

**Тромботическая микроангиопатия в
акушерской практике.
Уроки последних лет.**

Профессор, д.м.н. Е. М. Шифман



Этап №1:

Лабораторное подтверждение симптомокомплекса тромботической микроангиопатии

Тромбоцитопения

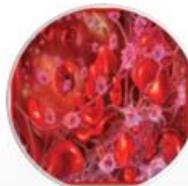


Уровень тромбоцитов менее
150 000 мм³ или снижение
более чем на 25%
от исходного

Уменьшено время жизни
тромбоцитов: 1–5 дней
(N 7–10 дней)

В кровотоке могут
присутствовать гигантские
формы тромбоцитов

Микроангиопатический гемолиз



↑ Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

↓ Гаптоглобин

Гемоглобин менее 100 г/л

↑ Билирубин, особенно
непрямой

↑ Ретикулоциты

Шизоцитоз в мазке крови*

Отрицательная проба Кумбса

Нарушения функции органов



Острое повреждение почек –
классическое проявление
ТМА.

Так же могут быть поражены
и другие органы: печень,
ЖКТ, ЦНС, сердце и др.

Тромботическая микроангиопатия

*По данным разных источников, нормальное число шизоцитов колеблется от 0,1 до 2%.

Нормальное количество шизоцитов при подсчете автоматическим способом – 0,03–0,58%.

При подсчете «глазами» – 0–0,27% от общего количества эритроцитов.

(Burns E.R et al. Am.J.Hematol.,2004; 75:18-21, Филатов Л.Б. и соавт. Клин.онкогематол.2011;4:346-355)

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)

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

Виды ТМА в акушерской практике

Распространенность
1: 25 000 беременностей¹

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

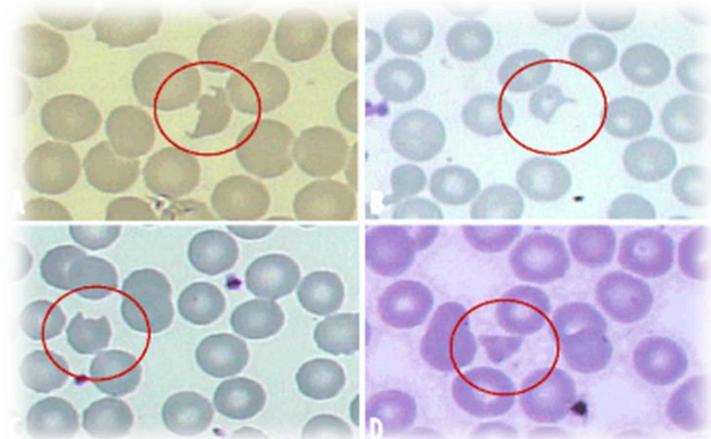
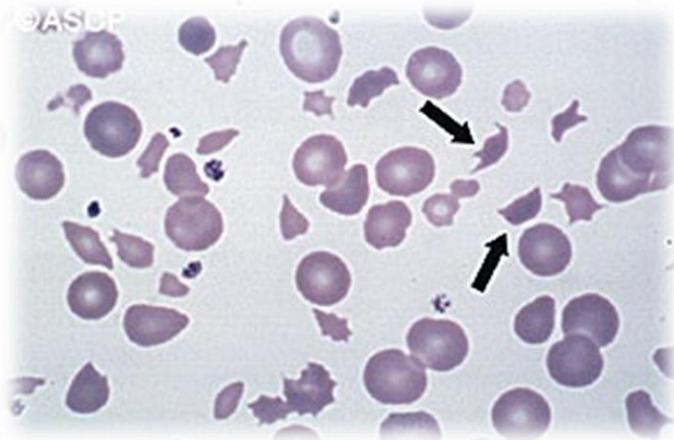
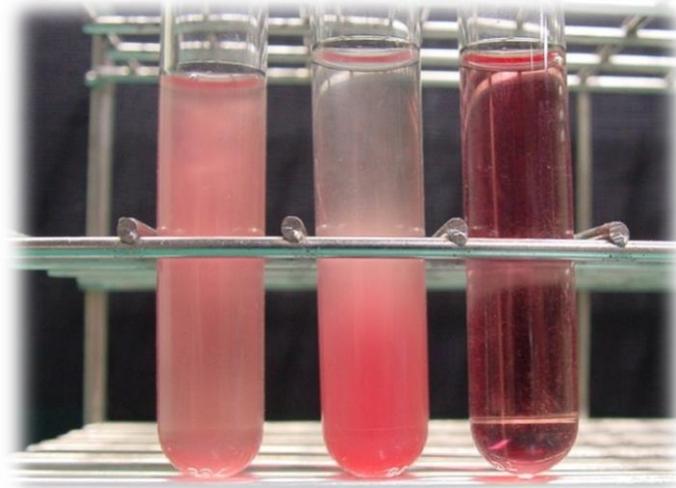
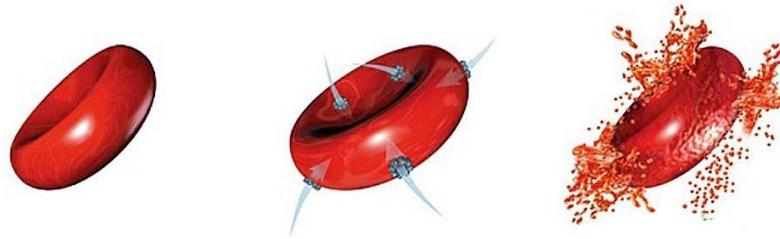
Сходство клинических
проявлений при различных
видах ТМА затрудняет
дифференциальную
диагностику и
своевременное начало
специфической терапии^{2,4}



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.

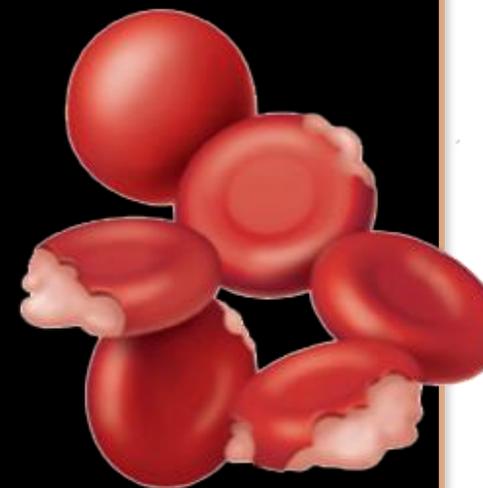
макроскопически виден только у 10%



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!



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



У большинства пациенток с акушерским аГУС имеется полиорганная недостаточность (наши первые результаты)

50% Нарушения со стороны

ЦНС

- Кома
- ОНМК
- Головная боль
- Судороги

69% Нарушения со стороны

дыхательной системы

- Поражение интерстиция
- Гидроторакс
- ТЭЛА

у **29%** пациенток

заболевание почек прогрессирует до тХБП

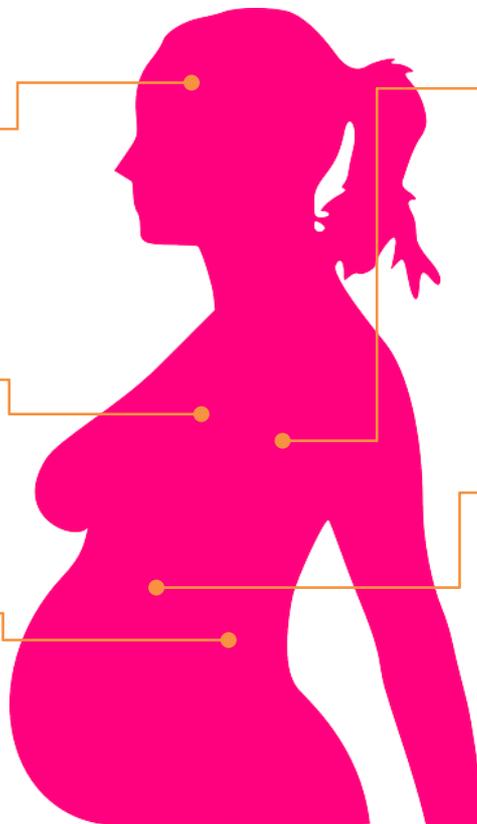
- Повышение креатинина
- Отеки, злокачественная гипертензия
- Протеинурия

29% Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

- Инфаркт миокарда
- Снижение ФВ
- Гидроперикард
- Артериальная гипертензия
- Нарушение ритма

77% Нарушения со стороны функции печени

- Повышение АЛТ, АСТ
- Другое



83% пациенток с аГУС (40/48) имели как минимум **2** экстраренальных осложнения, включая поражение ЦНС, сердечно-сосудистые осложнения и поражение печени

аГУС следует заподозрить у женщин с признаками ТМА после родов¹⁻⁵

- Время развития острого повреждения почек (ОПП) при беременности может быть важным для определения причины этого состояния. В развивающихся странах ОПП в первом триместре часто вызвано сепсисом после аборта или волчаночным нефритом.
- Большинство случаев ОПП во втором и третьем триместре вызваны преэклампсией/HELLP, ТТП/ГУС, отслойкой плаценты, тяжелыми кровотечениями, или ДВС, острой жировой дистрофией печени при беременности.
- аГУС чаще всего встречается в конце третьего триместра или после родов.



*Пре-Е = преэклампсия. 90% преэклампсии происходит в промежуток между 34 неделями и родами; ТТП = тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 90% случаев ТТП происходит во втором и третьем триместре беременности; ОЖДП – острая жировая дистрофия печени при беременности

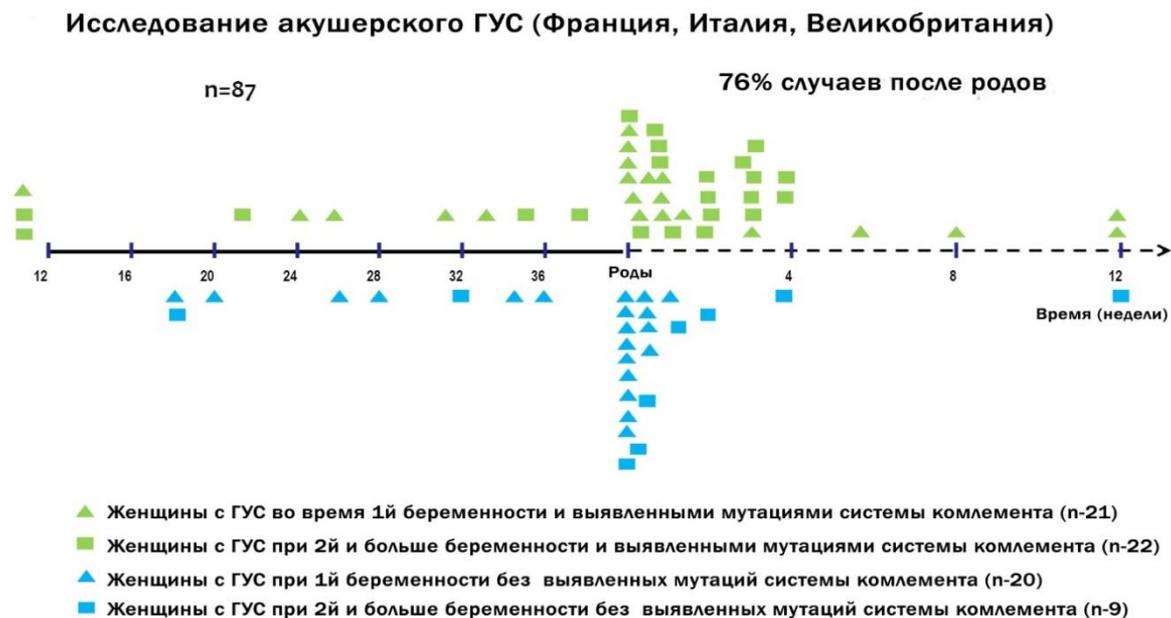
Результаты регистра акушерского аГУС¹ N=87

Данные на основе регистров аГУС Франции, Италии, Великобритании

Средний возраст в дебюте акушерского ГУС 29±6 лет

Средняя длительность наблюдения 7,2 лет

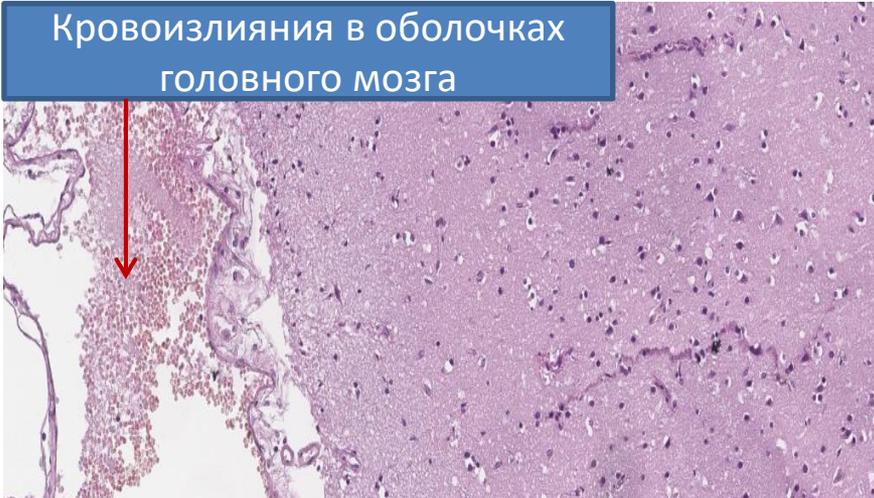
- **76 %** случаев манифестации аГУС произошло в послеродовой период
- **71%** пациенток в дебюте заболевания нуждались в проведении диализа по причине развития острого почечного повреждения
- Клинические исходы были одинаково тяжелыми вне зависимости от выявленных генетических вариантов



Головной мозг (масса 1350г)



Кровоизлияния в оболочках
головного мозга



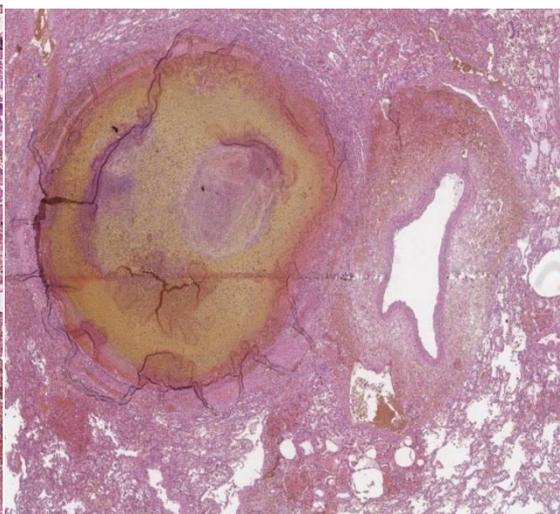
Серозный менингит



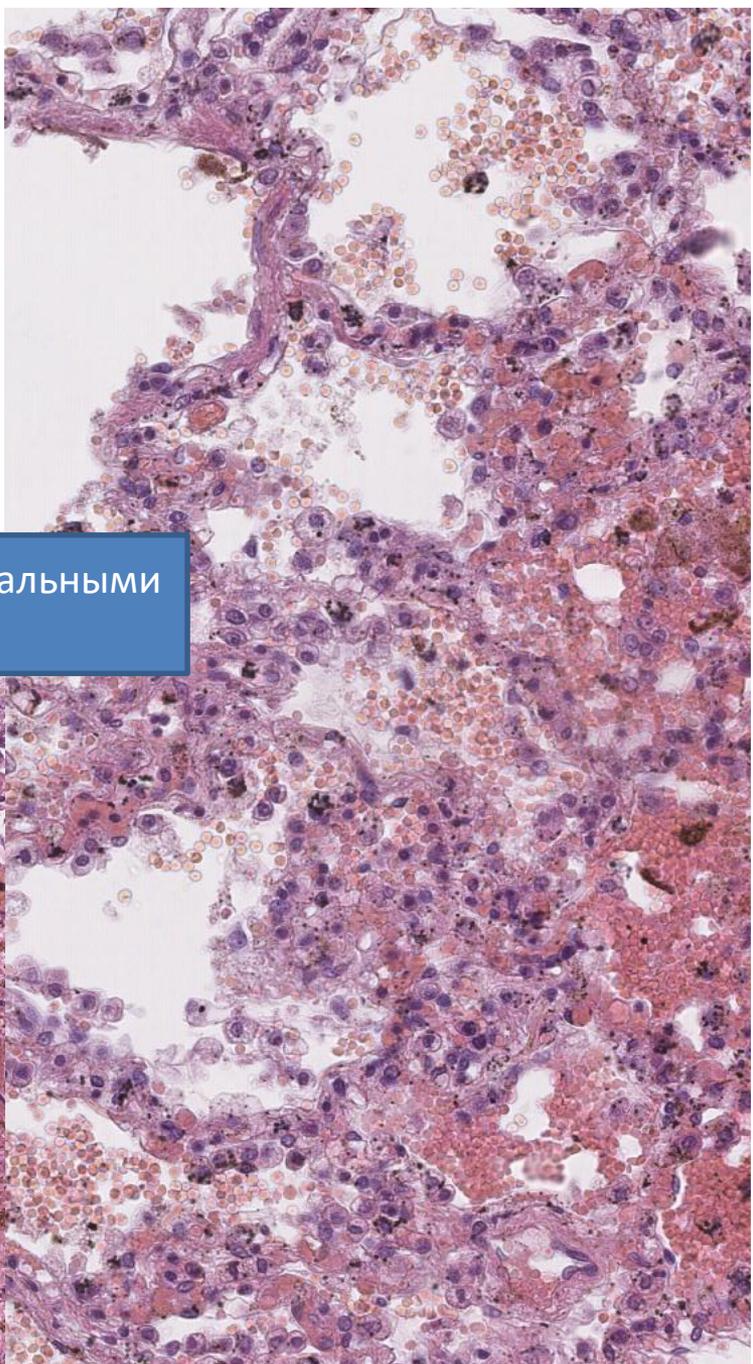
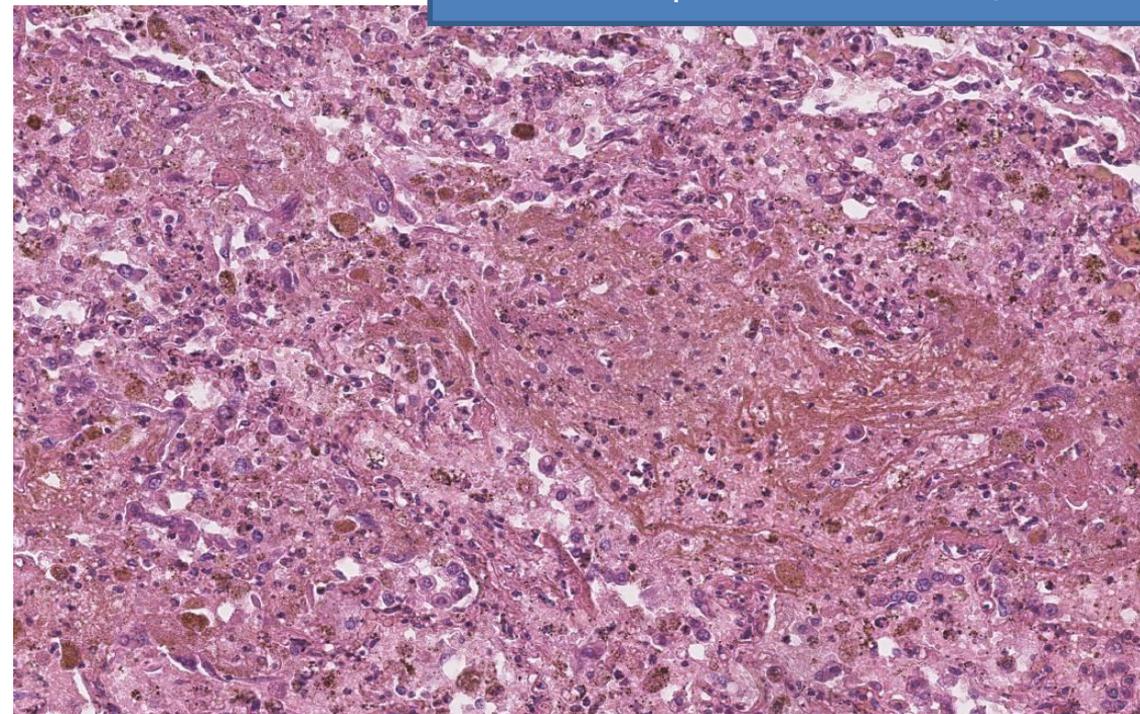
Отек вещества мозга, полнокровие сосудов, очаги лимфоцитарной инфильтрации



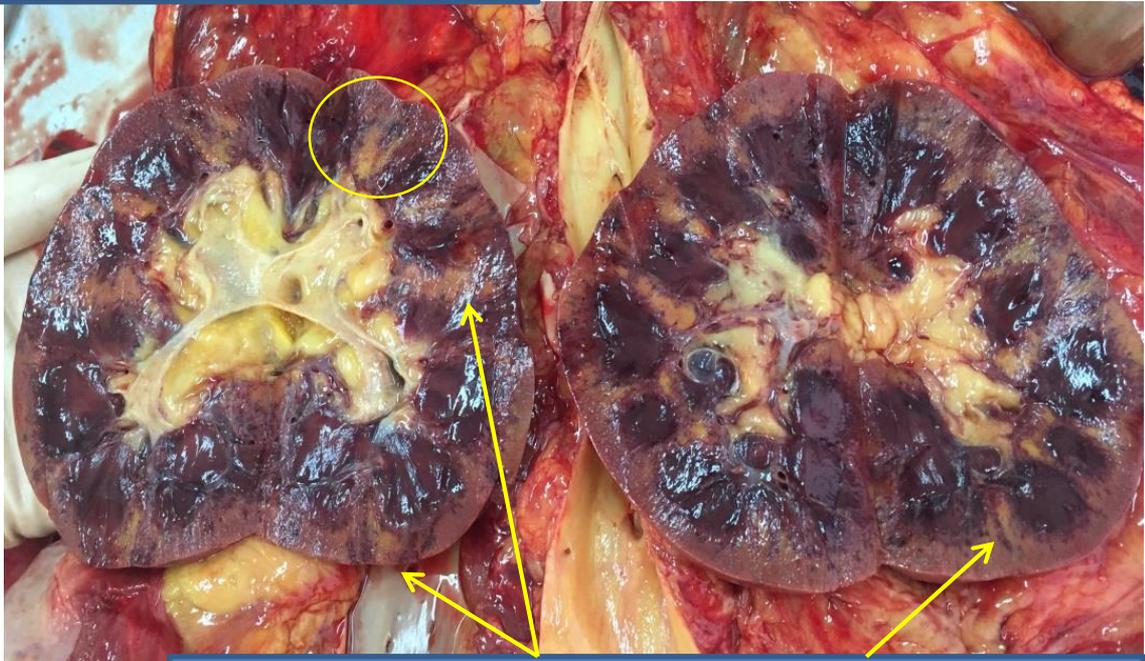
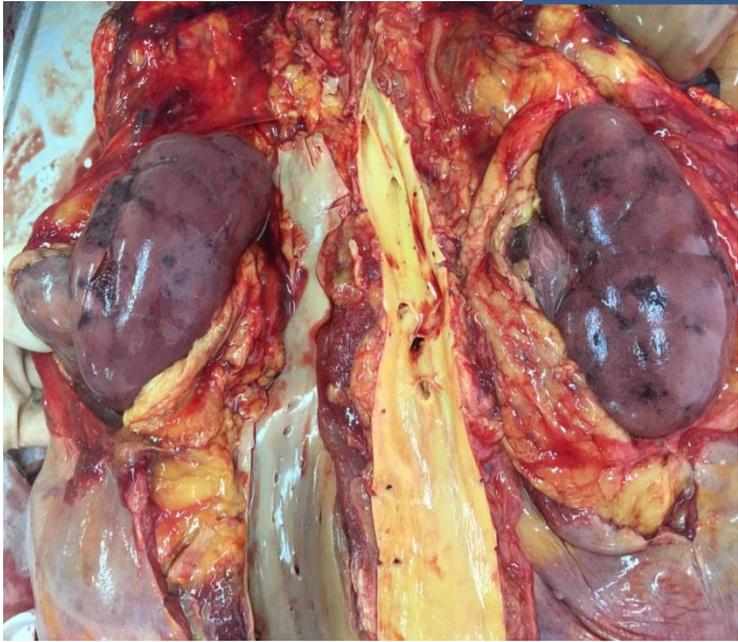
геморрагический
инфаркт



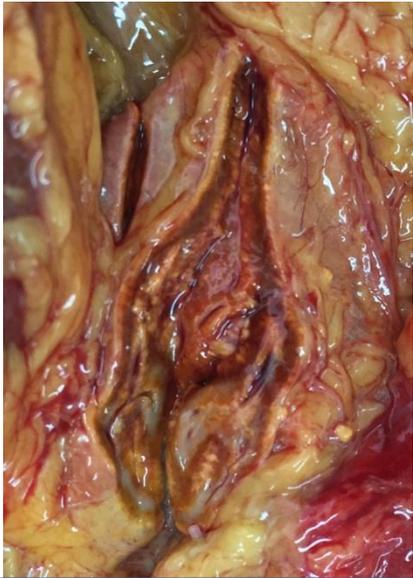
Признаки тромбоэмболии с перифокальными
кровоизлияниями , отек.



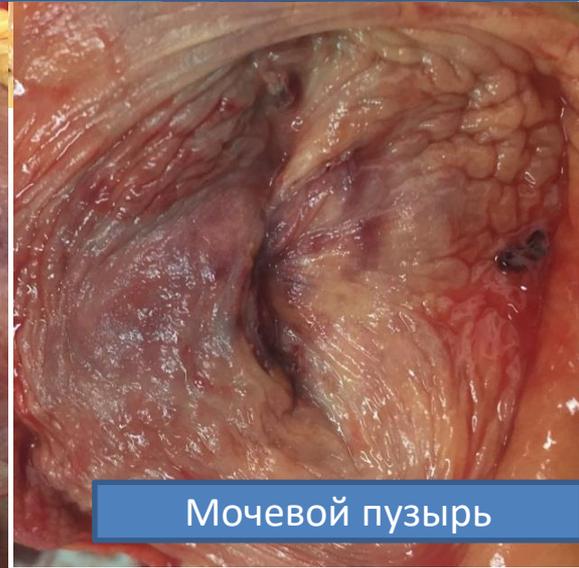
«Шоковые» почки



Кортикальные некрозы размером до 2,8x1,6 см



Надпочечники



Мочевой пузырь

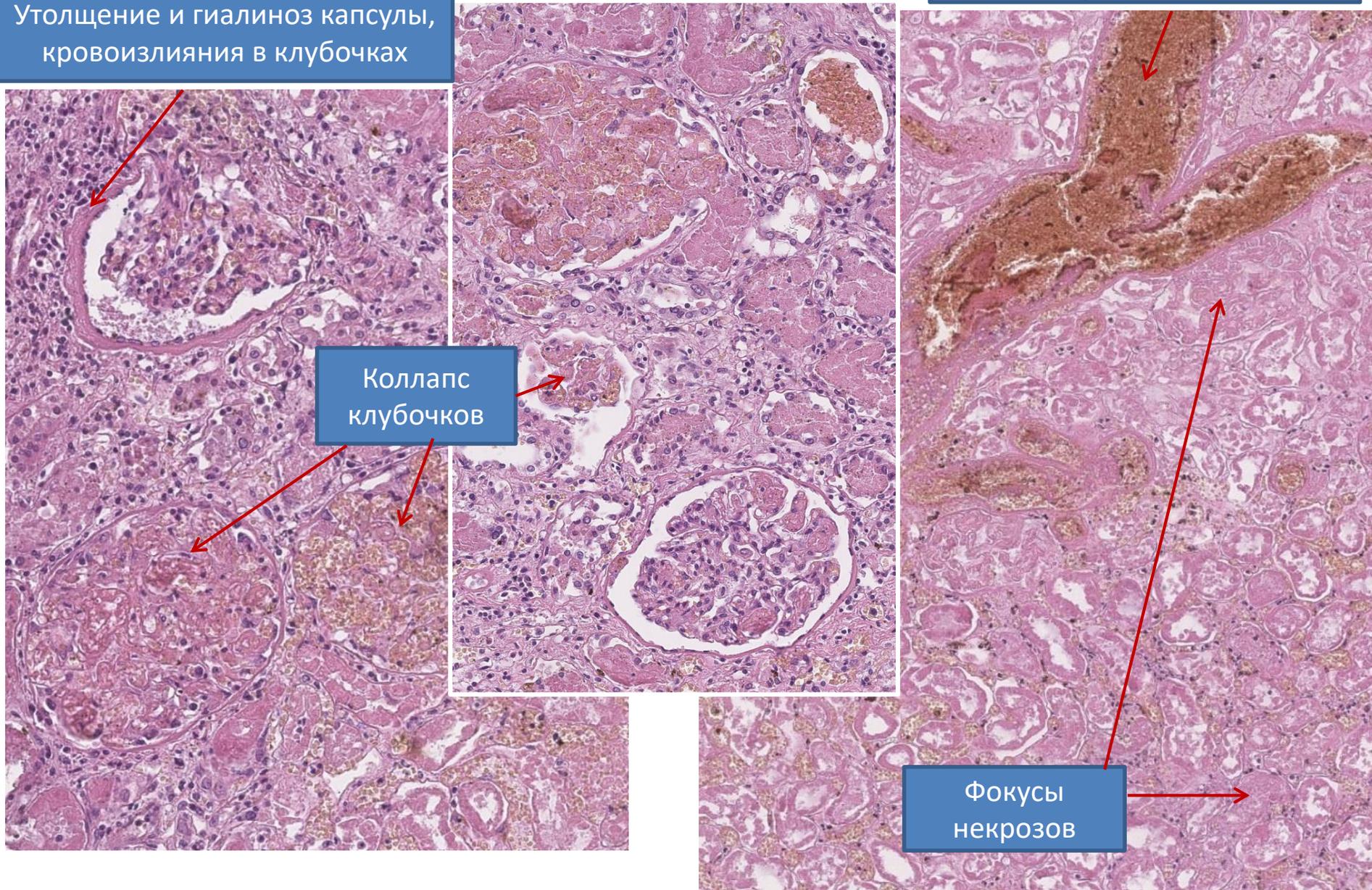
Признаки эклампсии?

Утолщение и гиалиноз капсулы,
кровоизлияния в клубочках

Коллапс
клубочков

Расширение капиллярной
сети с кровоизлияниями

Фокусы
некрозов



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}

Christoph Licht,¹ Petra Muus,² Christophe Legendre,³ Kenneth Douglas,⁴ Maryvonne Hourmant,⁵ Yehsou Delmas,⁶ Maria Herthelius,⁷ Antonella Trivelli,⁸ Timothy Goodship,⁹ Camille Bedrosian,¹⁰ Chantal Lohrat¹¹

¹The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; ²Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; ³Université Paris Descartes and Hôpital Necker, Paris, France; ⁴Beatson West Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK; ⁵CHU Hôtel Dieu-Nantes, Nantes, France; ⁶CHU Pellegrin-Bordeaux, Bordeaux, France; ⁷Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁸Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ⁹Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; ¹⁰Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT, USA; ¹¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

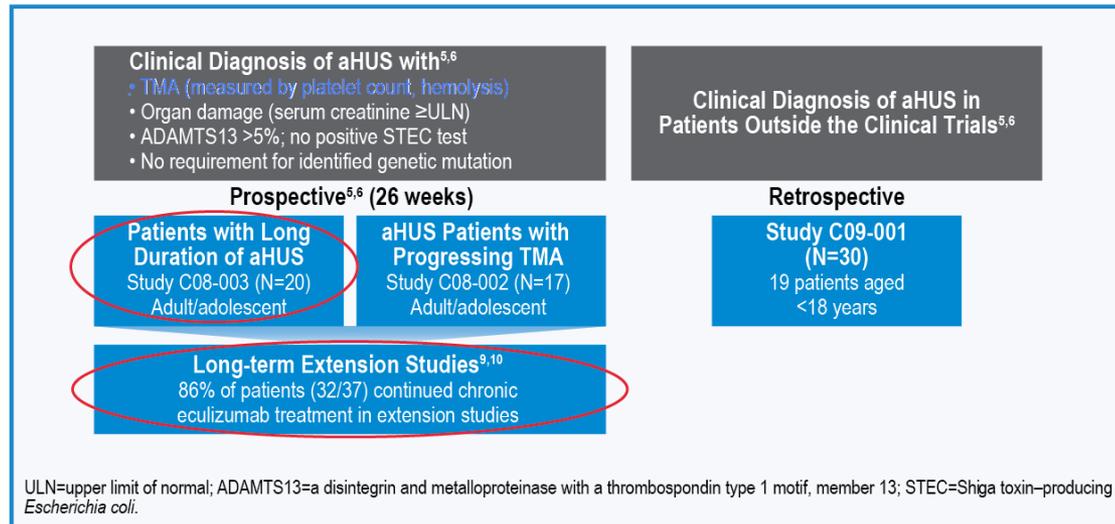


blood

Leading the way in experimental and clinical research in hematology

У пациентов с аГУС плазмообмен, часто приводит к нормализации количества тромбоцитов, но у них сохраняется активация тромбоцитов с высокой экспрессией P-селектина40, что с клинической точки зрения проявляется дальнейшим поражением систем органов.

Figure 2. Eculizumab Therapy in aHUS: Multinational, Multicenter Clinical Program



Licht C, Muus P, Legendre CM, et al. Eculizumab (ECU) safety and efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients with long disease duration and chronic kidney disease (CKD): 2-year results [ASH abstract 985].

Blood. 2012;120 (suppl 21). 42.

blood

ASH
Annual Meeting
Abstracts

November 8-11, 2013
Orlando, Florida

ASH

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

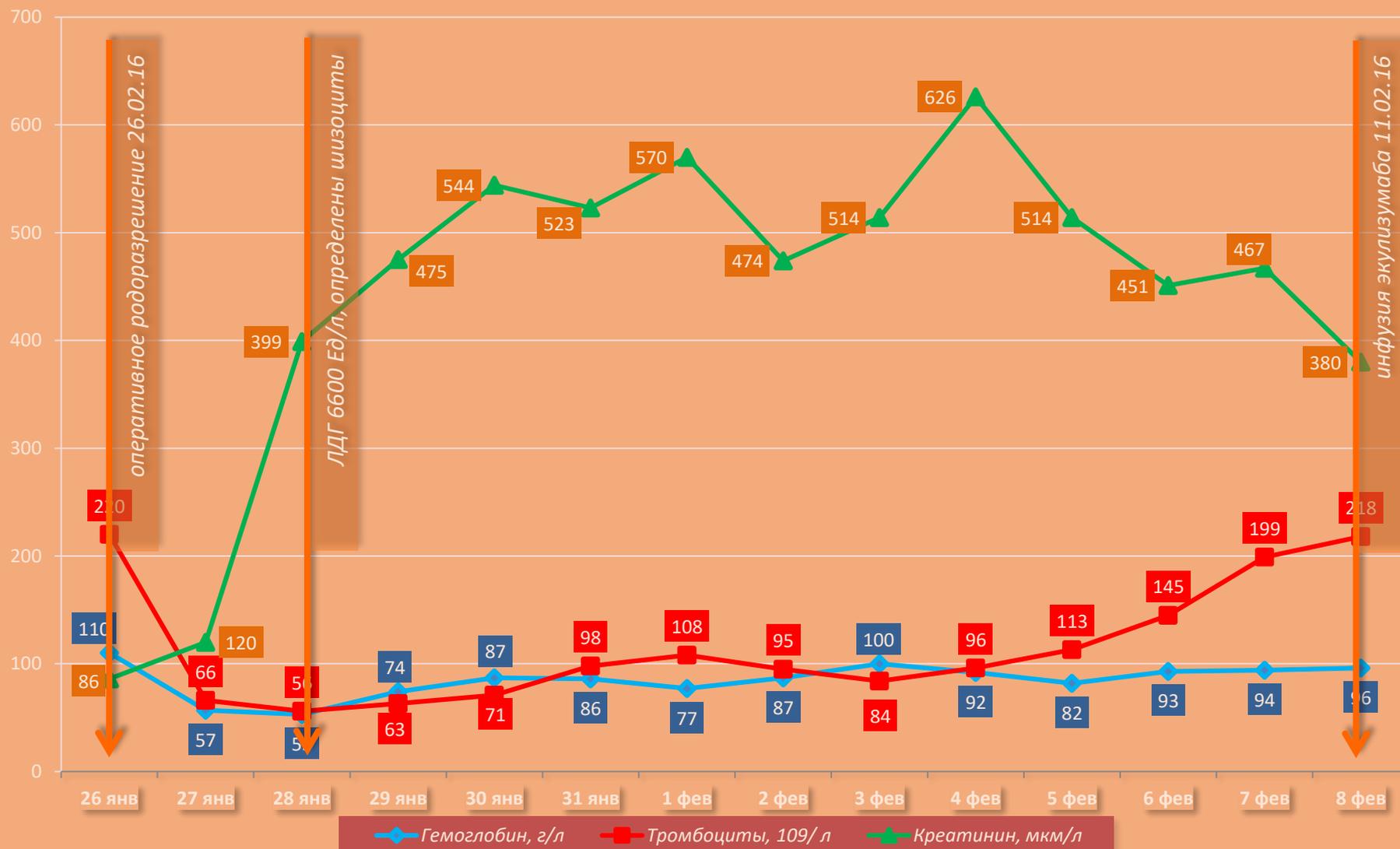
www.bloodjournal.org

© 2013 American Society of Hematology

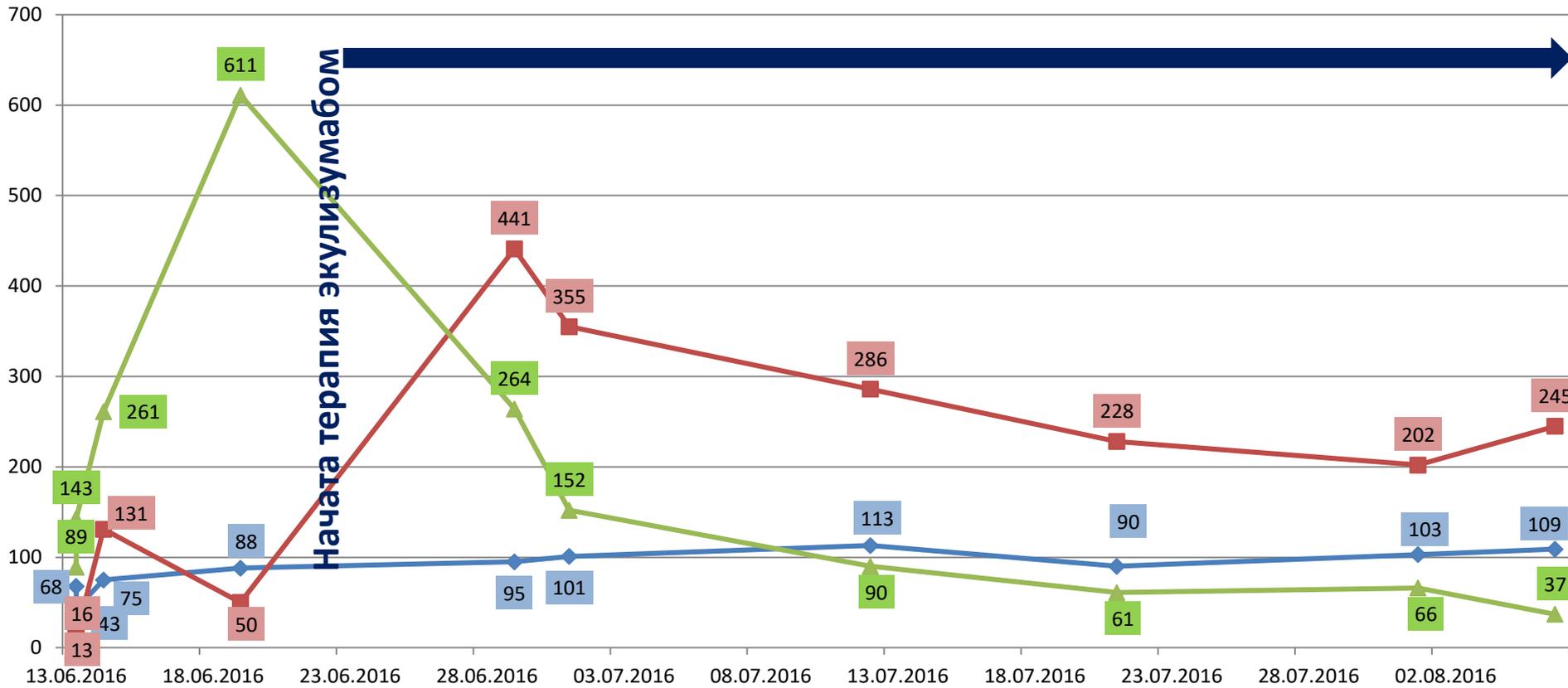
100011

Динамика лабораторных признаков ТМА у пациентки

Проведено: гемодиализ, инфузионно-трансфузионная, седативная, антигипертензивная, антианемическая, метаболическая терапия.



Динамика ТМА у пациентки



◆ гемоглобин, г/л
 ■ тромбоциты, *10⁹/л
 ▲ креатинин, мкмоль/л

Проводимая терапия:
 цефтриаксон, гептрал,
 фуросемид, сульфат магния,
 транексам, СЗП,
 эритроцитарная масса,
 метилпреднизолон, ульказол,
 ЗПТ (ГД)

ALEXMED

Urine bag bedside
volume 1000 ml

Мочеприемник
прикроватный
объем 1000 мл

Name/И.О.: _____

Room/Палата: _____

Date/Дата: _____

100

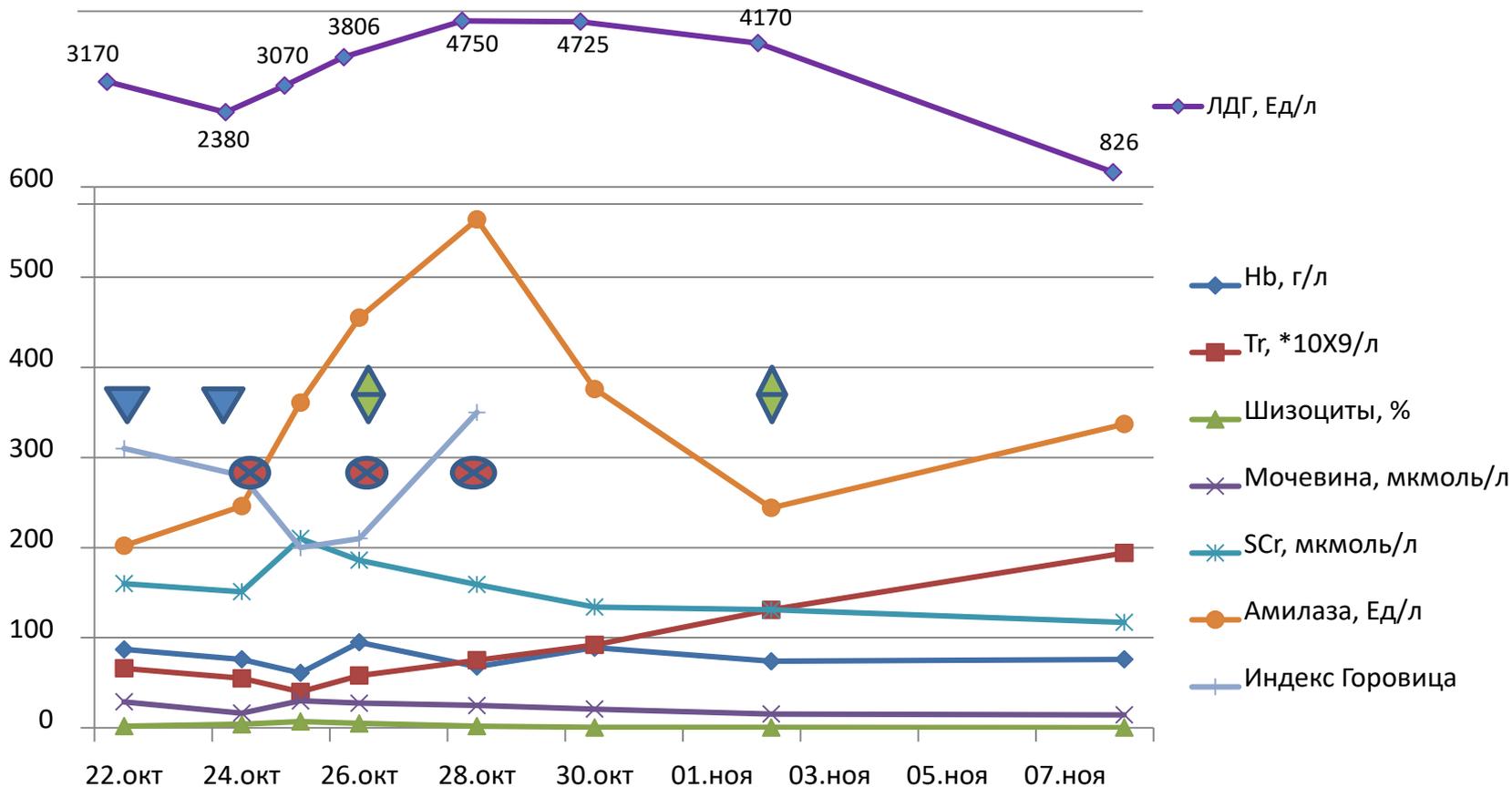
80

500

100

50

Табл.. Динамика лабораторных показателей



Плазмообмен

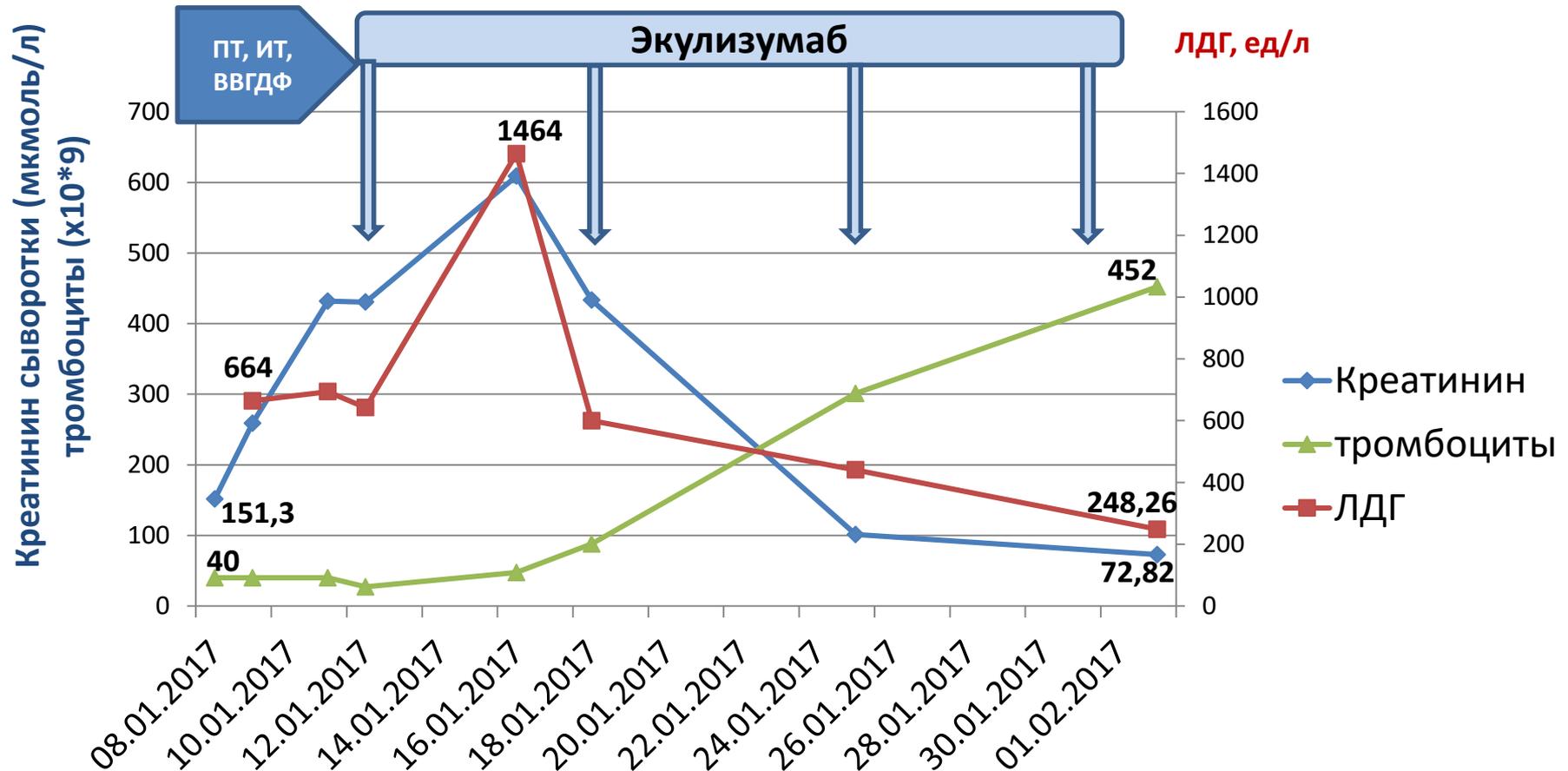


Инф.эритроц.
взвеси



Экулизумаб

Динамика лабораторных показателей



ПТ-плазматерапия; ИТ-инфузионная терапия; ВВГДФ- вено-венозная гемодиализация



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci

Крайне важно учитывать, что у большинства пациентов с аГУС, получающих только плазмообмен, может достигаться полная или практически полная гематологическая ремиссия, тем не менее, у них продолжается прогрессирование поражения почек до терминальной стадии, также возможен и летальный исход.

Случаи ТМА, возникающие в конце третьего триместра или в послеродовой период, как правило, представляют собой аГУС.

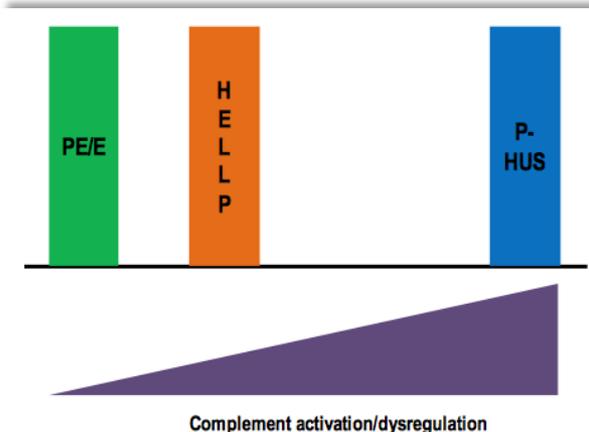


Fig. 1. Relative role of complement activation/dysregulation in pregnancy-hemolytic uremic syndrome (P-HUS), HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), and preeclampsia/eclampsia (PE/E).

Клинический случай

Лабораторно при поступлении:

Hb 73 г/л (в роддоме при поступлении: 55 г/л – введено 2 дозы эр. массы),
Le – $24,1 \cdot 10$, Er – $2,8 \cdot 10$, Tг 65 (ручн. подсчет.) $\cdot 10$, K+ 4,59 мм/л, рН – 7,38,
BE– 8,6 ммоль/л. Сахар 7,2 ммоль/л. АлАТ – 42 ед/л, АсАТ – 88 ед/л,
мочевина 11,6 ммоль/л, креатинин 317 мкмоль/л, общ. белок 54 г/л.,
МНО – 1,05, АЧТВ – 34с. Д-димеры – 1,25 мкг/мл., ЛДГ – 2945 ед/л.
Прокальцитонин 1,670 нг/мл

С 20.06.2017 с 19.00 проводилась процедура продленной вено-венозной
гемофильтрации с ультрафильтрацией, окончена 23.06.2017 в 3.00

Ультрафильтрата 4,9 л.

В динамике АлАТ – 103 ед/л, АсАТ – 99 ед/л, ЛДГ – 5557 ед/л.

Мочевина – 11,3 ммоль/л, креатинин 289 мкмоль/л. СРБ – 55,7 мг/л.

Прокальцитонин 0,890 нг/мл.

С 22 часов 22.06.2017 появилась неконтролируемая артериальная гипертензия.

АД на уровне 185–230/110–130 мм. рт. ст. Пульс 86–62 в мин.

Клинический случай

С 12.00 23.06.2017 – нарастает клиника дыхательной недостаточности.

Переведена на ИВЛ.

Активность металлопероксидазы ADAMTS13 – 25%.

Гаптоглобин 10,0 мг/дл.

Антитела к кардиолипину 0,4 ед/л.

АТ к б-2 гликопротеину 1 – 0,3нг/мл.

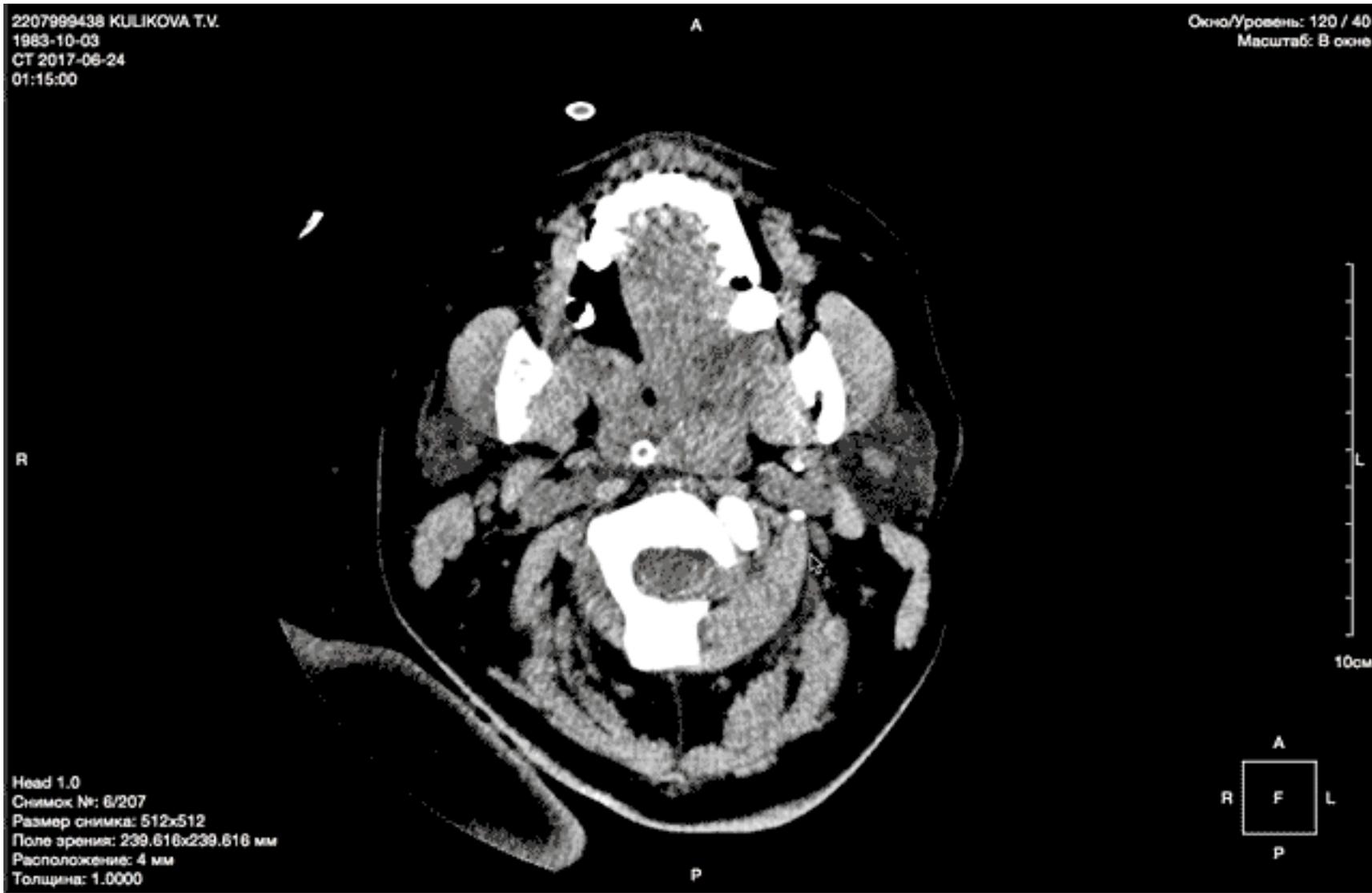
МРТ – признаки внутримозгового кровоизлияния
с прорывом в желудочки.

23.06.2017 наступила смерть



Клинический случай

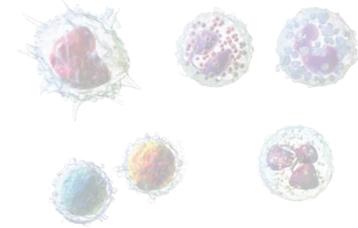
Внутричерепное кровоизлияние с прорывом крови в желудочки



В отличие от результатов применения плазмообмена у пациентов при ТТП, у пациентов с аГУС редко нормализуется уровень креатинина сыворотки, и не меняется риск развития терминальной стадии заболевания почек и смерти



Jeffrey Laurence, MD, Hermann Haller, MD, Pier Mannuccio Mannucci, MD, Masaomi Nangaku, MD, PhD, Manuel Praga, MD u Santiago Rodriguez de Cordoba, PhD
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Essential Aspects of an Accurate Diagnosis by Laurence et al., Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 14, Issue 11, Supplement 11 November 2016



*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**

