



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52



Российский университет
дружбы народов

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИОЛОГА- РЕАНИМАТОЛОГА

А.Ю. Буланов

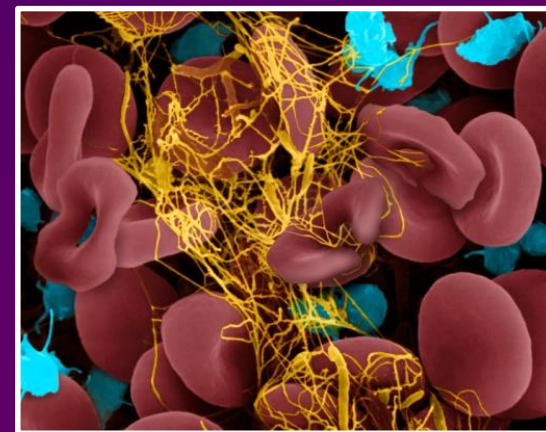
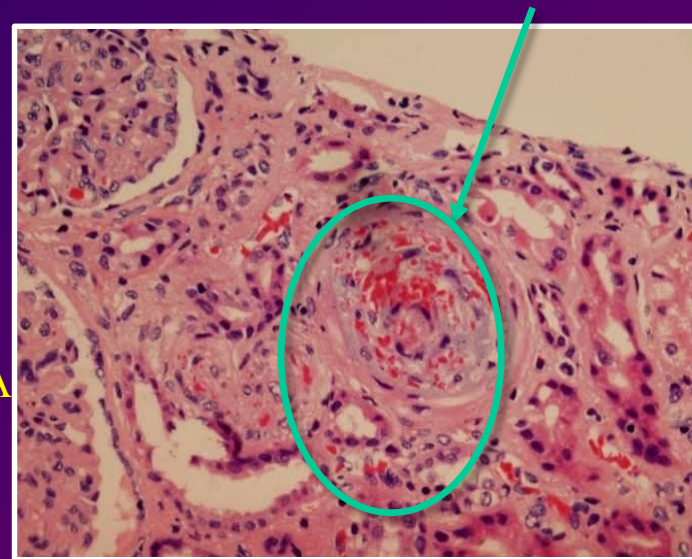
г. Москва

Тромботические микроангиопатии

- Группа заболеваний со сходными проявлениями (тромбоцитопения, микротромбирование и, как правило, гемолиз), но разным патогенезом.

Тромбоцитопения и микроангиопатический гемолиз

- При образовании тромбов активно «потребляются» тромбоциты
- Результат - тромбоцитопения
 - содержание тромбоцитов меньше <150000 на мм^3
 - или **>25% снижение от исходного количества**
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) развивается в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами в сосудах микроциркуляторного русла
- В мазке периферической крови выявляются шизоциты – обломки эритроцитов
- Множественные микротромбы приводят к ишемии и нарушению функций органов



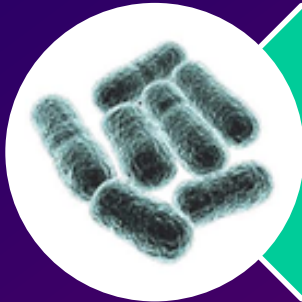
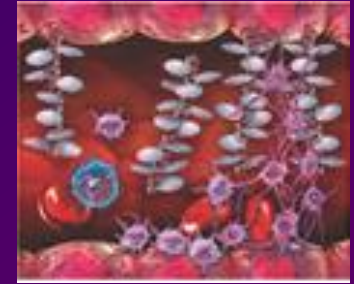
1. Noris M, et al. In: GeneReviews. The NCBI handbook [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), NCBI; November 2008. [cited 14 Oct 2010]. См по ссылке www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=husa.
2. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–1859.



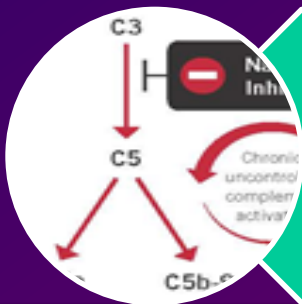
Причины развития системных ТМА



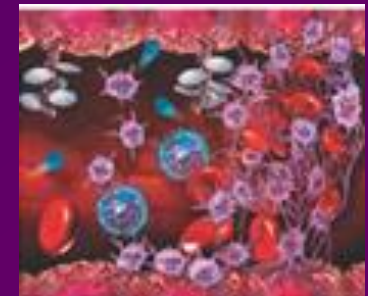
ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к чрезмерной агрегации тромбоцитов



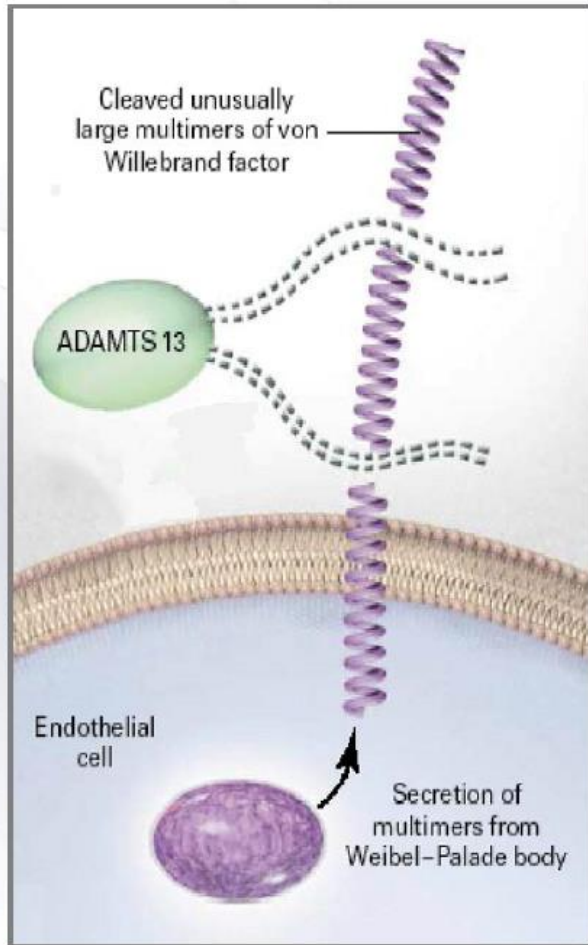
СТЕС-ГУС: кишечная палочка выделяет шига-токсин, который вызывает непосредственное повреждение эндотелия и чрезмерную активацию комплемента



аГУС: генетический дефект естественных ингибиторов приводит к хронической, неконтролируемой активации комплемента, вызывая непрерывное повреждение эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов



ADAMTS-13



ADAMTS -13

(a disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin-1-like domain)

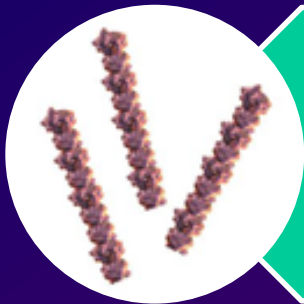
Металлопротеиназа, расщепляющая мультимеры фактора Виллебранда

Норма: 50-100%

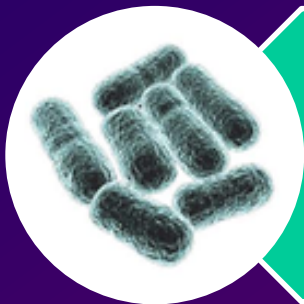
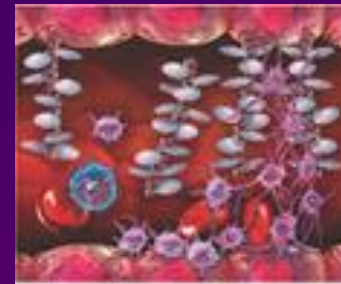
ТТП: менее 5%

5-20% - ?

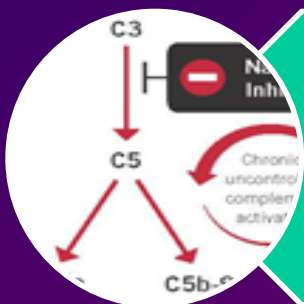
Причины развития системных ТМА



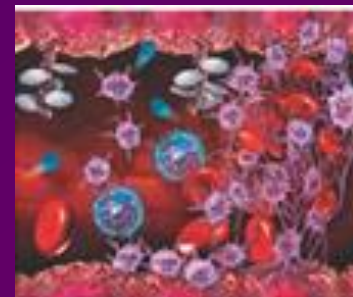
ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к чрезмерной агрегации тромбоцитов



СТЕС-ГУС: кишечная палочка выделяет шига-токсин, который вызывает непосредственное повреждение эндотелия и чрезмерную активацию комплемента



аГУС: генетический дефект естественных ингибиторов приводит к хронической, неконтролируемой активации комплемента, вызывая непрерывное повреждение эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов



Хроническая неконтролируемая активация комплемента приводит к непрерывному эндотелиальному повреждению, развитию ТМА и полиорганной недостаточности

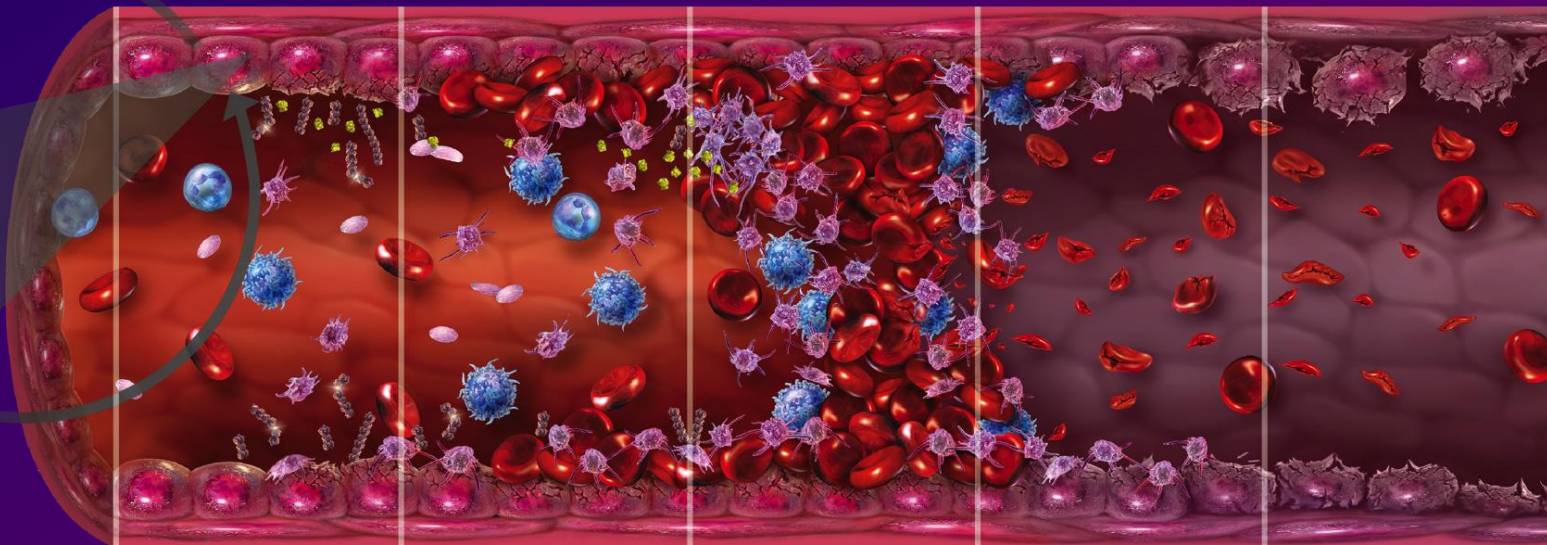
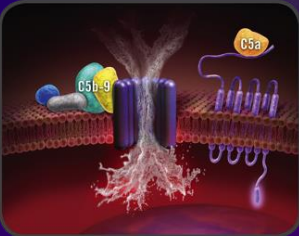
Увеличенная активация комплемента на исходном уровне

Хроническая активация комплемента

Комплемент-опосредованная ТМА

Ишемия

Прогрессирующее повреждение органов



Эритроцит



Лейкоцит



Тромбоцит



Активированный лейкоцит



Активированный тромбоцит



Фактор Фон Виллебранда



Протромботические факторы



Шизоцит

1. Noris M and Remuzzi G *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(3):174-80. 2. Laurence J. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(suppl 17):1-12. 3. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:2169-2181. 4. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; French Society of Pediatric Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-2400. 5. Nester CM, Thomas CP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:617-625.



Системная комплемент-опосредованная ТМА (аГУС) приводит к поражению многих жизненно важных органов

Почки: Более чем у 50% пациентов болезнь прогрессирует до ТПН¹

- Повышение креатинина, снижение рСКФ^{6,2,3}
- Протеинурия⁴
- Отеки,³
- Злокачественная гипертензия⁵

ЦНС: У 20 - 48% пациентов развивается неврологические проявления

- Острое нарушение мозгового кровообращения⁷
- Энцефалопатия⁵
- Судороги⁴

Кровь:

- Тромбоцитопения¹
- Снижение гаптоглобина¹
- Повышение ЛДГ¹
- Снижение гемоглобина¹
- Шизоциты¹

Глаза:

- тромбоз сосудов глаза⁸



Сердечно-сосудистая система: у 20 - 43% пациентов развиваются сердечно-сосудистые проявления⁴

- Инфаркт миокарда^{9,16}
- Артериальная гипертензия¹⁰
- Диффузная васкулопатия⁶
- Периферическая гангрена^{11,16}

ЖКТ: У 37% пациентов развиваются симптомы со стороны ЖКТ¹²

- Диарея¹³
- Колит⁷
- Тошнота/рвота¹⁴
- Панкреатит¹⁴
- Боли в животе⁷
- Гастроэнтерит⁴
- Некроз печени⁴

Легкие:

- Одышка⁹
- Легочное кровотечение¹⁵
- Отек легких⁹

- Полное клиническое обследование должно включать оценку разных систем органов

1. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood*. 2006;108:1267-1279. 2. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al; for the European Paediatric Study Group for HUS. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-696. 3. Ståhl A-L, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. *Blood*. 2008;111:5307-5315. 4. Neuhaus TJ et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521. 5. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:1844-1859. 6. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 7. Ohanian M et al. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12. 8. Larakeb A et al. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1967-1970. 9. Sallée M et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032. 10. Kavanagh D et al. *Med Bull*. 2006;77-78:5-22. 11. Malina M et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1678. 12. Langman C. *Haematologica*. 2012;97(s1):195-196. 13. Zuber J et al. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35. 14. Dragon-Durey M-A et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187. 15. Sellier-Leclerc A-L al; French Society of Pediatric Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400. 16. Noris M and Remuzzi G *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174-80.



Акушерские ТМА

- Преэклампсия, включая HELLP-синдром (эндотелиальное повреждение)
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (дефицит ADAMTS 13)
- aГУС (дисфункция компонента)

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

- Врожденная
Около 100 в мире
- Приобретенная
(острая)
4-6 на 1 млн в год

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

- Врожденная
Около 100 в мире

- Приобретенная (острая)

4-6 на 1 млн в год

- Причины:

- беременность

- лекарства (клопидогрель,
симвастатин, триметоприм,
пегинтерферон)

- ВИЧ, опухоли, панкреатит,
трансплантации

Сходства и различия между аГУС и STEC-ГУС

Фактор	аГУС	STEC-ГУС
Этиология	Генетический дефект регуляции комплемента; хроническая неконтролируемая активация комплемента	Шига-токсин продуцирующие бактерии, с гиперактивацией комплемента; продолжающейся от нескольких недель до месяцев
Симптомы	Тромбоцитопения, гемолиз, тромбозы в сосудах малого калибра с поражением головного мозга, почек, сердца, ЖКТ и других органов	Тромбоцитопения, гемолиз, тромбозы в сосудах малого калибра с поражением головного мозга, почек, сердца, ЖКТ и других органов
Возраст	Около 60% пациентов – дети	Не бывает ранее 6 мес, более характерно для детей от года до 7 лет.
Диарея	Иногда, до 30%	Характерный признак всегда
Течение	Хроническое, с постоянной неконтролируемой активацией комплемента: Волнообразное течение, рецидивы	Активация комплемента может продолжаться несколько месяцев от дебюта. Никогда не рецидивирует!!!
Шига-токсин	Негативно или редко позитивно (триггер при соответствующем анамнезе, в т.ч., наследственном, тяжелом или затянувшемся течении, выявленных мутациях комплемента)	Позитивно, но даже при этом следует подозревать аГУС. Мутации комплемента выявлены у 22% больных STEC-ГУС, подтверждая необходимость исключения аГУС.

Современная концепция развития аГУС

Факторы, активирующие систему комплемента или/и повреждающие эндотелий



Предрасполагающие генетические факторы



Факторы, вызывающие /усиливающие активацию системы комплемента



При обнаружении симптомов ТМА необходимо с первых шагов правильно провести лабораторную диагностику

Тромбоцитопения^{1,2}

Количество тромбоцитов <150 000 или >25% снижение от исходного уровня¹

И
И

Микроангиопатический гемолиз^{2,3}

Шизоциты^{2,3} и/или подъем ЛДГ² и/или снижение гаптоглобина² и/или снижение гемоглобина²

Плюс 1 или несколько следующих симптомов:

Неврологические симптомы⁴⁻⁷

Спутанность сознания^{4,5} и/или судороги^{6,8} и/или другие церебральные нарушения⁵

Нарушение функции почек^{2,9,10}

Подъем креатинина¹⁰ и/или снижение рСКФ^{2,10} и/или подъем артериального давления¹¹ и/или отклонение в общем анализе мочи⁹

Желудочно-кишечные симптомы^{2,6,12}

Диарея +/- кровь¹² и/или тошнота/рвота⁶ и/или боли в животе⁶ и/или гастроэнтерит^{2,12}

Оценить активность ADAMTS13 и сделать тест на шига-токсин/ЕНЕС*^{8,13-15}

Во время ожидания результатов ADAMTS13 уровень тромбоцитов >30 000 мм³ или креатинин сыворотки >150–200 мкмоль/л (>1,7–2,3 мг/дл) почти снимает диагноз тяжелого дефицита ADAMTS13 (ТТП)¹⁶

Активность ADAMTS13 ≤5%^{8,13,14}

Активность ADAMTS13 >5%¹²

Положительный на шига-токсин/ЕНЕС¹⁴

ТТП

аГУС

СТЕС-ГУС

*Тест на шига-токсин/ЕНЕС обуславливается анамнезом/наличием симптомов со стороны ЖКТ

1. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2. Caprioli J et al. *Blood*. 2006;108(4):1267-1279. 3. Noris M et al. *NEJM*. 2009;361:1676-1687. 4. Neuhaus et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521. 5. Noris M et al. *JASN*. 2005;16:1177-1183. 6. Dragon-Durey et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187. 7. Davin et al. *Am J Kid Dis*. 2010;55:708-777; 8. Bianchi et al. *Blood*. 2002;110:710-713. 9. Al-Akash et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:613-619. 10. Sellier-Leclerc AL. *JASN*. 2007;18:2392-2400. 11. Benz et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:242-247. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 13. Tsai H-M. *Int J Hematol*. 2010;91:1-19; 14. Barbot et al. *Br J Haematol*. 2001;113:649. 15. Bitzan M. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:594-610. 16. Zuber J et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-657.

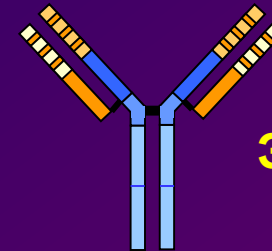
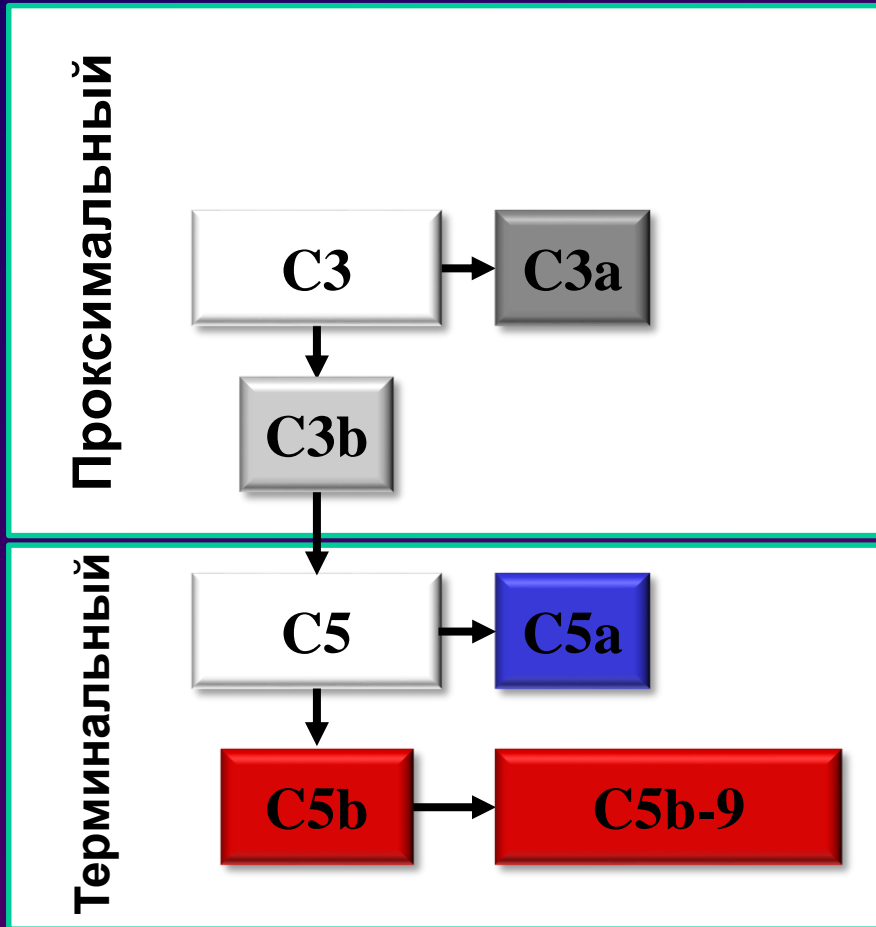


ТТП: принципы терапии

- СЗП в виде плазмообмена
- Кортикостероды
- Ритуксимаб (резистентная ТТП)
- Трансфузия тромбоцитов (при $Tr < 20 \times 10^9/л$ и кровотечении) эритроцитов (при $Hb < 70$ г/л)
- НМГ (при $Tr > 150 \times 10^9/л$)

Экулизумаб блокирует терминальный комплемент

Каскад комплемента



Экулизумаб

- Экулизумаб с высокой чувствительностью связывается с C5
- Терминальный комплемент – активность C5a и C5b-9 блокируется
- Проксимальные функции комплемента не нарушаются
 - Клиренс иммунных комплексов
 - Опсонизация микроорганизмов

Таргетная терапия аГУС экулизумабом: клинические исходы

- У 88% больных отсутствуют новые случаи развития ТМА
- 80% перестали нуждаться в гемодиализе
- 90% пациентов достигают нормализации гематологических показателей
- 100% пациентов прекращают нуждаться в плазмообмене
- У 100% пациентов, не получавших прежде гемодиализ, не возникает в нем потребности
- Более чем у половины больных отмечено улучшение функции почек, в частности у 47% достигнуто увеличение показателей рСКФ ≥ 15 мл/мин/1.73 м².



of doses at intervals longer than those recommended in the eculizumab prescribing information.^{24,30} Five of 18 patients who missed eculizumab doses in our two prospective trials or a retrospective study had severe subsequent complications of thrombotic microangiopathy.^{29,30} These findings highlight the likelihood of ongoing thrombotic microangiopathy in patients with atypical hemolytic–uremic syndrome and underscore the importance of continued monitoring of patients and sustained treatment.^{24,30}

Previous studies have suggested that eculizumab is effective in treating atypical hemolytic–uremic syndrome.^{20–24,34,35} To confirm an eculizumab treatment effect in these open-label, single-group trials, pretreatment data were used as within-patient controls. In both trials, the rate of intervention for thrombotic microangiopathy was significantly lower during the period of eculizumab treatment than during the period before treatment. The data highlight the inadequate efficacy of man-

vancement in the treatment of patients who have this severe and life-threatening systemic disease.

These two clinical studies suggest that long-term eculizumab treatment is effective in patients with atypical hemolytic–uremic syndrome, with earlier intervention associated with a greater clinical benefit. The data indicate that terminal complement inhibition with eculizumab inhibits complement-mediated thrombotic microangiopathy, decreases the need for thrombotic microangiopathy–related intervention, significantly improves the platelet count and renal function across patient groups, and is associated with substantial kidney recovery and improved clinical outcomes in patients with atypical hemolytic–uremic syndrome.

Supported by Alexion Pharmaceuticals.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank Infusion Communications as well as Antonia Panayi and John Kincaid of Alexion Pharmaceuticals for medical-writing support. See Section 10 in the Supplementary Appendix for additional acknowledgments.

APPENDIX

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are as follows: Université Paris Descartes and Assistance Publique–Hôpi-

Данные клинические исследования свидетельствуют, что длительная терапия экулизумабом эффективна при лечении аГУС и раннее ее начало приводит к лучшему клиническому эффекту.



При лечении экулизумабом необходима вакцинация

Вакцинация	Вакцинация - не менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата	Менингококковая инфекция (Менцевакс ACWY) – все пациенты	Гемофильная палочка (Акт-ХИБ/Хиберикс) – дети (до 18 лет)	Пневмококковая инфекция (Пневмо 23/Превенар 13) - дети (до 18 лет)
Антибиотико-профилактика	При вакцинации менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата необходим профилактический курс антибиотиков, начиная с 1-го дня введения препарата и до 14 дня		При отсутствии вакцинации-профилактический курс антибиотиков начинать не менее чем с 1-го дня введения препарата и на всем протяжении периода введения (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-го дня после вакцинации пациента	

Используются АБ проникающие через ГЭБ:
карбапенемы (меропенем),
цефалоспорины 3-4 поколения,
фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, орфлоксацин)

Солирис противопоказан:

- Пациентам с текущей тяжелой инфекцией, вызванной *Neisseria meningitidis*
- Пациентам с бактерионосительством *Neisseria meningitidis*
- Пациентам, не прошедшим вакцинацию от *Neisseria meningitidis*, за исключением случаев, когда риск задержки терапии превышает риск развития менингококковой инфекции
- При повышенной чувствительности к экулизумабу, белкам мышинового происхождения или другим компонентам препарата



Трансфузии СЗП при ТМА



ТТП

аГУС

- Основа терапии
- Показаны объемные ПА

- Трансфузии СЗП не эффективны
- Могут провоцировать тромбозы

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}



Клинический пример

- Пациентка К., 42 лет
- Тошнота, опоясывающие боли в животе
- Сывороточная амилаза 980 МЕ (N до 130)
- Снижение диуреза, креатинин 130 мкмоль/л, трансаминазы 2-3 нормы
- Тромбоциты 127 – 84 x10⁹/л



- Тромбоциты 127 – 84 – 47 – 32 $\times 10^9$ /л
- АЧТВ 52 сек, ТВ – 17 сек, протромбин по Квику 57%, Фг 1,3 г/л, антитромбин III 47%, Д-димер 2750 мг/мл
- Трансаминазы 3-4 нормы, билирубин, олигоурия, креатинин 290 ммоль/л
- Амилаза 590 МЕ
- ЛДГ 1300
- Гемоглобин 118 – 98 г/л, ретикулоциты 98 ‰, в мазке шизоциты
- Вяла, адинамична



- ADAMTS 13 – 2%
- Плазаферез 3000 с замещением СЗП – 5 сеансов
- Тромбоциты – $98 \times 10^9/\text{л}$



- Тромбоциты 127 – 84 – 47 – 32 x10⁹/л
- АЧТВ 52 сек, ТВ – 17 сек, протромбин по Квику 57%, Фг 1,3 г/л, антитромбин III 47%, Д-димер 2750 мг/мл
- Трансаминазы 3-4 нормы, билирубин, олигоурия, креатинин 290 ммоль/л
- Амилаза 590 МЕ
- ЛДГ 1300
- Гемоглобин 118 – 98 г/л, ретикулоциты 98 ‰, в мазке шизоциты
- Вяла, адинамична



Пациентка: женщина 43 лет

- Подострое начало заболевания: тошнота, рвота, диарея и колики, нарастали лихорадка и озноб
- Вечером была вызвана скорая помощь, пациентка доставлена в реанимационное отделение: температура 39.3°C, ЧСС 120/мин, АД 90/70 мм рт. ст., СРБ 84 мг/дл, прокальцитониновый тест 31.6 мкг/л, лейкоциты 1,400 в мкл, тромбоциты 45,000 в мкл, креатинин 113 мкмоль/л
- Дальнейшее ухудшение состояния: анурия и снижение уровня тромбоцитов
- Переведена в университетскую клинику на следующее утро



Пациентка: женщина 43 лет

Material		Arterial	Arterial
pH	-	7.37	7.42
pCO2	mmHg	37.7	29.5
pO2	mmHg	72.4	379
sO2	%	95.1	99.5
HCO3	mmol/l	21.2	18.7
SBE	mmol/l	-3.3	-5
Laktat	mg/dl	40	50
Hb	g/dl	9.6	9.8
Hkt	%		
Glucose	mg/dl	113	137
Natrium	mmol/l	135	133
Kalium	mmol/l	4.6	4.6
Calcium_ion	mmol/l	1.19	1.14
Natrium/P	mmol/l		
Kalium/P	mmol/l		
Calcium/P	mmol/l		
Chlorid/P	mmol/l		
Phosphor/P	mmol/l		
Magnesium/P	mmol/l		
Glucose/P	mg/dl		
Kreatinin/P	mg/dl	2.23 +	
Hst/P	mg/dl	66 +	
Hsr/P	mg/dl		
Protein/P	g/dl		
Albumin/P	g/dl		
CRP/P	mg/dl	88.3 +	
PCT/S	ug/l		
ALT_37/P	U/l	53 +	
AST_37/P	U/l	111 +	
AP_37/P	U/l	158 +	
GGT_37/P	U/l	24	
PCHE_37/P	kU/l	5.56	
Ammoniak/B	umol/l		
BiliT/P	mg/dl	2.19 +	
BiliC/P	mg/dl		
Amylase/P	U/l		
Lipase/P	U/l		
CK_37/P	U/l		
CK-MB_37/P	U/l		
Trop_T/P	ug/l		
HBDH_37/P	U/l		
LDH_37/P	U/l	837 +	
Hb/B	g/dl	7.8 -	
Hkt/B	l/l	0.23 -	
Ery/B	/pl	2.7 -	
Leuko/B	/nl	2.7 -	
Thrombo/B	/nl	10 -	
TPZ-Wert/P	%		55 -
TPZ-INR/P	-		1.5 +
aPTT/P	sec		68.5 +

Метаболический ацидоз с респираторной компенсацией

ОПП

Воспаление

Печеночные ферменты ↑

ЛДГ ↑↑

Анемия
Тромбоцитопения

Коагуляция



Шкала ДВС ISTH (международное общество по тромбозу и гемостазу)

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла
Число тромбоцитов	>100,000/ μ l	<100,000/ μ l	<50,000/ μ l
Фибриноген	>100 mg/dl	<100 mg/dl	
Протромбиновое время	>70%	<70%	<40%
Д-димер	<1 μ g/ml	1-5 μ g/ml	>5 μ g/ml

μ l – мкл, ml – мл, dl – дл, μ g – мкг, mg – мг

>5 баллов: компенсированный ДВС

<= 5 баллов: фульминантный ДВС

Шизоциты >5%

Шига-токсин не обнаружен



Пациентка: женщина 43 лет

- Предполагаемый диагноз: ТТП/аГУС, осложнившийся сепсисом
- Проведено лечение сепсиса в соответствии с международными рекомендациями
- Начата плазмотерапия: плазмообмены в течение 5 дней без увеличения числа тромбоцитов

- ADAMTS13 в норме
- *N. meningitidis* в культуре крови

- Плазмообмены прекращены, перелиты тромбоциты (без положительного эффекта!), начата продленная вено-венозная гемофильтрация
- Клиническое улучшение, вазопрессоры отменены, перевод на вспомогательный режим ИВЛ, НО: продолжающаяся анурия, тромбоциты $<20,000$ /мкл, шизоциты $>5\%$
- Предполагаемый диагноз: аГУС (подтвержден в дальнейшем биопсией почек)



Дифференциальная диагностика ТМА и ДВС

Дифференциальный диагноз	Дополнительные признаки
ДВС	Пролонгированное АЧТВ и ТВ Низкие уровни физиологических антикоагулянтных факторов (антитромбин, протеин С)
ТМА	Шизоциты в мазке крови Кумбс-негативный гемолиз Лихорадка Органная недостаточность или повреждение Время свертывания обычно нормальное АЧТВ и ТВ в норме



От кого _____
Откуда _____

ТТП

Кому: _____
Куда: _____

От кого _____
Откуда _____

аГУС

Кому: _____
Куда: _____

От кого _____
Откуда _____

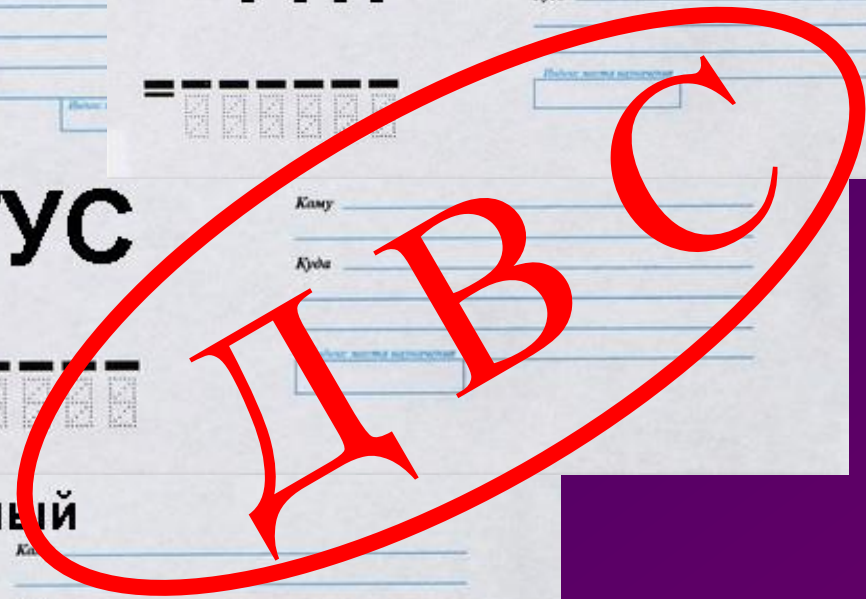
Гепариноподобный синдром

Кому: _____
Куда: _____

От кого _____
Откуда _____

Приобретенная гемофилия

Кому: _____
Куда: _____



Тромботические микроангиопатии

- Специфическая варианты патологии, требующие специфического лечения!



Спасибо за внимание!

