



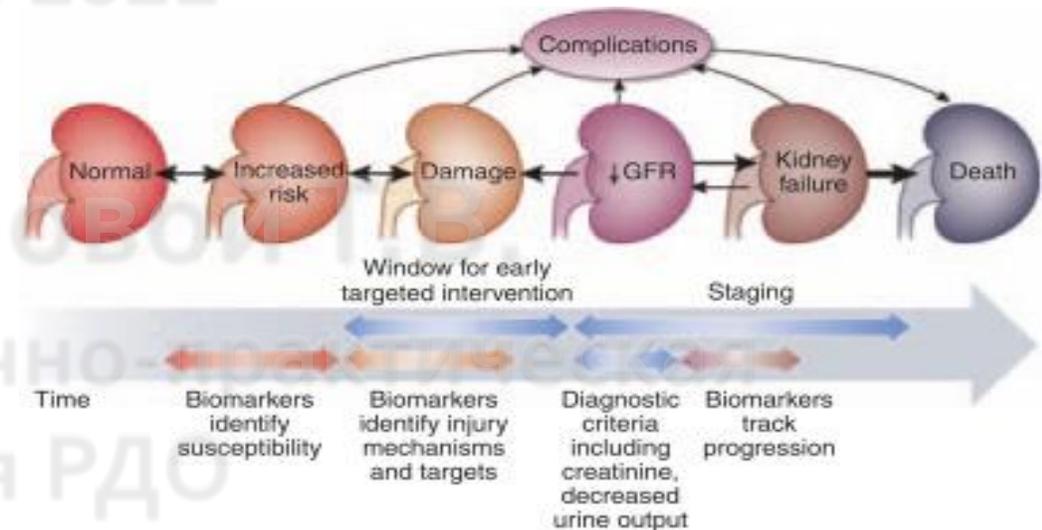
# ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТМА В АКУШЕРСТВЕ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ

Кирсанова Т.В.

2021

# Доклад Кирсановой Т.В. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

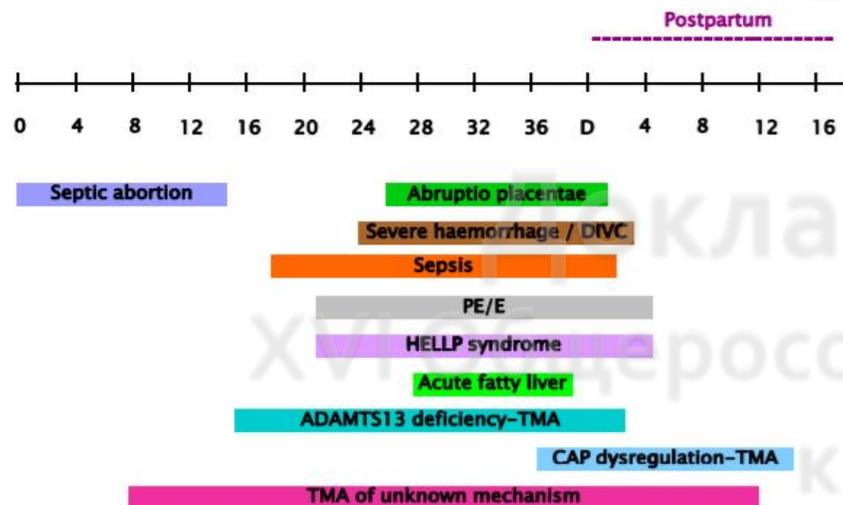
- Истинная распространенность и структура ОПП в акушерстве неизвестна в связи со сложностями диагностики, отсутствием настороженности и понимания значимости любых вариантов ОПП в акушерстве
- Главным основанием для выделения понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзитное снижение функции почек ассоциируется с резким увеличением летальности, напрямую не связанной с «почечными» причинами, как в раннем, так и отдаленном периодах [Chertow G.M., 2005]



# ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И БЕРЕМЕННОСТЬ

•ОПП во время беременности может быть вызвано любым заболеванием, приводящим к ОПП вне беременности.

•Однако существуют также «эксклюзивные» причины ОПП:



Fakhouri, F., Vercel, C. and Frémeaux-Bacch, V. (2012) Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7, 2100-2106.

- Преренальное ОПП, вызванное рвотой беременных
- Острый канальцевый некроз в результате септического аборта
- ОПП, связанное с вирусной (например, гриппом/COVID) или бактериальной инфекцией и/или сепсисом.
- Тяжелая преэклампсия/HELLP-синдром
- аГУС, ассоциированный с беременностью
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП, приобретенная или наследственная)
- Острая жировая дистрофия печени
- Острый кортикальный некроз, связанный с акушерским кровотечением (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами)

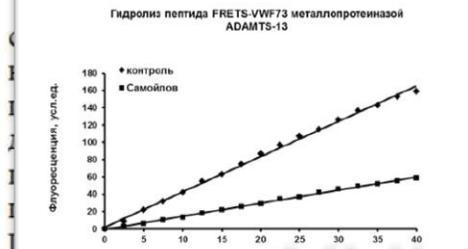
# ПОДОЗРЕНИЕ НА АТИПИЧНЫЙ ГУС

>80 случаев -2019 г.  
Все- или near miss или мат.смертность

## Выписка из истории родов (для телемедицинской консультации)

Родильница Синенкова Е.А., 35 лет, доставлена из Переяславского (акушерский стационар I группы) после релапаротомии, тотальное удаление матки по поводу массивного послеродового кровотечения патического, после операции кесарева сечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови С. А.А. (1964 г.р.) составила 37% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Активность определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы ADAMTS-13 FRET5-VWF73.



6, роды 4. Поступила в родильницу в 41 неделю беременности. По поводу массивного послеродового кровотечения патического, после операции кесарева сечения. Гемостатическая терапия: внутривенно – кровяной концентрат плазмы, фактор VIIa 3,6 мг (3 дозы). Транексамовая кислота 1,0 г внутривенно. Трансфузионная терапия до 7000 мл суммарно. Гемодинамика нормализована, транексамовая кислота 1,0 г внутривенно. Фактор VIIa 3,6 мг (3 дозы).

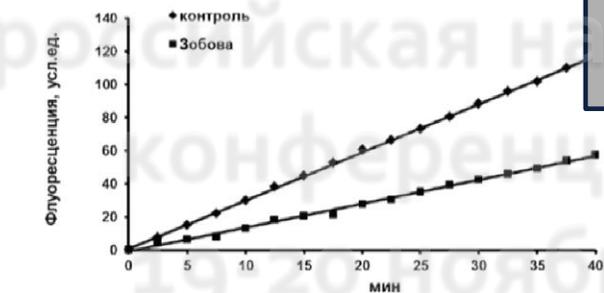
Показания к реоперации: интраоперационно – не удавалось остановить кровотечение, межсвязочная гематома. Общая кровопотеря 1500 мл. Проведена трансфузионная терапия до 7000 мл суммарно. Гемодинамика нормализована, транексамовая кислота 1,0 г внутривенно. Фактор VIIa 3,6 мг (3 дозы).

**Тромбоцитопения  
Анемия  
Повышение ЛДГ**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови З.С. составила 49% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Активность определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы ADAMTS-13 FRET5-VWF73.

Гидролиз пептида FRET5-VWF73 металлопротеиназой ADAMTS-13



>40 случаев -2020 г.  
>40 случаев 2021

- Sars CoV2
- Массивная кровопотеря
- Сепсис
- Critical ill patients
- ВИЧ
- Злокачественные новообразования



# ПРИЧИНЫ РОСТА ОБРАЩЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ДИАГНОЗОМ АГУС

- Распознавание феномена ТМА, но не желание или неумение проводить дифференциальную диагностику
- Наличие лекарственного препарата
- Дискредитация плазмообмена
- Паника
- Экулизумаб «золотая пуля»
- «Все ОПП при беременности- аГУС»





**ТМА характерна для ряда болезней с множественной этиологией, как наследственных, так и приобретенных, при которых имеется повреждение эндотелия микроциркуляторного русла с развитием микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и тромбоцитопении**

## ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ: МЫ ВСЕ ЕЩЕ В ПУТИ

- Несмотря на то, что механизмы ассоциированных с беременностью ТТП и аГУС уточнены, ТМА, связанная с беременностью, все еще вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы.
- Морфологические изменения при разных заболеваниях, входящих в группу ТМА, нередко практически одинаковы. В связи с этим в большинстве случаев невозможно гистологически отличить одну форму ТМА от другой, хотя механизмы повреждения различны
- С одной стороны, ПЭ / эклампсия/HELLP-синдром, которые встречаются значительно чаще, чем ТТП и аГУС, могут проявляться клиническими и лабораторными признаками ТМА, с другой стороны, пациенты с аГУС, связанным с беременностью (и в меньшей степени пациенты с ТТП) часто имеют АГ, ПУ и ОПП что имитирует ПЭ / эклампсию HELLP.
- Более того, беременность у пациентов с верифицированным аГУС или ТТП может быть осложнена ПЭ/эклампсией или HELLP-синдромом

# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ: МЫ ВСЕ ЕЩЕ В ПУТИ

- Объединенная группа тромботических микроангиопатий была определена как основная причина ОПП при беременности
- При этом, длительное время считалось, что почки поражаются только при аГУС, тогда как при ТТП и HELLP синдроме данное осложнение диагностируется казуистически редко
- Однако, почти 60% пациентов ТТП развивают ОПП различной степени выраженности, в том числе 46% - 3 стадию. До 30% из них имеют протеинурию вплоть до нефротического уровня и 45% гемоглобинурию.
- С HELLP-синдромом несколько сложнее. В одних исследованиях сообщалось об относительно небольшой частоте ОПП при HELLP синдроме 7,7–25%, тогда как другие исследования сообщают о возникновении ОПП в 54–65% случаев

Rao S., Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):247-257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011>

Naqvi R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury. *Pak J Med Sci.* 2020;36(6):1153-1157.

Haroon F., Murtaza F., Dhrolia Qureshi R., Imtiaz S., Ahmed A. Frequency of Pregnancy-Related Complications Causing Acute Kidney Injury in Pregnant Patients at a Tertiary Care Hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):194-201.

Bruel A., Kavanagh D., Norris M., Delmas Y., Wong E.K., Bresin E. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237-1247. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>

Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., Canet E., Merceron S., Boutboul D., Veyradier A. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380-9. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12826>

Erdemoglu M., Kuyumcuoglu U., Kale A., Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2019;37(3):213-216. <https://ceog.imrpublish.com/EN/Y2010/V37/I3/213>

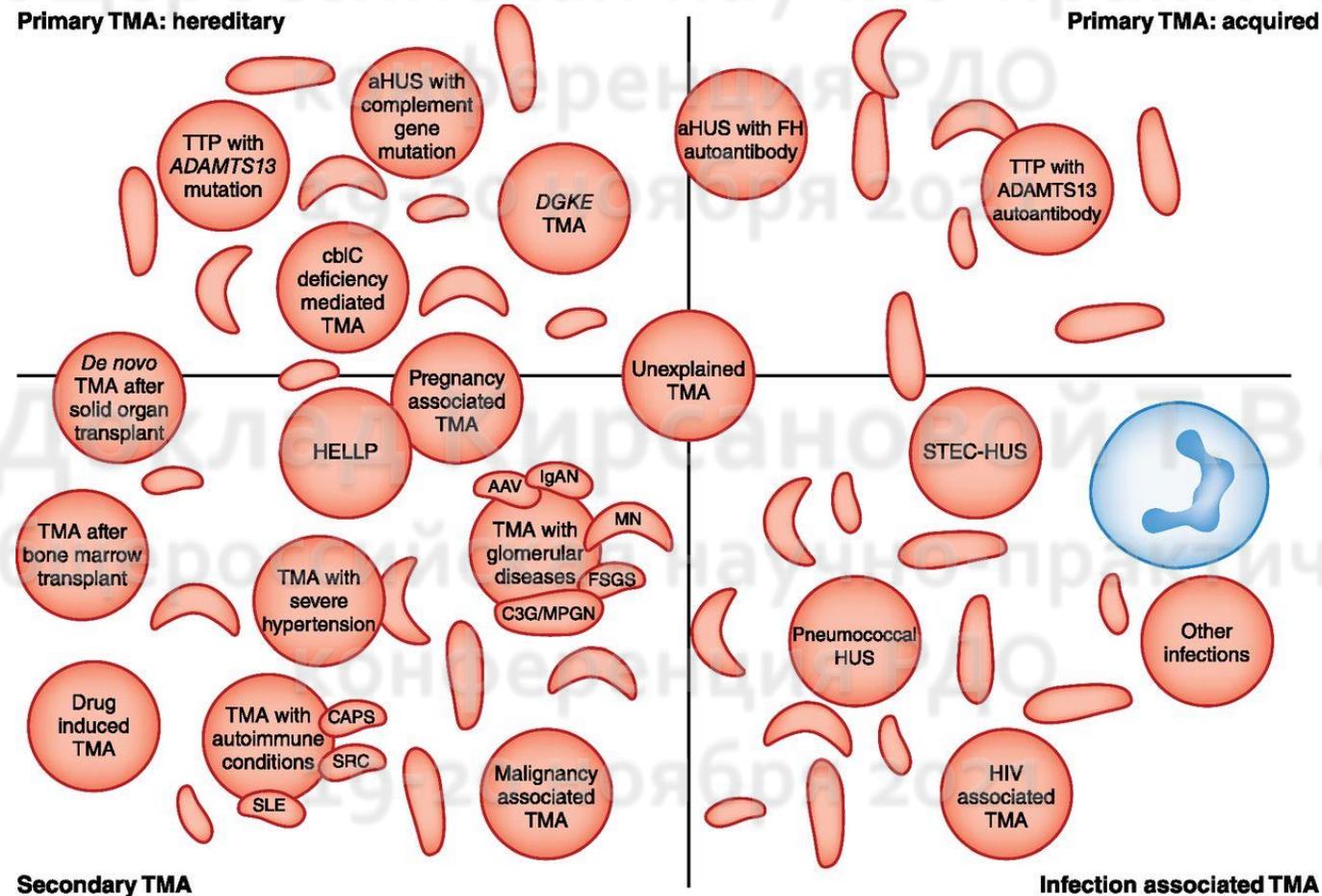
Gedik E., Yucel N., Sahin T., Koca E., Colak Y.Z., Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(1):21-29. doi: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>

Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000-1006. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-i](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-i)

Gul A., Aslan H., Cebeci A., Polat I., Ulusoy S., Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Fail.* 2004;26(5):557-562. doi: <https://doi.org/10.1081/jdi-200031750>

Martinez de Ita A.L., Garcia Caceres E., Helguera Martinez A.M., Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecologia y obstetricia de Mexico.* 1998;66:462-468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823704/>

# МНОЖЕСТВО НОЗОЛОГИЙ, ПРИ КОТОРЫХ БЫЛ ОПИСАН ФЕНОМЕН TMA

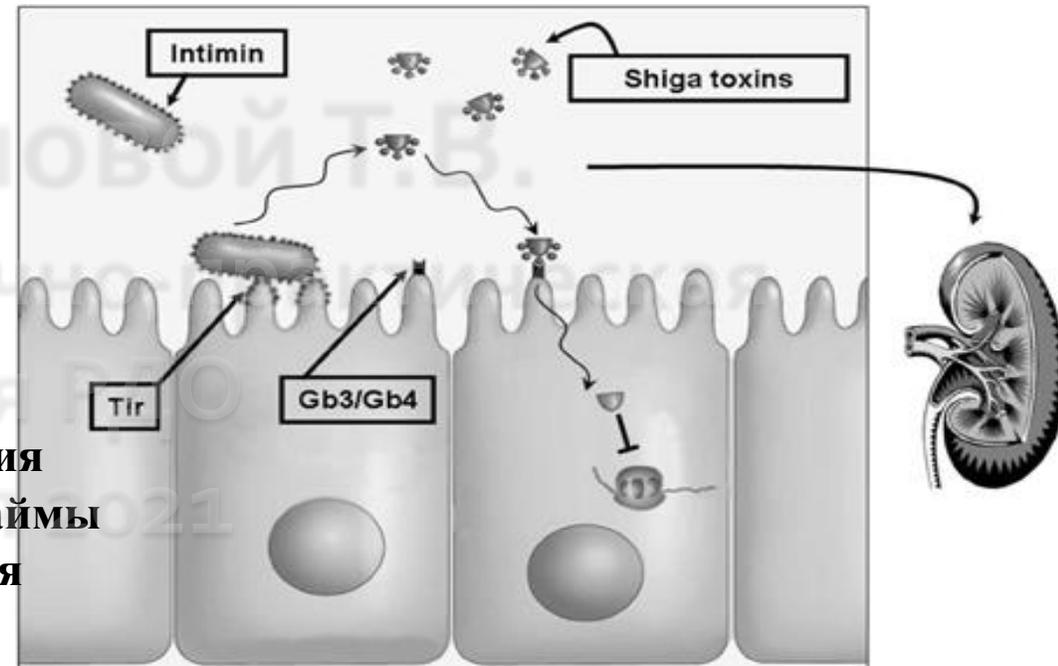


# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ

- Первоначально синдром ТМА при ОПП был выявлен в основном у детей
- Наиболее частой причиной ТМА у детей является кишечная инфекция, вызванная бактериями, производящими шига-токсин
- Клинические проявления: дебют болезни с сильных болей в животе и «кровоавой» диареи.
- у 15% детей развивается ОПП (STEC-HUS)



- Шигатоксин-продуцирующая кишечная палочка (STEC)  
(у 90% больных E.coli серотипа O157:H7)



# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ

- После первоначального описания типичного ГУС появились описания детей, имеющих ГУС, но не имеющих диареи
- У этих детей были выявлены рецидивы ТМА, приводящие к терминальной почечной недостаточности



- Появилось название «атипичный" ГУС ( для того, чтобы отличить его от "типичного" ГУС )
- Открыт вклад активации альтернативного пути комплемента при атипичном ГУС и разработана антикомплементарная терапия
- Почечные исходы значительно улучшились
- Доступность антикомплементарной терапии и отсутствие специфических диагностических критериев аГУС быстро увеличили частоту этого диагноза, особенно у взрослых
- В настоящее время почти половина пациентов с диагнозом аГУС- взрослые
- Требуется проведение дифференциальной диагностики

## POST-PARTUM HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME AND VEROTOXIN-PRODUCING ESCHERICHIA COLI

SIR,—The haemolytic uraemic syndrome (HUS) is most commonly seen in young children but it occasionally presents post partum also. An association between HUS in children and a cytotoxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* has been described.<sup>4</sup> Post-partum HUS may also be linked to this cytotoxin.

A 31-year-old, single female had an uncomplicated first pregnancy until 16 weeks' gestation. A right ovarian cyst was removed and was subsequently shown to be a low-grade adenocarcinoma. The pregnancy continued normally until premature labour at 32 weeks. Her blood pressure and urinalyses had been normal. Caesarean hysterectomy was done, without complications.

2. OPCS. Census reports 1911–81. London: HMSO.

3. Stemmermann GN, Heilbrun LK, Nomura A, Rhoads GG, Glober GA. Late mortality after partial gastrectomy. *Int J Epidemiol* (in press).

4. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; i: 619–20.

Steele B.T., Goldie J., Alexopoulou I., Shimizu A. Post-partum haemolytic-uremic syndrome and verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Lancet*. 1984;1:511. doi: 10.1016/S0140-6736(84)92877-0.

Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; i: 619-20.

Tanaka H., Toyoda N., Adachi E., Takeda T. Immunologic evaluation of an *Escherichia coli* O157-infected pregnant woman. A case report. *J. Reprod. Med.* 2000;45:442–444.

Chart H., Perry N.T., Cheasty T., Wright P.A. The kinetics of antibody production to antigens of *Escherichia coli* O157 in a pregnant woman with haemolytic uraemic syndrome. *J. Med. Microbiol.* 2002;51:522–525. doi: 10.1099/0022-1317-51-6-522.

## Б.31г., первая беременность

- 16 нед. диагностирован –с-г яичника (аденокарцинома), оперативное лечение
- 32 нед.- преждевременное излитие околоплодных вод, КС с последующей гистерэктомией. НФГ-профилактика. Тромбоциты 330 тыс. в мкл, Нв 10,4 мг/дл
- Через 3 дня- влагалищное кровотечение. Нв 7,6 мг/дл, тромбоциты 80 000 в мкл, шизоцитоз +++, СКр 509 мкмоль/л
- Без диареи и других симптомов со стороны ЖКТ
- Стул: *E. coli* O6:H12
- Биопсия почки: типичные признаки ТМА-тромбы в афферентных артериолах, ИФА- отложение С3 и фибриногена

# ВСПЫШКА ГУС В ЕВРОПЕ МАЙ – ИЮНЬ 2011 Г.

Shiga-toxin-продуцирующая *E. coli* O104:H4



SAMPLES ARE TAKEN FROM A CUCUMBER  
FOR A MOLECULAR BIOLOGICAL STUDY



- As a major outbreak of a highly toxic strain of **E. coli bacteria** continues to sicken residents of Europe, medical experts are racing to find the source

Новые вспышки: детей меньше, чем взрослых

Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic–uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry

# СЕПСИС В АКУШЕРСТВЕ

- **Тяжелая инфекция 1 из 1000** рожениц, сепсис 1 из 2000 (у 3-4% из них септический шок)
- Сепсис может развиваться **фульминантно**, у **40%** пациентов от момента появления первого симптома инфекции до «развернутой картины сепсиса» проходит **менее 24 часов**, из них половина умирает в первые сутки, **73% не имеют лихорадки** на момент дебюта болезни, а **25%** в течение всего периода болезни [Bauer M, 2015]
- **у 75%** проходит **менее 9 часов** между первыми признаками инфекции и сепсисом, **менее 2 часов- у 50%** (национальное исследование материнского сепсиса в Великобритании [Acosta C 2014])

International Journal of Obstetric Anesthesia (2018) xxx, xxx-xxx  
0959-289X/\$ - see front matter © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.04.010>



ELSEVIER

[www.obstetanaesthesia.com](http://www.obstetanaesthesia.com)

REVIEW ARTICLE

## Sepsis in pregnancy and the puerperium

C.E.G. Burlinson,<sup>a</sup> D. Sirounis,<sup>b,c</sup> K.R. Walley,<sup>b,d</sup> A. Chau<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesia, British Columbia Women's Hospital, Vancouver, BC, Canada

<sup>b</sup>Division of Critical Care Medicine, Department of Medicine, St. Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada

<sup>c</sup>Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

<sup>d</sup>Centre for Heart Lung Innovation, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

### ABSTRACT

Sepsis remains a leading cause of maternal morbidity and mortality. Recognition and treatment of maternal sepsis are often delayed due to the physiological adaptations of pregnancy and vague or absent signs and symptoms during its initial presentation. Over the past decade, our understanding of sepsis has evolved and maternal early warning systems have been developed in an effort to help providers promptly identify and stratify parturients who are at risk. In addition, new consensus definitions and care bundles have recently been published by the World Health Organization and the Surviving Sepsis Campaign to facilitate earlier recognition and timely management of sepsis. In this narrative review, we summarize the available evidence about sepsis and provide an overview of the research efforts focused on maternal sepsis to date. Controversies and challenges surrounding the anesthetic management of parturients with sepsis or at risk of developing sepsis during pregnancy or the puerperium will be highlighted.

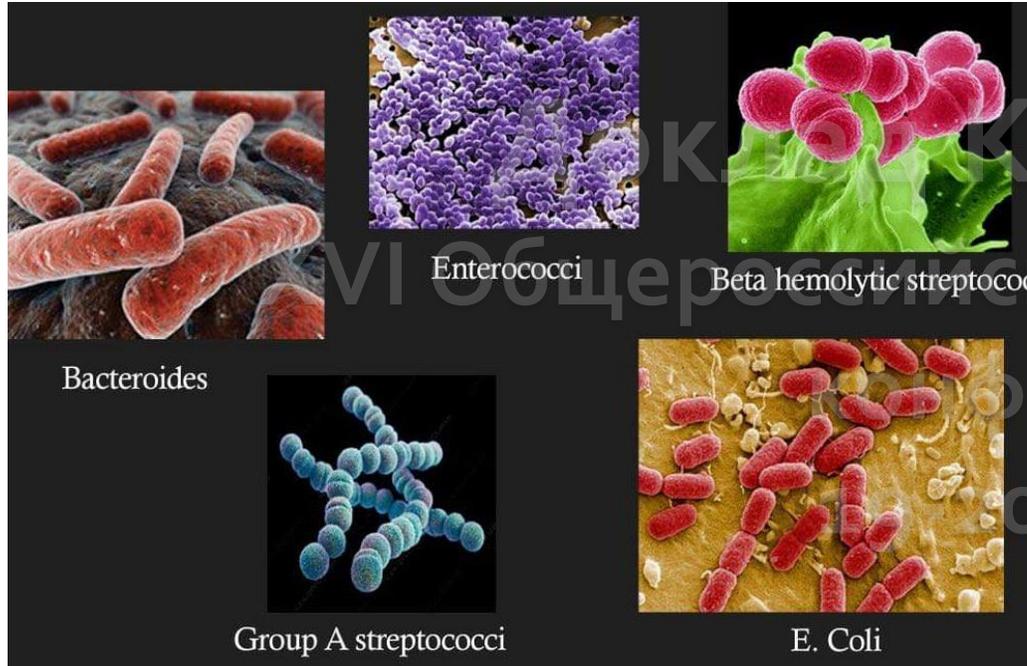
© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Pregnancy; Sepsis; Puerperium; Obstetric anesthesia; Maternal sepsis

Burlinson CEG et al. Sepsis in pregnancy and the puerperium. Int J Obstet Anesth (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.04.010>

# СЕПСИС В АКУШЕРСТВЕ

- Физиологические гестационные изменения скрывают первые гемодинамические септические изменения (тахикардия, снижение АД)
- ↑ОЦК и индуцированная прогестероном вазодилатация позволяет женщинам более длительное время компенсировать генерализованную инфекцию



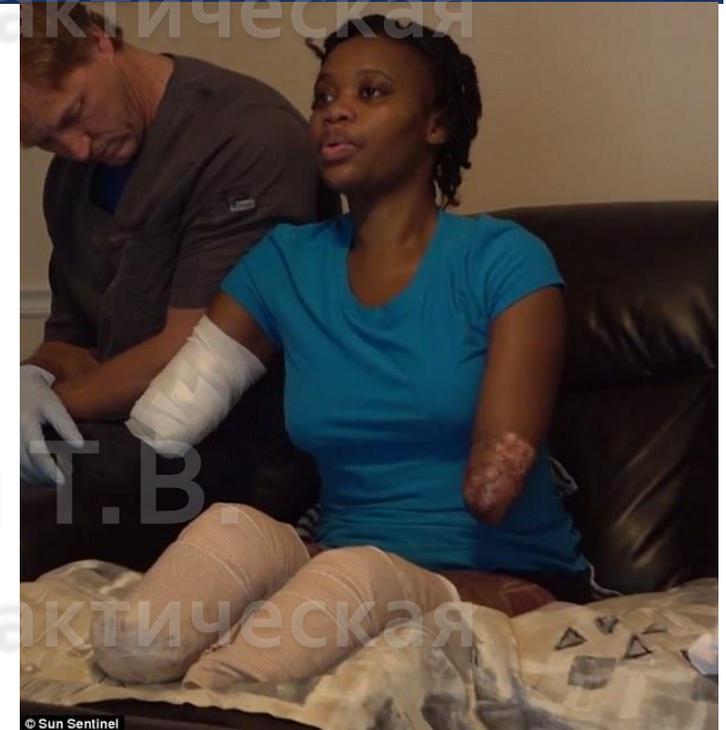
# СЕПСИС В АКУШЕРСТВЕ

- Пациенты с сепсисом **всегда имеют нарушения свертывания** разной степени выраженности (от незначительной активации до развернутого ДВС-синдрома)
- **Признаки ТМА- до 70% пациентов** с сепсисом: возможно как снижение уровня ADAMTS13 вследствие выработки антител, так и избыточная активация комплемента.
- **ТМА может выходить на первый план** в клиническом представлении болезни.



# ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА В АКУШЕРСТВЕ

- Медицинское прерывание
- Самопроизвольный выкидыш
- Инвазивные процедуры во время беременности
- Кесарево сечение
- Преждевременные роды
- Длительный безводный промежуток
- Преждевременное излитие околоплодных вод
- Послеродовое кровотечение
- Мертворождение
- Многоплодная беременность
- Бессимптомная бактериурия
- Хронические заболевания(СД и др)

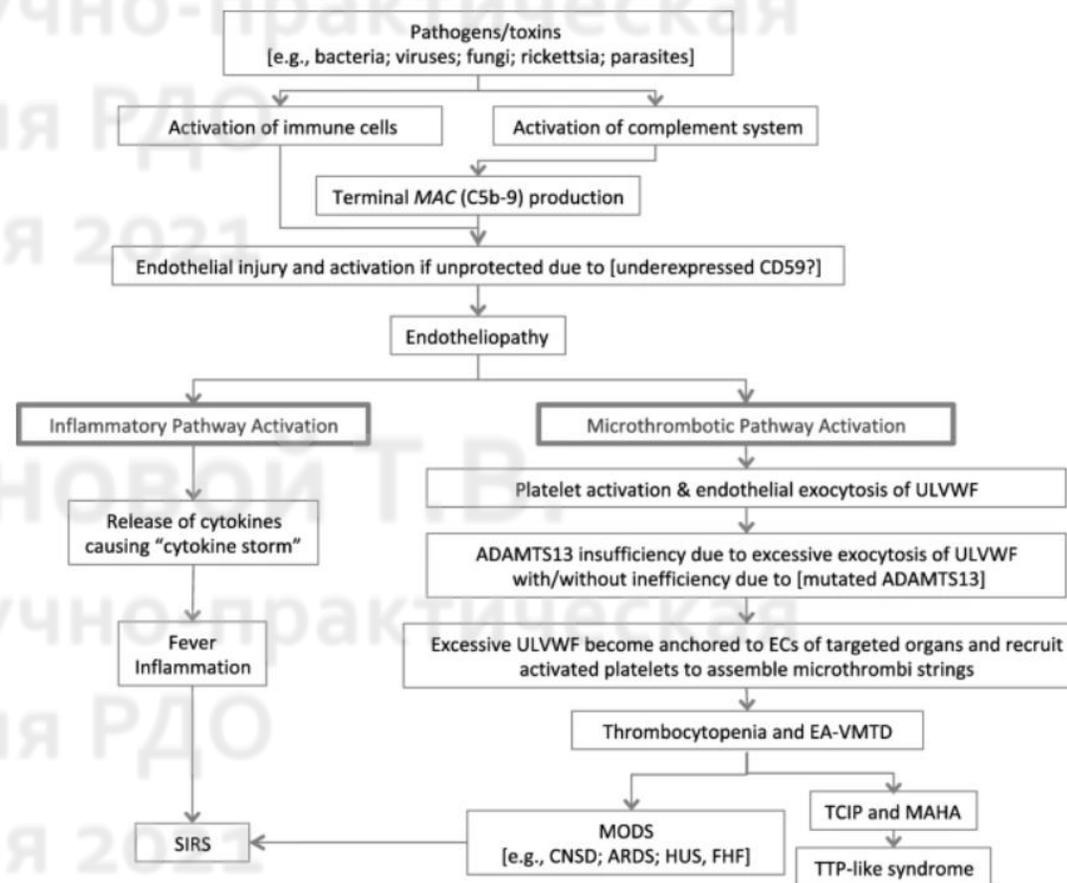


# «СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ МИКРОТРОМБИОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ»

- В норме иммунная система уничтожает патогенный микроорганизм на ранней стадии сепсиса с помощью своевременного применения эффективной противомикробной терапии
- Если иммунная система «неэффективно» работает (или становится неэффективной), то сепсис переходит в эндотелиопатию, развивая множественные септические синдромы
- Хотя воспаление является серьезным клиническим синдромом, оно не является основным фактором, приводящим к гибели «хозяина», а вот микротромбообразование - является.
- Патогенез ТМА при сепсисе многокомпонентный: избыточное количество мультимеров фВ , активация комплемента и тд.

# «СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ МИКРОТРОМБОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ». ПАТОГЕНЕЗ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

- Полностью изменилось понимание развития ДВС при сепсисе. Если ранее считалось, что любой ДВС должен запускаться обнажением тканевого фактора (ТФ), то при сепсисе механизм иной
- Сепсис, возникающий из-за различных патогенов, вызывает генерализованное повреждение эндотелия
- Однако нарушения целостности эндотелия сосудов минимальны, и нет избыточного представления ТФ, с которого начинается типичная гиперкоагуляция
- активация собственной системы комплемента патогеном или эндотоксином провоцирует эндотелиальную дисфункцию, способствуя экзоцитозу мультимеров фВ и активации тромбоцитов
- Получается любой сепсис- это ТТП подобная коагулопатия, связанная с избытком мультимеров / недостаточной активностью ADAMTS 13.



Chang, J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thrombosis J* 17, 10 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0198-4>

# «СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ МИКРОТРОМБОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ»

- Эффективность антикомplementарной терапии установлена только для аГУС
- Поскольку активация комплемента при сепсисе в самом дебюте необходима для уничтожения патогена, теоретически антикомplementная терапия может навредить. И она должна быть противопоказана при сепсисе, пока мы не узнаем больше о точной роли комплемента на прогрессирующей стадии септической микротромбоэмболической болезни ( где возможно обсуждать ее пользу при эрадикации патогена)

- 17.01.19 на сроке 22 нед. доставлена в приемное отделение в сопровождении родственников с гектической лихорадкой без сознания
- В течение 4-5 дней кашель, лихорадка. Самостоятельно принимала парацетамол, однако после очередного приема-синкопа
- При госпитализации- множественные петехии, в связи с чем подозревался менингококковый менингит, люмбальная пункция- б/о
- Переведена в ОРИТ, интубирована, диагностирована антенатальная гибель плода, произведено КС и учитывая атонию выполнена тотальная гистерэктомия

Параметр	Колонка 1	Колонка 2	Колонка 3
Вид микроорганизма	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas monteilii</i>	<i>Candida albicans</i>
Биоматериал	моча		
Титр	1,0E+08 КОЕ	1,0E+08 КОЕ	1,0E+06 КОЕ
Амикацин	R	S	
Гентамицин	R	S	
Имипенем		S	
Левифлоксацин	R	R	
Меропенем	R	S	
Цефепим		S	
Цефепим	R		
Цефоперазон/сульбактам	R		
Цефтазидим	R	R	
Имипенем	R		



Тромбоциты 17,  
АЛТ, АСТ 4 нормы  
ЛДГ 3500  
СКр 362  
СН 50 менее 10%



Параметр	Колонка 1	Колонка 2	Колонка 3
Вид микроорганизма	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Биоматериал	зев		
Титр	1,0E+08 КОЕ	1,0E+08 КОЕ	1,0E+02 КОЕ
Амикацин	S		
Ампициллин	R	R	
Гентамицин	S	R	
Меропенем		S	
Цефепим		S	
Цефоперазон/сульбактам		S	

Параметр	Колонка 1	Колонка 2	Колонка 3
Вид микроорганизма	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Биоматериал	отделяемое влагалища		
Титр	1,0E+08 КОЕ	1,0E+08 КОЕ	1,0E+08 КОЕ
Амикацин	S	S	R
Ампициллин	R	R	
Гентамицин	R	S	
Меропенем			R
Цефепим	R	R	R
Цефоперазон/сульбактам	R	S	R
Цефотаксим	R		R
Цефтазидим	R	R	R
Ципрофлоксацин	R	S	R
Имипенем	S	S	R
Амоксициллин/Клавулановая кислота	R	S	

Параметр	Колонка 1
Вид микроорганизма	<i>Staphylococcus hominis</i>
Биоматериал	КРОВЬ
Гентамицин	S
Линезолид	S
Эритромицин	R
Клиндамицин	S
Норфлоксацин	R
Цефокситин	R

# Staphylococcus aureus –сепсис с ОПП

- Считает себя больной с 02.11.021, когда впервые появились жалобы на недомогание, слабость
- 13.11 и 14.11. - дважды повышение температуры до 38-40 С
- Госпитализация с АД 80 и 40
- Моча- бактерии

- Гемоглобин-101 г/л→64 г/л,
- Лейкоциты -  $9,3 \times 10^9$ /л,
- Тромбоциты до  $9-14 \times 10^9$ /л,
- Креатинин до 200 мкмоль/л
- Билирубин общий 160,8 ммоль/л,
- АЛТ 92,3 Ед/л, АСТ 171,7 Ед/л.
- Фибриноген 1,2 г/л
- Кумбс-+++



20.11.- предварительные данные бак посева:

обильный рост в околоплодных водах *Staphylococcus aureus*

# COVID-TMA

Доклад Кирсановой Т.В.

Тяжелые ишемические кожные дефекты,  
дыхательная и полиорганная недостаточность.



Обнаружение депозитов C3-9 в паренхиме легких и кожи при SARS-nCOV подчеркивает потенциальную роль комплемента в повреждении легких коронавирусной инфекцией

Депозиты фибрина в легочной ткани (микроскопия) и отложения C4d в легких, C3d, C5b-9, в капиллярах

# COVID-КОАГУЛОПАТИЯ

-НОВАЯ ФОРМА КОАГУЛОПАТИИ, ВТОМ ЧИСЛЕ С  
ПРИЗНАКАМИ ТМА



Различные ишемические поражения кожных покровов (кожно-некротические дефекты)



Описаны значимые АФА в значимых титрах.  
Могут вырабатываться вторично на повреждение  
эндотелия (быть эпифеноменом) и быть  
свидетелями катастрофы, а не его причиной?

Doi 10.1111/jdv.16544  
doi: 10.1111/JTH.14844

## ЦЕЛЬ

# Доклад Кирсановой Т.В.

XVI Всероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021

- Оценка частоты острого повреждения почек и выявление особенностей нефропатии при различных вариантах ТМА, ассоциированных с беременностью
- В исследование было включено 313 женщин, наблюдаемых и консультированных, в том числе по каналу телемедицины, в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ с 2012 по 2021 год.
- Средний возраст пациенток составил  $31,52 \pm 3,63$  года

XVI Всероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021

# Доклад Кирсановой Т.В.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1 группа аГУС, (n=71)	2 группа HELLP-синдром (n=124)	3 группа другие ТМА (n=13)	4 группа тяжелая ПЭ (n=35)	5 группа умеренная ПЭ (n=35)	6 группа Контроль(n=35)
-----------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	------------------------------------	----------------------------

- **Первая группа** включила пациенток с аГУС и состояла из 71 женщины от 17 до 42 лет, средний возраст  $29,7 \pm 6,67$  лет.
- **Вторая группа** – 124 пациентки с HELLP-синдромом от 19 до 46 лет, средний возраст  $33,12 \pm 5,01$  лет. Данное осложнение беременности было диагностировано согласно критериям Tennessee: тромбоциты  $< 100\ 000^9$  /л, АСТ  $> 70$  ЕД/л, ЛДГ  $> 600$  ЕД/л.
- **Третью группу** составили 13 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали и ТТП, и сепсис
- **Четвертую и пятую группы** составляли пациентки с преэклампсией (ПЭ) по 35 женщин в каждой группе- тяжелой (от 22 до 42 лет, средний возраст  $32,55 \pm 1,55$  лет) и умеренной (возраст варьировался от 18 до 40 лет, среднее значение  $31,77 \pm 1,77$  лет) соответственно. Диагноз преэклампсии был установлен согласно действующим клиническим рекомендациям.
- **Шестая группа** представляла собой группу контроля, куда было включено 35 женщин от 23 до 38 лет с нормально протекающими беременностью и послеродовым периодом без признаков ТМА. Средний возраст в группе контроля составил  $31,86 \pm 4,96$  лет.

# Доклад Кирсановой Т.В.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОПП

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021

- Поскольку консенсусное определение ОПП при беременности не установлено (физиологические изменения при беременности не учитываются ни в одних из них), мы использовали следующие критерии для диагностики (любой из трех), рекомендованные Prakash J и соавт. для диагностики ОПП в акушерской практике: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина  $> 1$  мг / дл или  $90$  мкмоль/л, (2) темп диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение  $6$  ч / анурия и (3) необходимость диализа

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021

## МАТЕРИНСКИЕ ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

- Только у пациенток с аГУС (1 гр.) отмечался летальный исход матери (в 12 случаях из 71 (16,90%))
- В одном случае (8,3 %) причиной смерти стала массивная ТЭЛА
- А в остальных (92.7%) прогрессирующая полиорганная недостаточность с развитием острой сердечно-легочной недостаточности. Все эти пациентки находились на ИВЛ, им проводилась заместительная почечная терапия.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ТМА ПРИ АГУС, HELLER – СИНДРОМЕ И ДРУГИХ ВАРИАНТАХ ТМА

## Сердечно-сосудистые

- Тромбоэмболия
- Артериальная гипертензия
- Кардиомиопатия
- Инфаркт миокарда
- Сердечная недостаточность

## Легочные

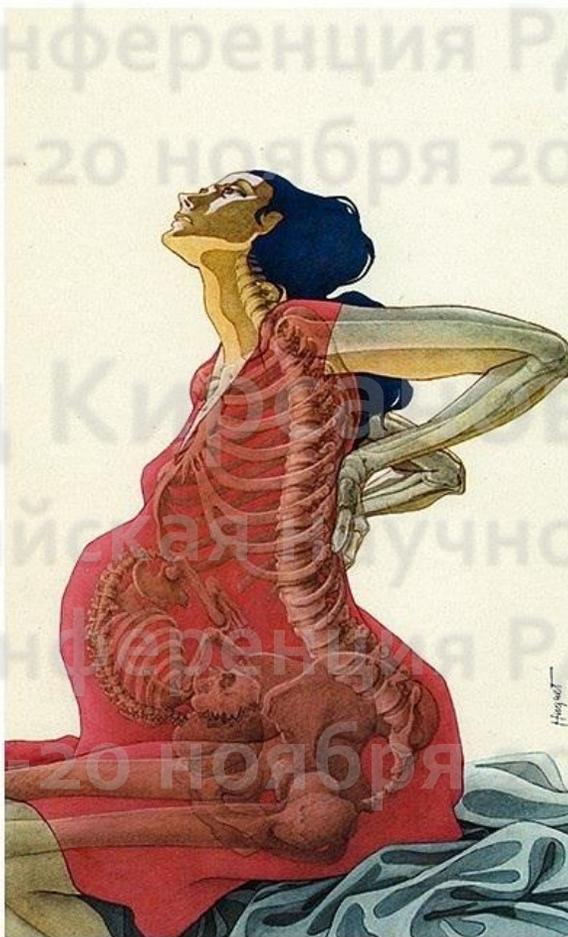
- Легочная гипертензия
- Геморрагический альвеолит
- Отек легких
- ИВЛ
- гидроторакс

## Кожа

- Петехии
- Гематомы
- Язвы
- Гангрена
- ливедо

## Глаза

- Туман перед глазами
- Ангиопатия стчатки
- Сосудистые окклюзии



## ЦНС

- Нарушение сознания
- Психотические реакции
- Эпи активность
- ОНМК, ТИА

## ЖКТ Некрозы печени

- Панкреатит, СД
- Колит, диарея
- Тошнота, рвота
- Боли в животе

# Доклад Кирсановой Т.В.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТМА

	1 группа (аГУС, n=71)	2 группа HELLP-синдром (n=124)	3 группа другие ТМА (n=13)	4 группа тяжелая ПЭ (n=35)	5 группа Умеренная ПЭ (n=35)	6 группа Контроль (n=35)
<b>Гемоглобин, г/л</b>	65,38±2,02	88,47±3,53	80,44±11,58	119,05±4,64	117,91±4,63	119,62±3,66
<b>Тромбоциты, <math>\times 10^9</math>кл/мл</b>	48,46±9,49	91,69±11,01	63,14±33,32	185,27±18,96	205,75±26,89	224,02±18,66
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	375,56±53,56	103,86±9,77	269,06±139,99	73,26±5,55	71,73±6,16	65,86±4,07
<b>Аст, Ед/л</b>	335,76±126,43	239,64±50,70	230,34±160,43	29,55±5,17	33,04±11,95	21,53±2,47
<b>Алт, Ед/л</b>	291,21±148,40	263,73±61,57	164,72±151,57	27,63±5,46	26,01±6,12	16,48±2,43
<b>Протеинурия, г/л</b>	3,96±2,00	2,17±0,42	2,89±1,91	2,09±0,42	1,07±0,29	0,00±0,00

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК: КРЕАТИНИН

	1 группа (аГУС, n=71)	2 группа HELLP-синдром (n=124)	3 группа другие ТМА (n=13)	4 группа тяжелая ПЭ (n=35)	5 группа Умеренная ПЭ (n=35)	6 группа Контроль (n=35)
Креатинин, мкмоль/л	375,56±53,56	103,86±9,77	269,06±139,99	73,26±5,55	71,73±6,16	65,86±4,07

- **Все пациентки с аГУС (100%) имели ОПП различной степени выраженности.** Максимальное значение креатинина было зафиксировано у пациентки с аГУС составило 1078 мкмоль/л.
- 48 из 124 пациенток второй группы (39%) и 7 из 13 из третьей (53%) также соответствовали критериям ОПП.
- В четвертой и пятой группах по 4 пациентки (по 11,4%) имели признаки ОПП, при этом максимальный уровень креатинина у одной пациентки с тяжелой ПЭ составил 117 мкмоль/л.

(p 1,2;1,4;1,5 и 1, 6 <0.05, p 3,2;3,4;3,5 и 3,6 <0.05)

# ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК: АНУРИЯ И ПОТРЕБНОСТЬ В ЗПТ

	1 группа аГУС, n=71	2 группа HELLP- синдром (n=124)	3 группа другие ТМА (n=13)	4 группа тяжелая ПЭ (n=35)	5 группа Умеренная ПЭ (n=35)	6 группа Контроль (n=35)
Потребность в ЗПТ	68 (95%)	2 (1.6%)	6 (46%)	-	-	-

- До 95% (68 из 71) из первой и 46% (6 из 13) из третьей группы нуждались в заместительной почечной терапии
- Во второй группе только двум пациенткам проводилась кратковременная заместительная почечная терапия. Все пациентки с HELLP синдромом полностью восстановили функцию почек к моменту выписки

# Доклад Кирсановой Т.В.

XVI Всероссийская научно-практическая конференция РДО

- Среди пациенток с HELLP-синдромом и неблагоприятными перинатальными исходами (анте- или ранняя неонатальная смерть) частота развития ОПП достигала 39% (9 из 23)

**ОПП- риск неблагоприятных перинатальных исходов**

- HELLP –синдром неблагоприятные перинатальные исходы 18.55% (23 ребенка).
- При аГУС и других вариантах ТМА 17,14% и 15,38% соответственно

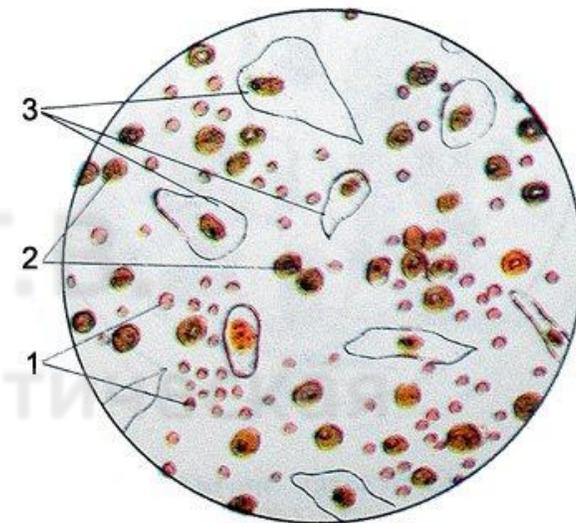
## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК: ПРОТЕИНУРИЯ

	1 группа аГУС, n=71	2 группа HELLP-синдром (n=124)	3 группа другие ТМА (n=13)	4 группа тяжелая ПЭ (n=35)	5 группа Умеренная ПЭ (n=35)	6 группа Контроль (n=35)
Протеинурия, г/л	3,96±2,00	2,17±0,42	2,89±1,91	2,09±0,42	1,07±0,29	0,00±0,00

- В связи со сложностью оценки показателя суточной протеинурии большинству пациенток с ТМА, мы оценивали количество белка в разовой порции мочи. Протеинурия различной степени выраженности отмечалась у всех пациенток, кроме группы контроля.
- Максимальные показатели белка в моче были зафиксированы в первой и третьей группах

# ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК: ИЗМЕНЕНИЕ МОЧЕВОГО ОСАДКА

- Мочевой осадок исследован не всем
- 1 группа: Из 18 пациенток, у которых помимо белка исследовался мочевой осадок, 12 (66,6%) имели эритроцитурию различной степени выраженности, а 6 (33,3%)- асептическую лейкоцитурию.
- 2-я группа: из 124 эритроцит- и гемоглобинурия была зарегистрирована у 40 (32,2%), и только у 8 (6,4%) асептическая лейкоцитурия
- 3-я группа: 3 пациентки, у всех у них была выявлена минимальная эритроцитурия



Элементы организованного осадка мочи

1 - эритроциты; 2 - лейкоциты; 3 - клетки эпителия мочевого пузыря

# ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПНГ КАК ПРОТОТИП ПОВРЕЖДЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ ТМА: ДАЖЕ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРОРЫВНОМ ГЕМОЛИЗЕ ПОРАЖЕННЫМИ ОКАЗЫВАЮТСЯ БОЛЕЕ 30-50% КАНАЛЬЦЕВ

Всего 6 нефробиопсий пациентов с аГУС  
У всех есть признаки выраженного  
повреждения канальцев

Препарат представлен более 100 клубочков. Клубочки эндокапиллярной гиперклеточны за счет набухания эндотелиальных клеток без сопутствующей эндотелиальной пролиферации (эндотелиоз).

Интерстиций не изменен, интерстициальная инфильтрация не выявлена. Во многих канальцах отмечается повреждение канальцевой эпителиальной выстилки с частичной утратой «щеточной каймы» с отслоением канальцевого эпителия и отслоением базальной мембраны.

Артерии и артериолы – без особенностей

**Заключение:** Острый канальцевый некроз.

Комментарий: Явления эндотелиоза могут быть следствием либо проявлением ранней стадии тромботической микроангиопатии.

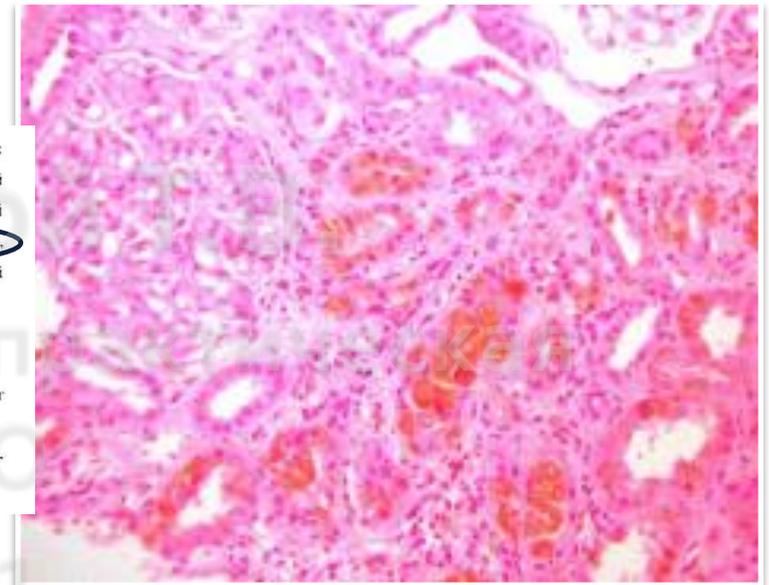
Дата: 11.06.21

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Остаточные очаговые острые и хронические микроангиопатические изменения ткани почки: очаговый умеренный эндотелиоз капилляров, артериол и мелких артерий; очаговый умеренный субэндотелиальный отек стенок артериол и мелких артерий; полный (14%) и вторичный ишемический «перихилярный» сегментарный (12%) гломерулосклероз; **очаговое острое повреждение эпителия канальцев;** очаговое слабовыраженное тубуло-интерстициальное воспаление; незначительный субкапсулярный ишемический тубуло-интерстициальный фиброз (10%); *BE3* артериоло-артериосклероза.

**Комментарий:**

- Учитывая анамнез, клинико-лабораторные данные и их динамику, гистологическая картина не противоречит клинической концепции аГУС и может соответствовать разрешению его острой атаки.

- (!) В материале отсутствуют признаки ДВС-синдрома любой степени давности и признаки инфекционно-ассоциированного поражения.

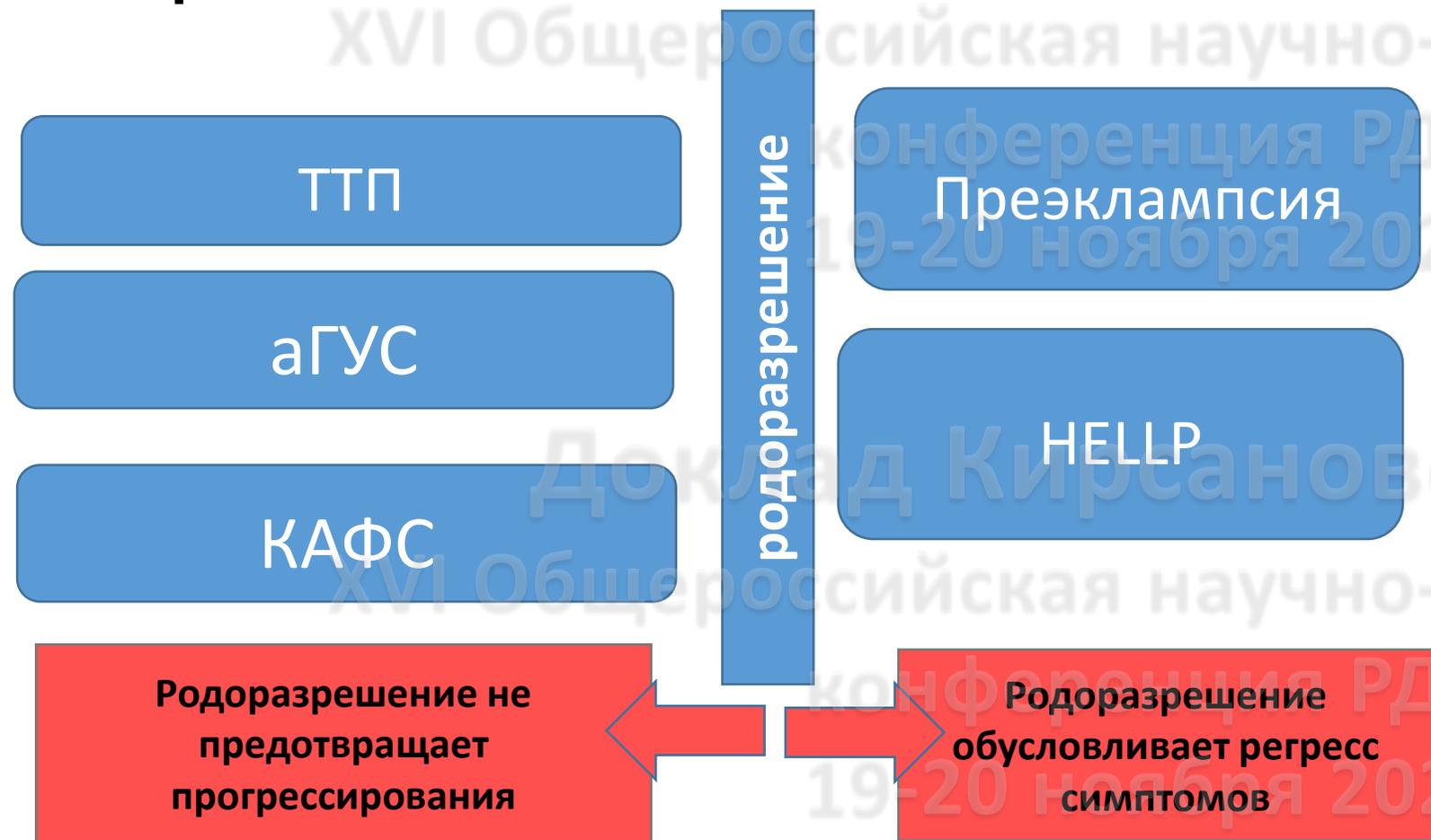


- Фульминантное развитие ТМА
- Быстрое реагирование
- Когда начинать терапию? Чем?



Диагноз атипичного ГУС- диагноз исключения

# Основные формы ТМА в акушерской практике



- Первоначальное обследование беременных должно включать оценку соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 / плацентарного фактора роста (sFlt1 / PIGF), позволяющей диагностировать преэклампсию в сомнительных случаях.
- Отношения sFlt-1 / PIGF более 85 до 34 недель беременности и более 110 после 34 недель явно указывают на ПЭ / эклампсию или HELLP-синдром, тогда как отношения ниже 38 предполагают альтернативный диагноз.

# АЛГОРИТМ ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ТМА, АССОЦИИРОВАННОЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

В случае наличия жизнеугрожающих противопоказаний к проведению плазмообмена до их разрешения при ADAMTS13 >10% – экулизумаб, ADAMTS13 <10% -иммуносупрессия

уровень ADAMTS13 до лечения

Мониторинг количества тромбоцитов, ЛДГ, креатинина

До получения результатов плазмообмен(ПО) 4 – 5 дней  
1-2 день 20-30-50 мл/кг  
3-5 день 10-30 мл/кг

**Эффект**

Продолжить плазмообмен до нормализации ЛДГ и тромбоцитов

**Недостаточный эффект**

**АФА +**

**ADAMTS13 >10%**

**ADAMTS13 <10% - продолжить плазмообмен ежедневно**

**кафс**  
(при поражении более 3 органов)  
**+глюкокортикоиды**

**аГУС**  
**экулизумаб**

**ТТП**  
**Иммуносупрессивная терапия**

Тромботические микроангиопатии

Disseminated intravascular coagulation HUS  
TTP APLS  
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome  
Antiphospholipid syndrome Thrombotic Thrombocytopenic Purpura  
DIC



аГУС- всегда диагноз  
исключения!

What's Left?

aHUS

# С.1992г.р.

- Родоразрешена утром 16.04.2018 в экстренном порядке с диагнозом:
- Беременность 37 5/7 нед. Тяжелая преэклампсия. СЗРП.  
Ребенок 2300 гр, 47 см, 9/10 Апгар, кровопотеря 200 мл  
В раннем послеоперационном периоде прогрессивное ухудшение:
- олиго-анурия
- повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ)
- тяжелая анемия (Hb 118-98-86 г/л)
- тромбоцитопения (204-164-60 тыс в мкл)

Жалобы: нарушение зрения, слабость, тошнота. Заторможена.  
Кожа бледная, множественные гематомы Пастозность н/конечностей, лица. 36,9 С Сатурация 95% (атм.) ЧД 22-25 в мин ЧСС 97 в мин АД 195/110 мм рт ст 140/90 (ганглиоблокаторы + нитраты)  
Печень +2 см Матка плотная. Выделения скудные сукровичные  
Анурия. Моча (10 мл) бурая, мутная.  
Кровоточивость из мест вколов, умеренно промокает повязка

## АФА, ADAMTS13, прямая и непрямая Кумбса

показатели	1 сутки	2 сутки
креатинин	112	256-338
Hb г/л	73	40-36
Тромбоциты *10(9)/л	33	8-13
ЛДГ	1995	3200
АЛТ	848	
АСТ	876	

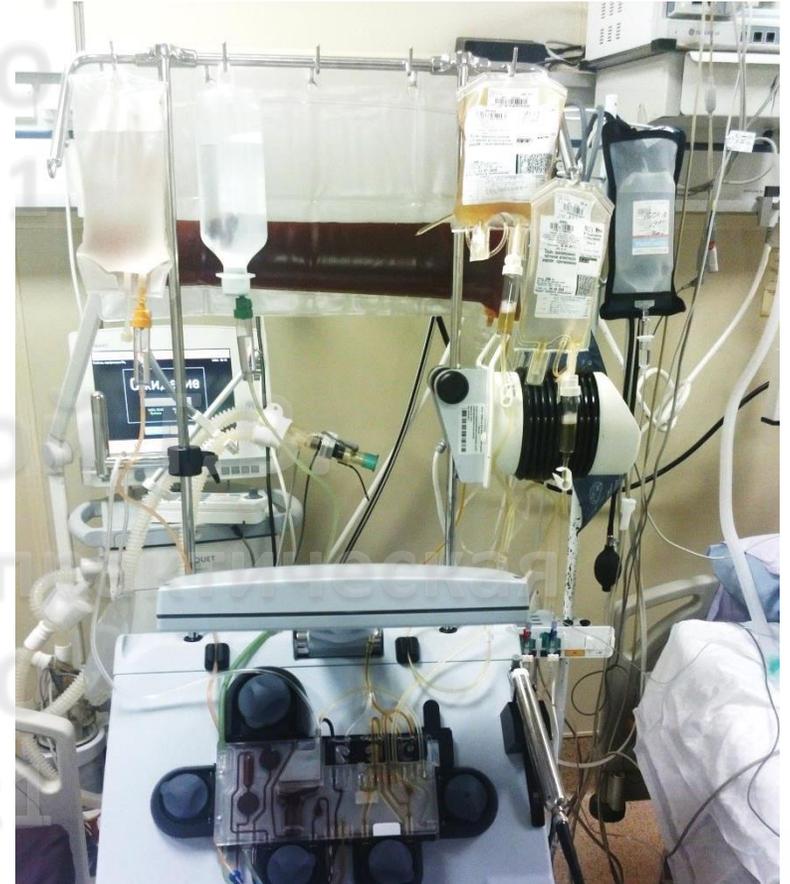
С.1992г.р.

В течение первых 18 часов после поступления в Центр проведено 2 сеанса **плазмообмена**  
Плазмозамещение **3900** и **4600** мл через диализный катетер бедренной вены

Результат: - снижение уровня трансаминаз  
– восстановление коагуляционного потенциала (фибриноген 3,2)

### **Однако:**

- тромбоцитопения (12 тыс)
- стойкая анемия
- нарушения дыхания
- артериальная гипертензия 3 ст., плохо поддающаяся терапии
- анурия на фоне активной стимуляции
- Прогрессивное нарастание уровня креатинина до 500 мкмоль/л, мочевины



# Экулизумаб – моноклональное антитело к C5-компоненту



# Плазмообмен при атипичном гемолитико-уремическом синдроме

категория	
I	Показан в качестве терапии 1-ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии ( антитела к фактору H, 2C)
II	Терапия 2ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии (мутации генов белков-регуляторов комплемента, 2C)
III	Роль ПО неясна, принятие решение о начале терапии индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации
IV	Плазмообмен не эффективен, может быть вреден (мутация MCP, 1C)

## Thrombotic microangiopathies treated with plasma exchange

Disorder <sup>a</sup>	Pathophysiology	Patient Population	Signs and Symptoms	ASFA Category <sup>2</sup>	ASFA Recommendation Grade <sup>2</sup>
aHUS (complement-mediated TMA)	Endothelial damage due to unregulated complement activation	Adults or children	MAHA, thrombocytopenia, and acute kidney injury	Complement gene Mutations—II Membrane cofactor mutations—IV Factor H autoantibodies—I	Complement gene Mutations—2C Membrane cofactor mutations—1C Factor H autoantibodies—2C

- 45% пациенток (10) получали экулизумаб.
- В 9 из 10 случаев экулизумаб был назначен из-за недостаточного ответа на плазмотерапию
- 100% пациенток имели положительный ответ на терапию экулизумабом, как со стороны гематологических параметров, так и со стороны функции почек

Терапия	Пациенты N (%)	Гематологический ответ	Ответ со стороны почек
Плазмообмен	17 (77%)	47%	18%
Инфузии СЗП	3 (14%)	100%	67%
Экулизумаб	10 (45%)	100%	100%

# Экулизумаб- не «золотая» пуля

Доклад Кирсановой Т.В.

XVI Общероссийская научно-практическая

конференция РДО

19-20 ноября 2021



- Далеко не все случаи ОПП при беременности - это аГУС
- Не стоит назначать экулизумаб всем терминальным больным в качестве терапии отчаяния
- Блокада комплемента должна проводиться только если все возможные триггеры выявлены и удалены

Доклад Кирсановой Т.В.

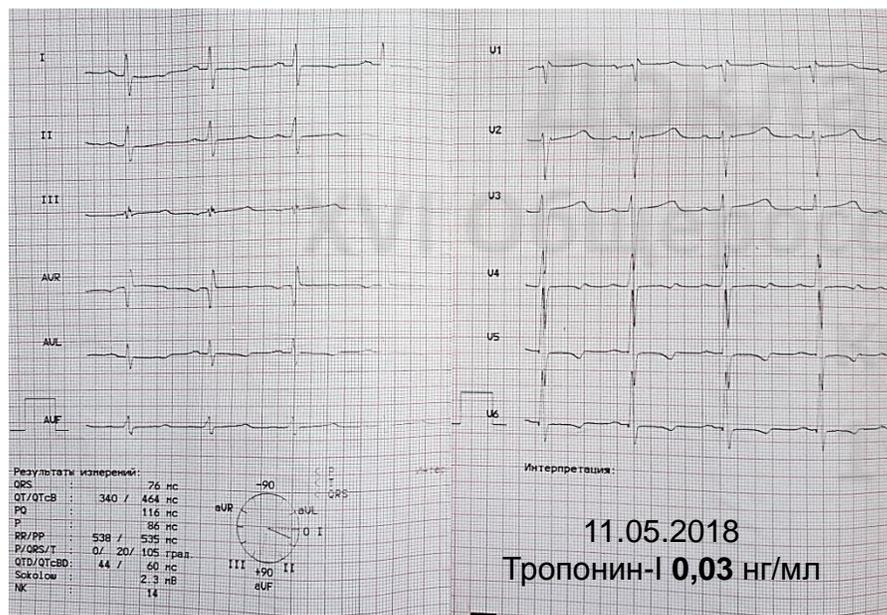
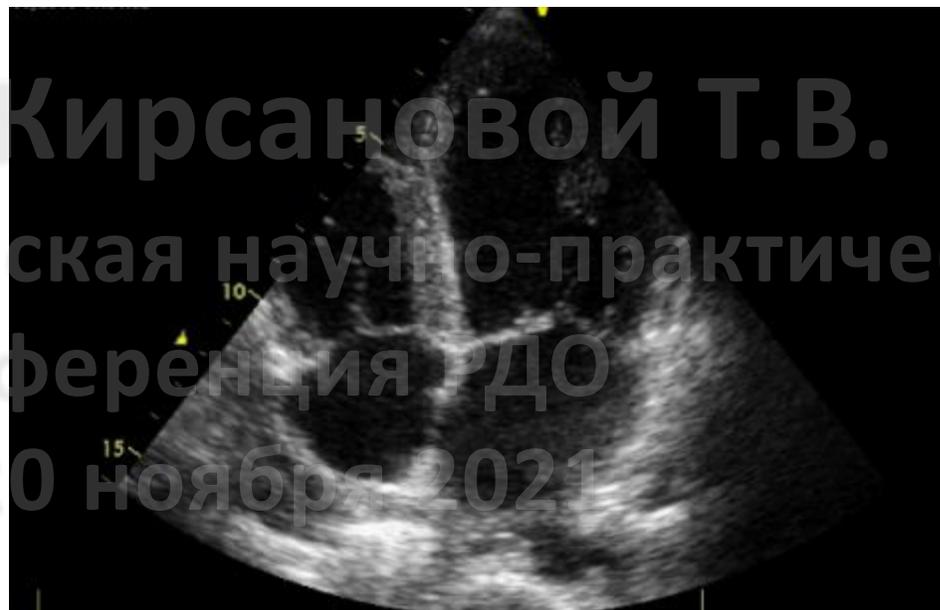
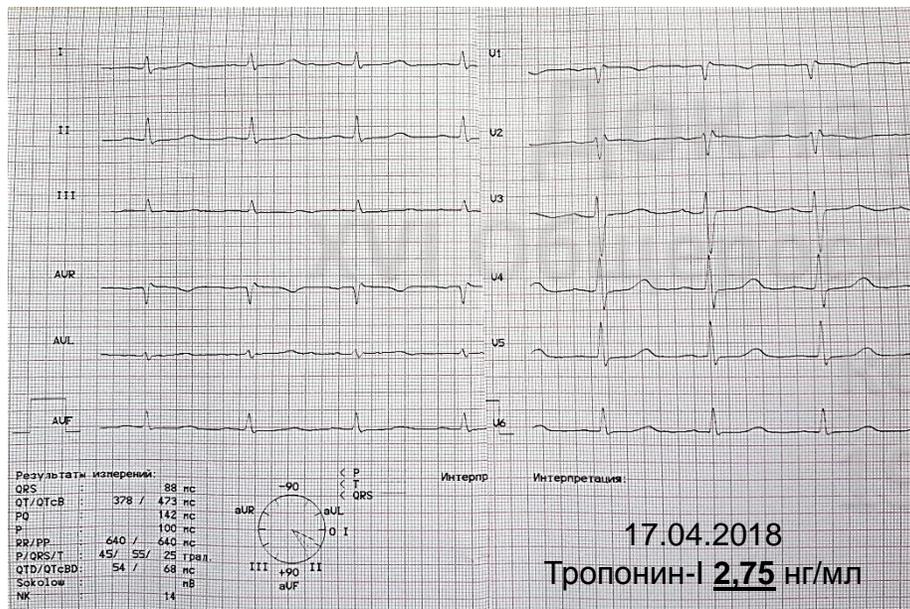
XVI Общероссийская научно-практическая

конференция РДО

19-20 ноября 2021

С.1992г.р.

## Изменения ЭКГ в динамике



### 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/м<sup>2</sup>, 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.**



# ПЛАЗМООБМЕН ПРИ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

категория	
I	Показан в качестве терапии 1-ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии ( антитела к фактору H, 2C)
II	Терапия 2ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии (мутации генов белков-регуляторов комплемента, 2C)
III	Роль ПО неясна, принятие решение о начале терапии индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации
IV	Плазмообмен не эффективен, может быть вреден (мутация MCP, 1C)

## Thrombotic microangiopathies treated with plasma exchange

Disorder <sup>a</sup>	Pathophysiology	Patient Population	Signs and Symptoms	ASFA Category <sup>2</sup>	ASFA Recommendation Grade <sup>2</sup>
aHUS (complement-mediated TMA)	Endothelial damage due to unregulated complement activation	Adults or children	MAHA, thrombocytopenia, and acute kidney injury	Complement gene Mutations—II Membrane cofactor mutations—IV Factor H autoantibodies—I	Complement gene Mutations—2C Membrane cofactor mutations—1C Factor H autoantibodies—2C

# Заключение

- Острое повреждение почек, возникающее во время беременности или в послеродовом периоде, является серьезным акушерским осложнением
- Различные варианты ТМА - основные причины акушерских ОПП, которые могут иметь долгосрочные почечные, сердечно-сосудистые и нейрокогнитивные последствия
- Клинические, лабораторные и инструментальные данные, полученные в нашем исследовании подтверждают тот факт, что поражение почек является характерным признаком различных вариантов ТМА у беременных женщин, в том числе HELLP-синдрома
- АГУС является одним из наиболее грозных вариантов ТМА в акушерской практике как по тяжести нефропатии, так и по формированию полиорганной недостаточности с увеличением риска неблагоприятных осложнений для рожениц, и обязательно характеризуется развитием ОПП у женщин
- ОПП является основным фактором риска перинатальной смерти плода
- Остается важной верная и быстрая верификация варианта ТМА, а также более раннее распознавание ОПП в случаях HELLP-синдрома для правильного и своевременного начала лечения