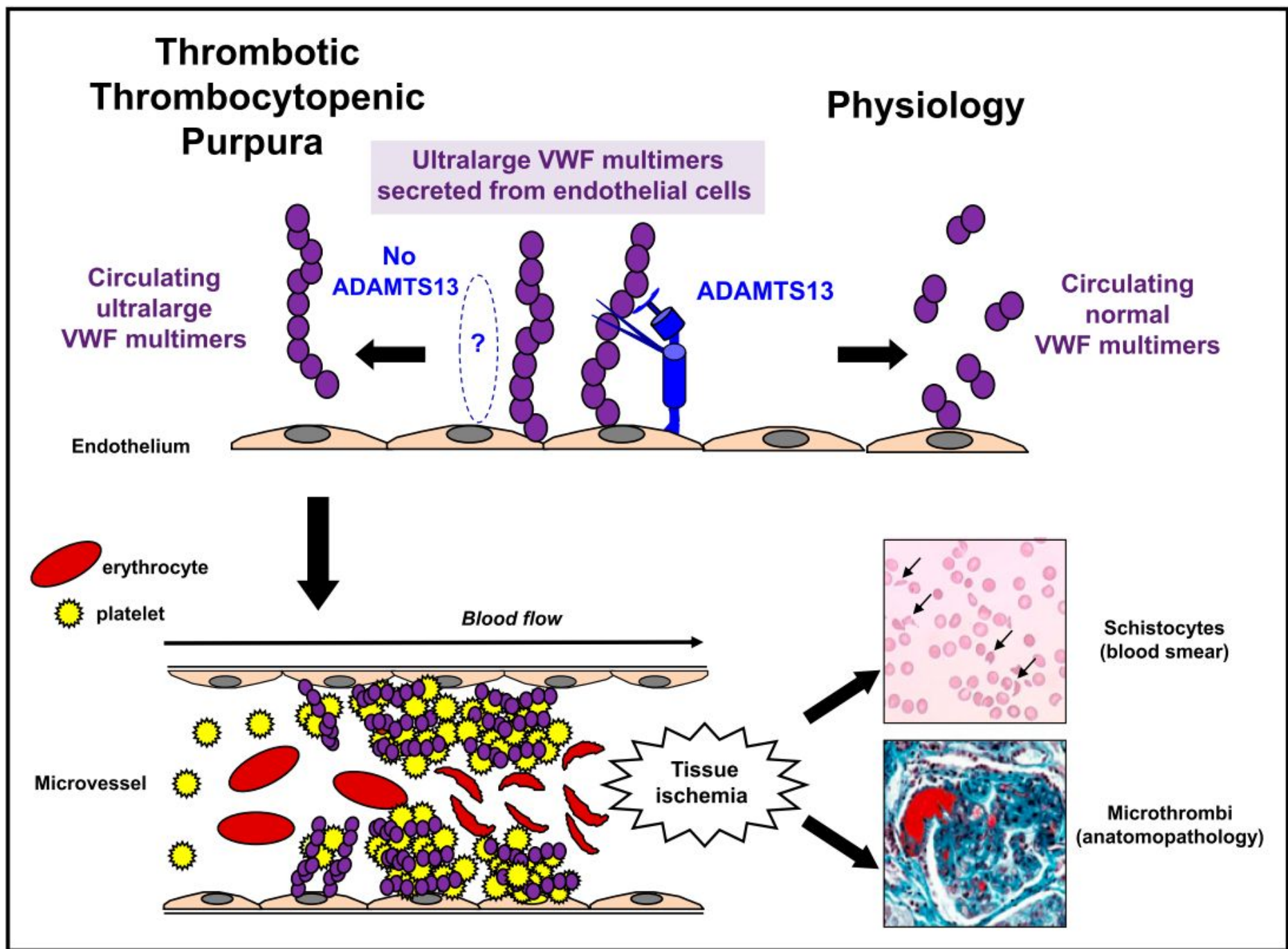


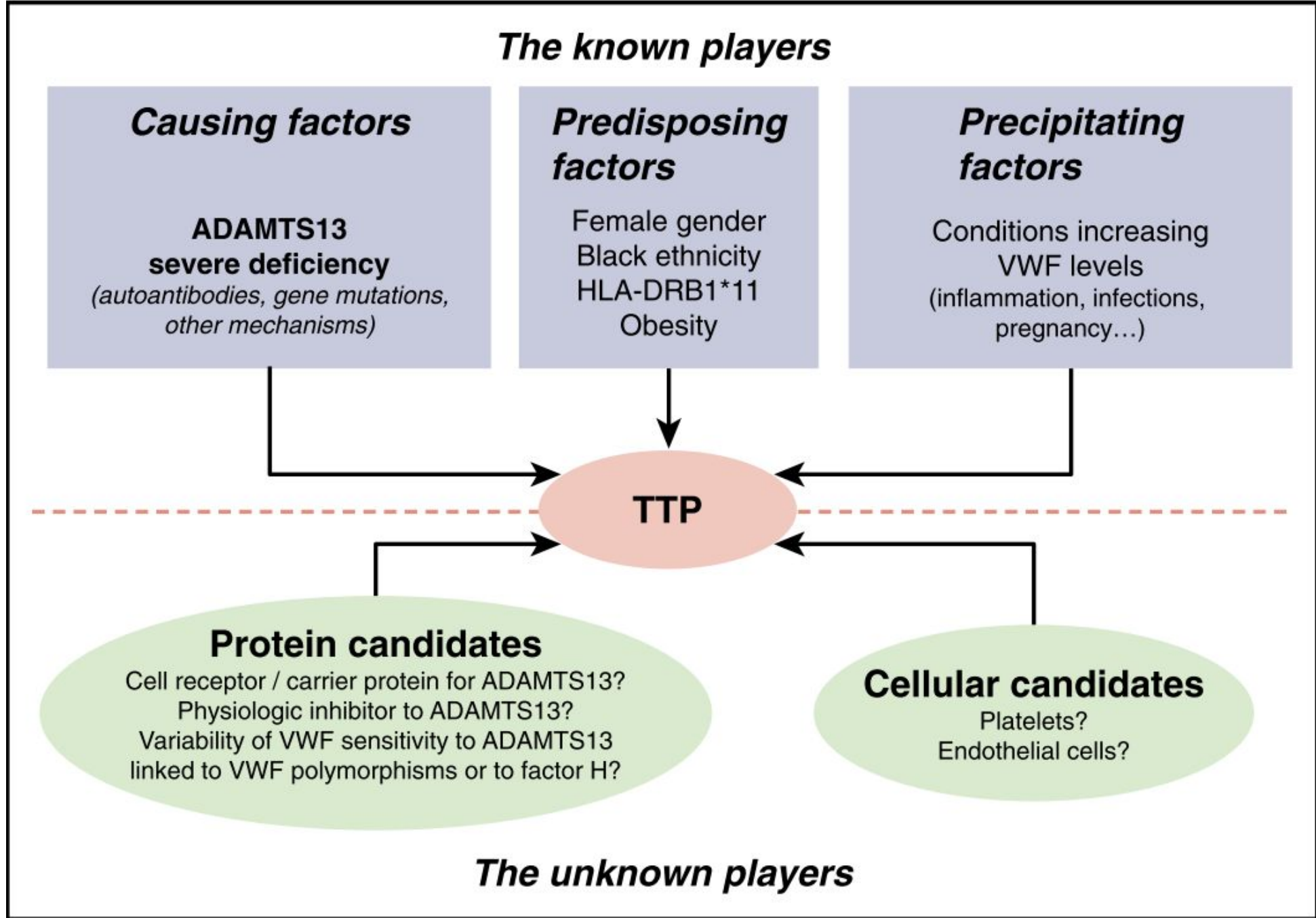
Table 1

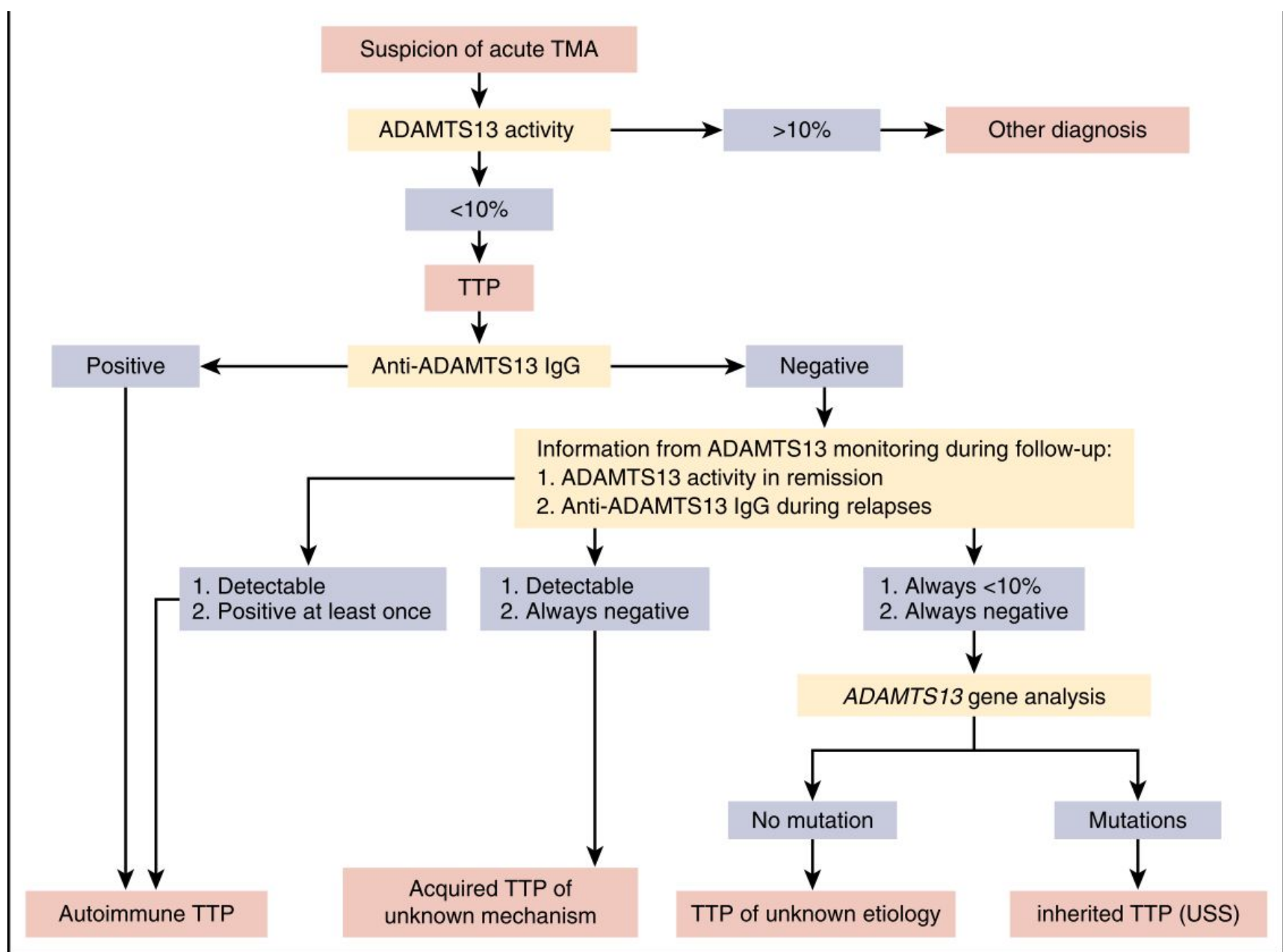
ADAMTS13 deficiency and potential human diseases

Diseases associated	Species	ADAMTS13 status	References cited
TTP	H	<5%	1 , 20 , 22 , 33
	M	Null	39 , 40
	B	<5%	42
Ischemic stroke	H	Reduced	43 , 48
	M	Null	46 , 47 , 60
Myocardial infarction	H	Reduced	43–45
	M	Null	56 , 58
Atherosclerosis	H	Reduced	48
	M	Null	55 , 56
Cerebral malaria	H	Reduced	50–54
Preeclampsia	H	Reduced	49

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura

H, B, M and R are human, baboon, mouse, and rat, respectively.





Клиника ТТТ, геморрагические высыпания на коже и слизистых, одышка

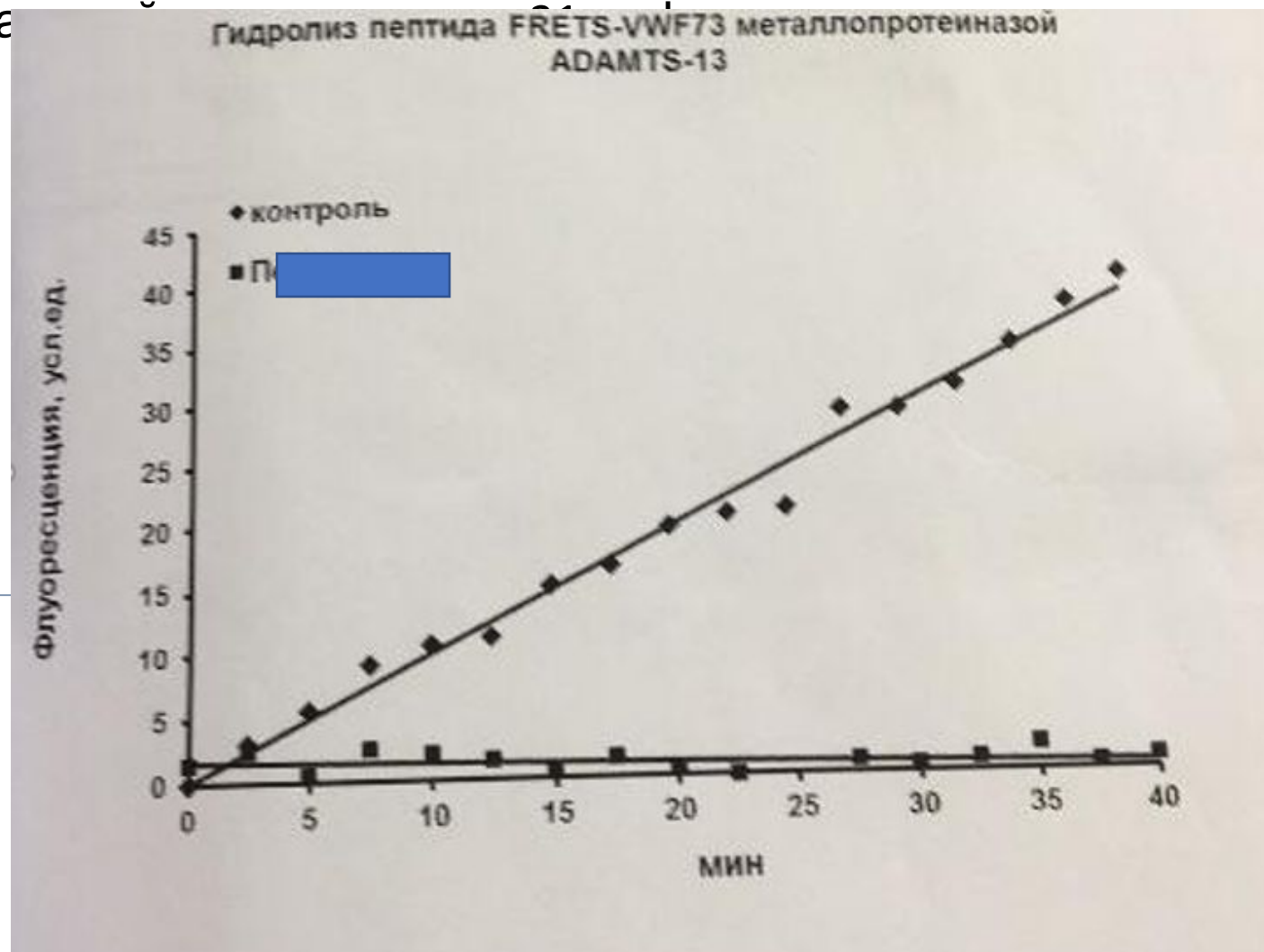
- Симптомы, связанные с ишемией различных органов:
- Головной мозг: (до 60%) головная боль, спутанность сознания, потеря сознания, судороги, кома и др.
- Ишемия миокарда (до 25%): изолированные ЭКГ-изменения, редко инфаркт миокарда
- Мезентериальная ишемия (до 35%) – боль в животе, иногда диарея, рвота
- Поражение почек: изолированная протеинурия/гематурия, ОПП редко
- Сопутствующее/провоцирующее ТТТ состояние (до 50%): бактериальные, вирусные инфекции, ВИЧ, аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС и др.), беременность, ЛС (циклоsporин, клопидогрел, тиклопидин и др.), злокачественные новообразования, трансплантация органов и др.), в 50% случаев ТТТ и геморрагическое состояние связаны с мезентериальной ишемией

Лабораторно-инструментальная диагностика

Бактериологический анализ крови №00758 от 27.06.2019

- Роста аэробной и факультативно- анаэробной флоры нет.
- **Бактериологический анализ ликвора/спинномозговой жидкости № 12491 от 24.06.2019**
- Роста аэробной и факультативно-анаэробной флоры нет.
- **АТ к нативной (двуспир.) ДНК IgG от 17.06.2019:** АТ к нативной (двуспир.) ДНК IgG 0.71 Ед/мл .
- Другие иммунологические маркёры также в норме (Jo-1, SSA/Ro-52, Sm, RNP/Sm, SS-A (60 кДа), SS-B, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA, Histones, Nucleosomes, Rib.P-protein, AMA-M2, Scl-70, Антинуклеарный фактор)

- 18.06.19: активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови менее 1%. Выявлены антитела к металлопротеиназе в невысоком титре (сообщено по телефону).
- Диагностирована ТТП, начата патогенетическая терапия. По стабилизации состояния переведен для да

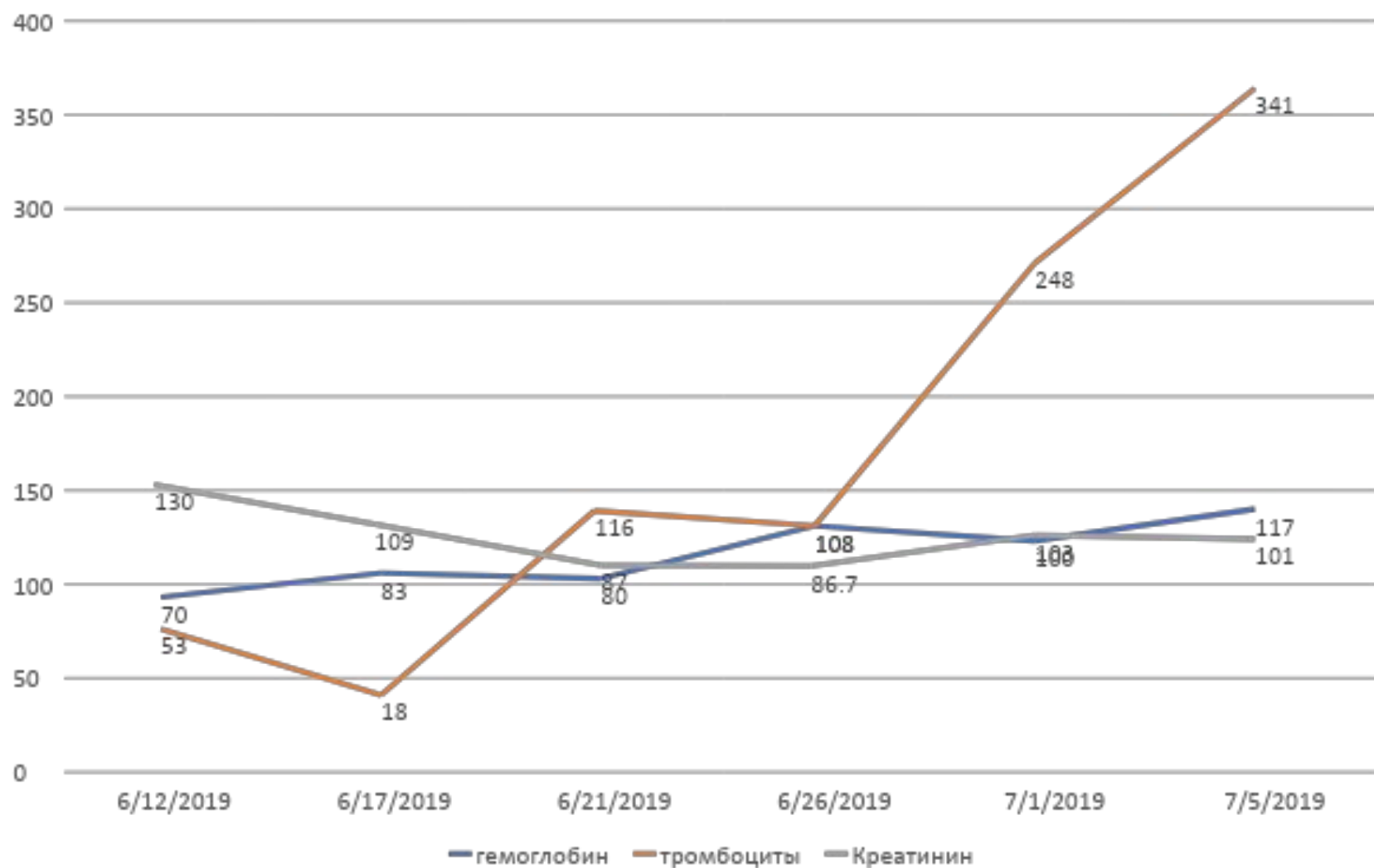


Проведённое лечение

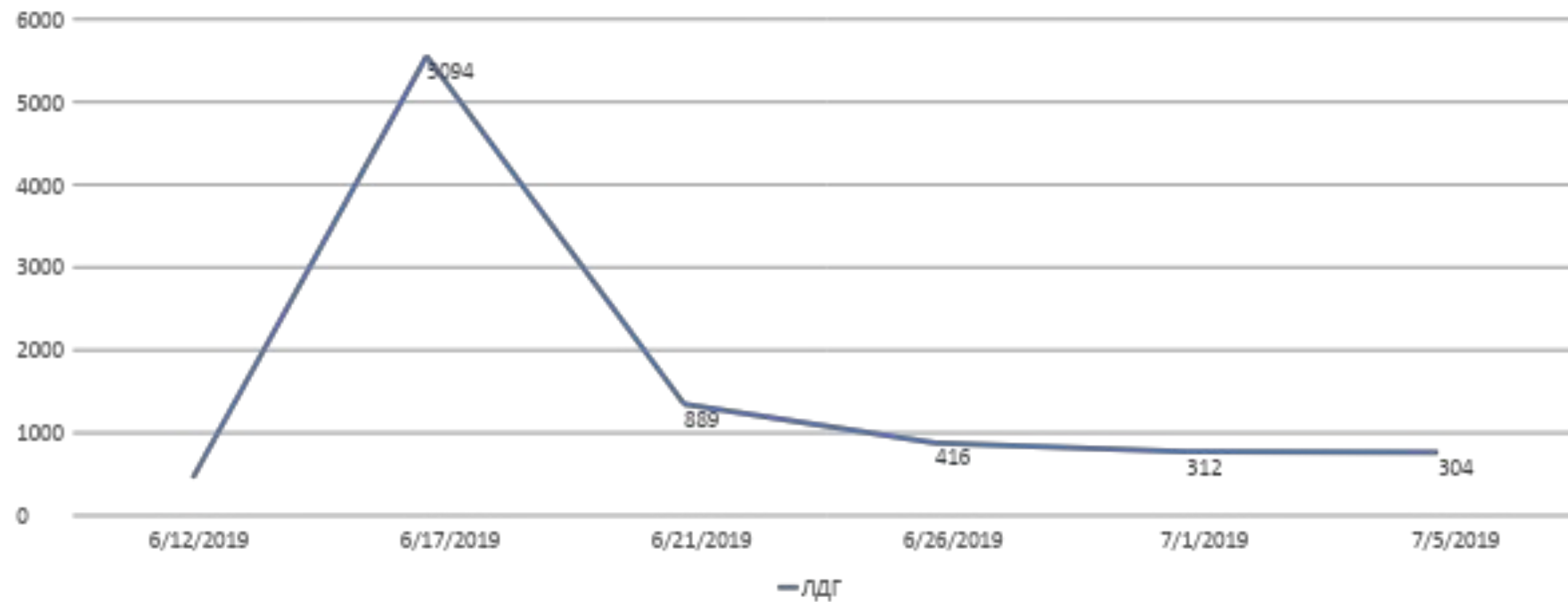
- Р-р Сультасин 3г x 3 раза в сутки, струйно (18.06.19г. по 18.06.2019г.);
- Р-р Инванз 1,0 г x 1 раз в сутки, капельно;
- р-р Солу-Медрол 250 мг, капельно, от 17.06.2019г. (до и после плазмаобмена);
- р-р Солу-Медрол 250 мг до, капельно, 750 мг после плазмаобмена, от 18.06.2019г.;
- р-р Солу-Медрол 250 мг до, капельно, 750 мг после плазмаобмена, от 19.06.2019г.;
- таб. Омепразол 20 мг x 2 раза в сутки;
- таб. Моксонидин 0,2 мг, утро;
- таб. Метилпреднизолон 5 мг – 6 табл., с 20.06.2019г., 9 табл. с 21.06.2019г.; 12 табл. с 22.06.2019г; с 09.07.2019г. – 10 табл.;
- р-р ванкомицин 250 мг x 4 раза в сутки, внутрь (с 20.06.2019г. по 26.06.2019г.);
- Ежедневные сеансы плазмообмена с 17.06.2019

Динамика

Динамика анализов



Динамика



*Симптоматическое
лечение*

*Лечение в
зависимости от
причины ТМА*

Тактика ведения

Плазмаферез

Стероиды

Другие препараты

*До прекращения
ТМА
(нормализация
Тр, ЛДГ)*

*Метилпреднизолон 10
мг/кг/день 3 дня,
затем 1-2,5
мг/кг/день*

*Ритуксимаб, другие
иммуносупрессанты при
неэффективности
плазмафереза и
стероидов*

**Благодарю
за внимание**

