



ВЛАДИВОСТОКСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №1

Опыт успешной диагностики и организации первого этапа лечения болезни Мошковица

*Павел Александрович Князенко,
заместитель главного врача,
главный специалист анестезиолог-реаниматолог
Минздрава Приморского края*

Аннотация

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (болезнь Мошковича) – орфанное, жизнеугрожающее, остро возникающее заболевание, которое развивается вследствие дефицита фермента металлопротеазы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (ADAMTS13). ТТП является трудно диагностируемой патологией вследствие выраженного полиморфизма симптомов.



“

Представлен клинический случай успешной диагностики и первого этапа терапии пациентки с лабораторно-подтвержденной ТТП и эффективно организованной транспортировкой в

НМИЦ гематологии г.Москвы.

Тромботическая
микроангиопатия
(ТМА) это
гетерогенная группа
заболеваний,
которая проявляется
классической
триадой в виде:

тромбоцитопении потребления (менее 150 г/л или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного)

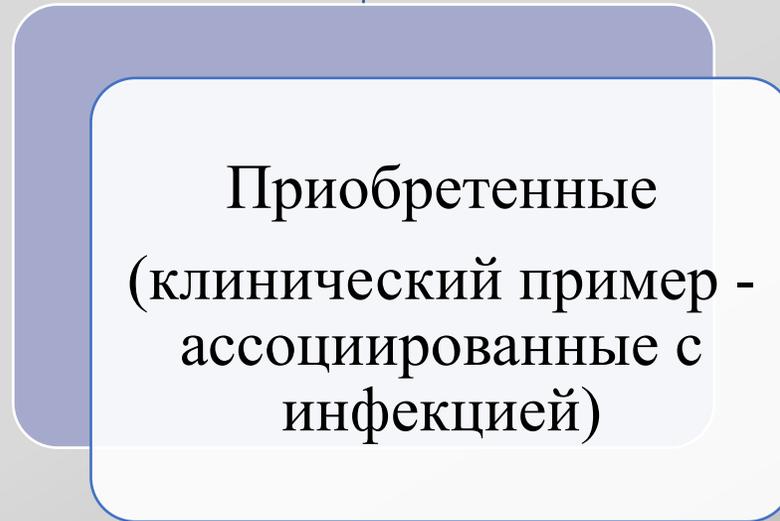
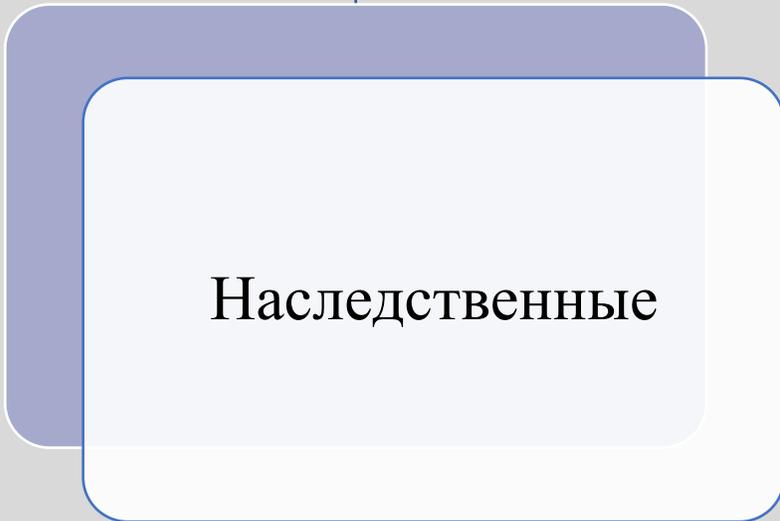
микроангиопатической гемолитической анемией (гемоглобин менее 100 г/л, механический Кумбс-отрицательный гемолиз вследствие повреждения мембран эритроцитов при контакте с тромбами)

ишемическим поражением различных органов (почек и центральной нервной системы (ЦНС)) [1, 2].

Введение



*В настоящее время
нет общепринятых
классификаций
ТМА*



Впервые...

ТТП - «болезнь Мошковица» в честь американского врача Eli Moschcowitz, который в 1925 г. описал внезапно развившиеся симптомы тяжелого заболевания у 16-летней девушки в виде слабости, лихорадки, парезов левой руки и ноги, лицевого нерва, положительного рефлекса Кернига, комы, и закончившегося летальным исходом спустя две недели после появления первых клинических симптомов.

При аутопсии были обнаружены множественные тромбы в мелких артериолах



Eli Moschcowitz

- был идентифицирован плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда

1996 г

металлопротеиназа ADAMTS13

- (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motif)

- функцией которой является расщеплении мультимеров фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками

Патогенеза ТТП

“

ADAMTS-13 вследствие генетических или приобретенных причин способствует потреблению тромбоцитов в образующихся микротромбах, что приводит к обструкции артериол и капилляров, развитию внутрисосудистого механического гемолиза и симптомам ТТП.

Определение активности этого фермента позволяют

дифференцировать ТТП и атипичный гемолитико-уремический синдрома (аГУС).

Активность ADAMTS-13 в норме около 50- 150%. Дефицит активности ADAMTS-13 со снижением менее 10% является диагностическим маркером ТТП. Если уровень составляет менее 10%, необходимо определять анти-ADAMTS-13-ингибирующие антитела. При их наличии диагностируют идиопатическую (аутоиммунную) ТТП, при отсутствии – наследственную.

“

Согласно статистическим данным, которые проводились в Центре тромботических микроангиопатий Франции, из 772 случаев ТТП у взрослых, врожденная форма заболевания (обусловленная мутацией гена ADAMTS13) была диагностирована лишь в 21 (2,7 %) случае, в остальных - носила иммуноопосредованную форму

Для исключения ошибок диагностики,
активность фермента ADAMTS-13
определяется до начала терапии
ТРЕ/трансфузиями СЗПк



*До 1970-х годов болезнь Мошковица считалась фатальной,
по статистике 90-100% пациентов умирали.*

*На основании успешного опыта применения замены цельной крови с поддержкой
свежезамороженной плазмой (СЗП), выработался новый подход к терапии ТТП,
сочетающий трансфузии СЗП/терапия ТРЕ/методы афереза. Своевременная
диагностика и заместительная терапия позволяет добиваться выздоровления 70–91%
больных.*

Клиническое наблюдение

Пациентка П. 47 лет, жительница Приморского края, отмечает начало заболевания в виде появления высыпаний на лице и шее в июле 2023 г. после поездки в г.Анапа. Обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен инфекционный дерматит и назначен доксициклин на 21 день, с эффектом в виде значительного уменьшения сыпи. В начале сентября 2023 перенесла вирусную инфекцию, лечилась самостоятельно, в связи с развитием одышки 11.09.2023г. обратилась в приемное отделение ЦРБ, где впервые была выявлена легкая анемия с уровнем гемоглобина 105 г/л, RBC 2,9, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (11,0), и тромбоцитопения средней степени (50) в клиническом анализе крови. От предложенной госпитализации отказалась. Даны рекомендации.

Анамнез жизни

Бытовой анамнез удовлетворительный. В анамнезе 7 ЭКО, 3 родов путем кесарева сечения, без осложнений.

Вирусный гепатит, HIV, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Наследственность — у отца инсульт.

Не работает. Профессиональные вредности отрицает.

Питание рациональное. Вредные привычки отрицает.

Эпидемиологический анамнез: без особенностей.

При повторном обращении 25.09.2023 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства (ЦРБ) в связи с анемией Hgb 77 г/л, тромбоцитопенией 32 тыс/мкл, нейтрофильным лейкоцитозом 13 тыс/мкл (табл.1). Геморрагический синдром.

Клинически отмечалась слабость, субфебрильная лихорадка, кожный геморрагический синдром (рис.1).



Рис. 1. Кожный геморрагический синдром в дебюте.

Динамика выборочных лабораторных показателей крови.

Показатель	25.09.23	28.09.23	03.10.23	10.10.23	Референсные значения
				09.10.23	
Дата					
Гемоглобин	77	69	82	93	120-140 г/л
Эритроциты	1.96	2.1	2.56	3.16	2.5-5.5*10 ¹² /л
Тромбоциты	32	13	21	62	180-320*10 ⁹ /л
Лейкоциты	14.33	3.77	10.25	17.63	4-9*10 ⁹ /л
Эозинофилы	0	0	0	0.1	0.5-5 %
Базофилы	0	0	0	1.2	0-1%
Нейтрофилы	77.9	74.6	71.7	89.3	47-72%
Палочкоядерные нейтрофилы	4	3	7	17	1-5%
Сегментоядерные нейтрофилы	64	60	64	56	47-72%
Лимфоциты	14.3	18	16	13	19-37%
Моноциты	7.8	7.4	12.3	13	6-8%
СРБ	30.5	-	18.76	76.74	0-5 мг/л
ЛДГ	180	3459	3768.86	1539.51	0-249МЕ/л
АсАТ	447	73	48.65	37.95	0-31 Ед/л
АлАТ	55.5	23	6.82	8.24	0-34 Ед/л
Креатинин	120.4	315	583	517	44-80 ммоль/л
Мочевина	13.75	23.3	74.32	20.98	2.8-7.2 ммоль/л

С 27.09.2023 г. переведена в ОРИТ, где наблюдалась в течение недели с диагнозом «Сепсис? ДВС-синдром?».

В дальнейшем состояние больной ухудшилось. Усилился геморрагический синдром, количество тромбоцитов уменьшилось до 20 тыс/мкл, прогрессировала почечная дисфункция, уровень Creat 415 мкмоль/л. ЛДГ увеличилась со 180 до 3459 Ед/л.

Для дальнейшего лечения 02.10.2023 г. пациентка была переведена в КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница» №1 (ВКБ №1).

На этапе приемного
отделения ВКБ №1
02.10.2023 пациентка в
легком оглушении
(14 баллов по Глазго).

Имелись петехии на
верхних конечностях,
обширная гематома на
спине с переходом на
живот (рис.2).

Нормотермия



Рис.2. Гематома на спине с переходом на живот.

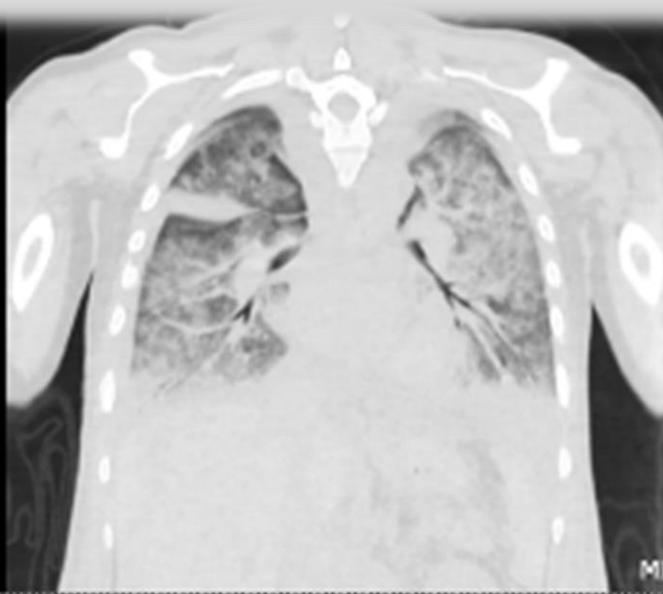


По данным компьютерной томографии головного мозга: признаки острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу в теменной доле слева, объемом плотной части гематомы при компьютерном расчете до 2,0 мл (рис.3).



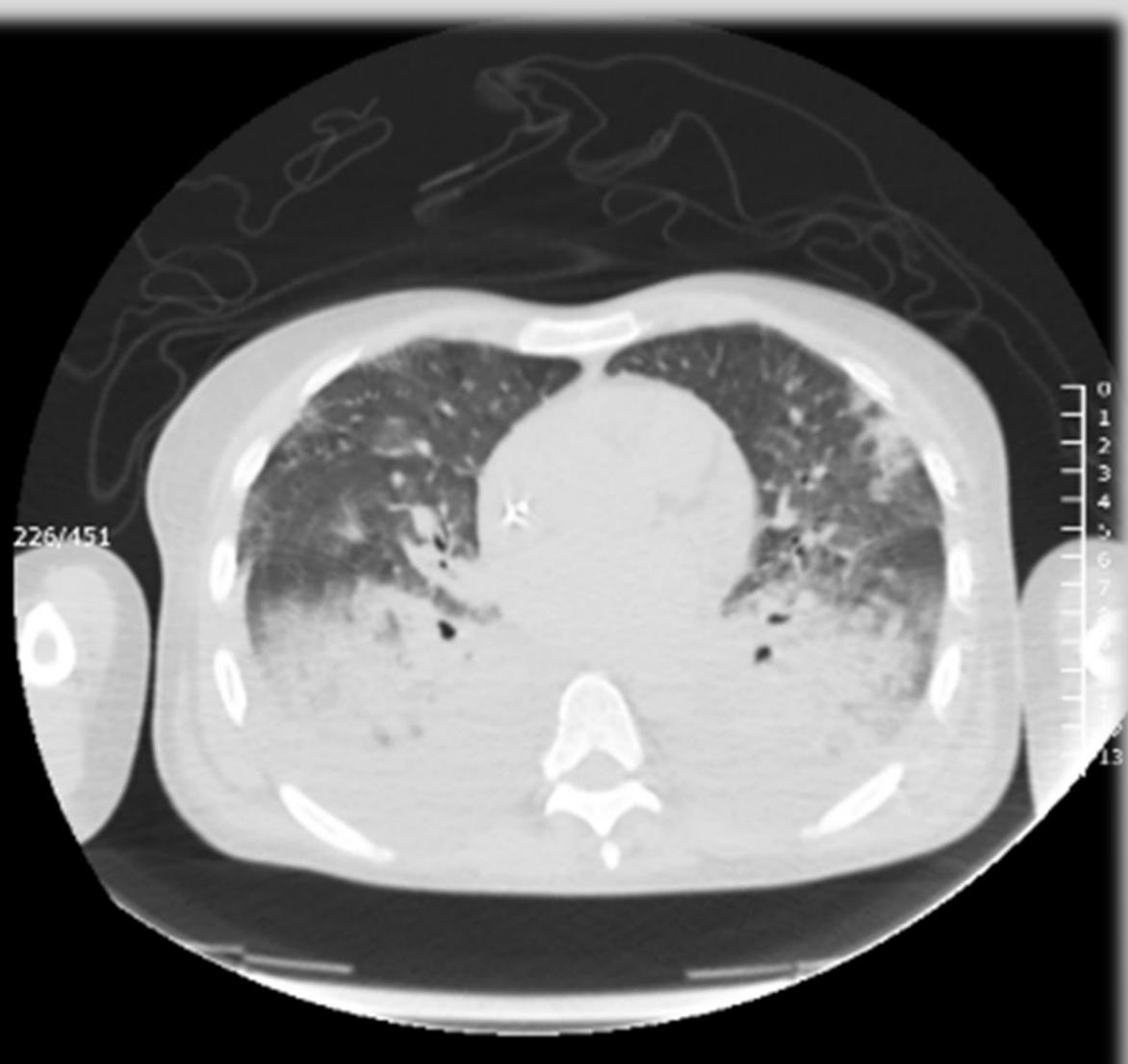
Рис.3. КТ ГМ 02.10.2023

9/512



МІР (толщина: 2 мм.)

226/451



5/512

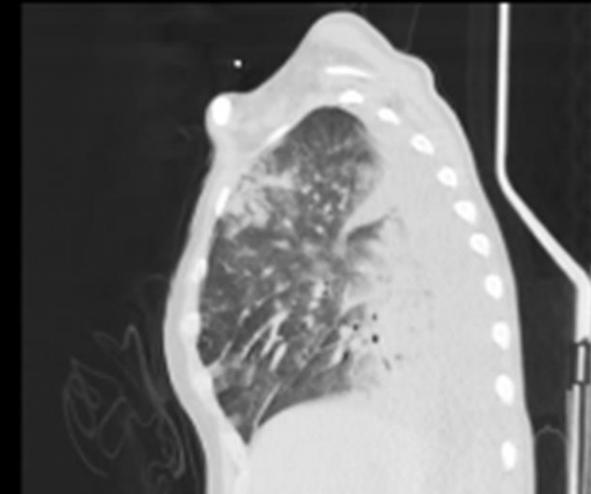


Рис.4. КТ лёгких 02.10.2023

КТ органов грудной клетки (ОГК): выраженное снижение пневматизации легких за счет интерстициальной инфильтрации легочной паренхимы (дифференциальный диагноз - отек легких, интерстициальная пневмония, диффузное альвеолярное кровоизлияние) на фоне двустороннего гидроторакса (рис.4). Госпитализирована в ОРИТ.

В гемограмме от 02.10.2023 г.
(капиллярная кровь): Нв 83 г/ л,
тромбоциты 37 тыс/мкл,
лейкоциты 11,74 тыс/мкл,
бластные клетки – не обнаружено.

В биохимическом анализе крови от
03.10.2023 г: РСТ <2 нг/мл, мочева
кислота 587 ммоль/л, creat 583, urea
74,32, срб 18,76, ЛДГ 3768,86, в
коагулограмме: АЧТВ 30 сек, МНО 1,28,
фибриноген 1,51 г/л.

Заподозрена гематологическая
патология (?), выполнен забор материала
для исследования на ADAMTS13





В связи с тромбоцитопенией, гемолитической анемией, поражением почек проводился диагностический поиск. Были исключены антифосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка (антитела к кардиолипину, к гликопротеидам, волчаночный антиген, ANA-3 profile, ANCA-антитела, LE-клетки - отрицательно).

Размеры селезенки и печени в норме по УЗИ (12.10.2023 г.).

При исследовании мочи обнаружен белок Бен-Джонса (04.10.2023 г.) однократно, следы.

Пункция костного мозга не выполнялась.

Учитывая перечисленные клинические проявления и признаки - предположен диагноз тромботической микроангиопатии (ТМА).

В отделении ОРИТ с 03.10.2023 инициирован высокообъемный терапевтический плазмообмен (ТРЕ), проведено 6 процедур по 1-1,5 объема циркулирующей плазмы.





04.10.2023 была консультирована гематологом: ожидается анализ на активность ADAMTS13, продолжение ТРЕ, пульс-терапия дексаметазоном, а также, исключение аГУС, острого лейкоза. Проводилась пульс-терапия дексаметазоном 40 мг в сутки (с 06.10.2023 г. по 09.10.2023 г.) – без эффекта.

В клиническом анализе крови от 06.10.2023 г. – Нв 79 г/л, тромбоциты 48 тыс/мкл.

Плазма пациентки, взятая до ТРЕ, для определения активности ADAMTS13 была отправлена в г. Москва,

НМИЦ гематологии курьером 03.10.2023.



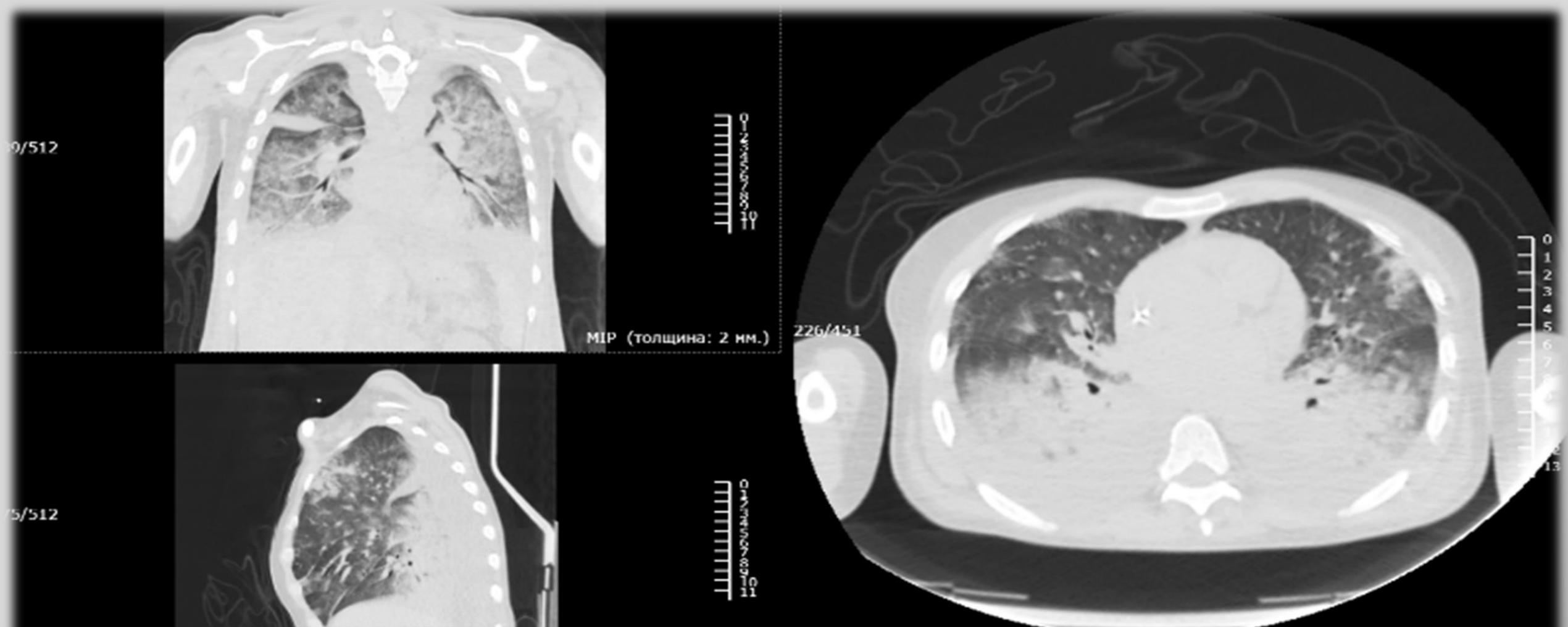


Рис.5. КТ лёгких в динамике

В динамике установлен сепсис, ассоциированный с *Enterobacter aerogenes*, явлениями полиорганной недостаточности. По данным контрольной КТ ОГП от 11.10.2023 (рис.5)

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Экспресс-лаборатория отделения реанимации
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д.4
8(495)612-48-59, gengalst@gmail.com

Заключение

Пациент: Подойница Ирина Николаевна
Дата рождения: 03.08.1976 Пол: Женский
№ образца: 40018945
Дата поступления биол. материала: 12.10.2023
Дата проведения исследования: 12.10.2023
Дата выдачи заключения: 12.10.2023
Биологический материал: Плазма крови
Направление: Активность ADAMTS-13
Метод исследования: Иммуноферментный анализ

Наименование исследования	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Активность ADAMTS-13	5.5	%	> 80%

Заключение:

Значение активности ADAMTS-13 составило 5.5%.

Врач-лаборант

Бронякина С.Ю.

В связи с ОПП проводились сеансы продленной заместительной почечной терапии в режиме CVVHDF с регионарной антикоагуляцией цитратом 4 сеанса по 3 дня. Собственный диурез был восстановлен сначала 0,45 мл/кг/час, далее с нарастающим итогом 0,9-1,5 мл/кг/час. В гемограмме сохранялась анемия средней степени, прирост уровня тромбоцитов до 40-50 г/л. 11.10.2023 г. получен результат ADAMTS13 - выявлена сниженная активность ADAMTS13 - 5,5%, выявлен ингибитор 2,5 BU.

Была проведена телемедицинская консультация (ТМК) с НМИЦ гематологии: учитывая низкую активность ADAMTS13 ТТП подтверждена, однако, учитывая не характерную клиническую картину для ТТП, а именно, развитие диализ-зависимой ОПН и геморрагический инсульт, рекомендовано дополнительное обследование, поскольку синдром Мошковица может быть вторичным на фоне другого заболевания.

Рекомендовано продолжение ТРЕ, терапия ГКС, согласован перевод в НМИЦ гематологии.





Учитывая достижение стабильности состояния пациентки, принято решение о транспортировке.

Транспортировка осуществлялась в условиях авиаперелета, с поддерживающей кислородной терапией, коррекцией жизненных функций в сопровождении двух врачей-анестезиологов-реаниматологов ВКБ №1. Осложнений в процессе полета не было.

Через 11 часов пациентка доставлена в НМИЦ Гематологии, г.Москва, SVO. Доставка в аэропорт вылета и из аэропорта назначения осуществлялась бригадами Территориальных центров медицины катастроф



Заключение

Болезнь Машковица – это ургентная ситуация, требующая экстренной диагностики и незамедлительной терапии. На первом этапе, до подтверждения диагноза, применение методов экстракарпоральной гемокоррекции в сочетании с терапией ГКС и адекватной сопроводительной терапией, слаженная междисциплинарная работа позволяют значительно снизить вероятность неблагоприятного исхода.



ВЛАДИВОСТОКСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №1

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ**

