

**Тромботическая микроангиопатия в  
практике интенсивной терапии.  
Взгляд акушерского анестезиолога-  
реаниматолога.**

*Профессор, д.м.н. Е. М. Шифман*

# HELLP-синдром

- **H**emolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче.
- **E**levated **L**iver enzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.
- **L**ow **P**latelets – Тромбоцитопения

## ELLP и LP – парциальные формы

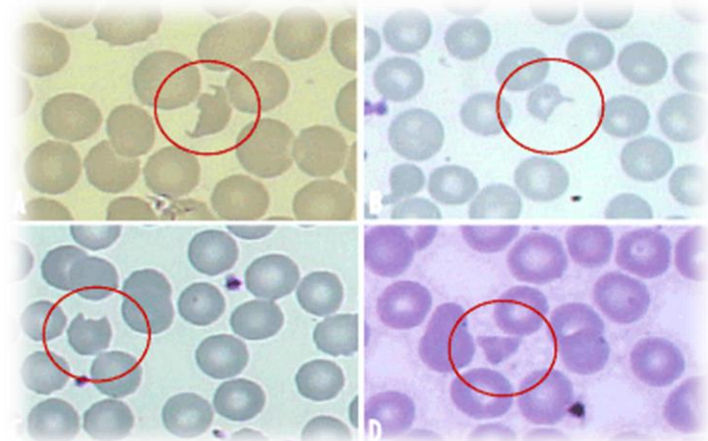
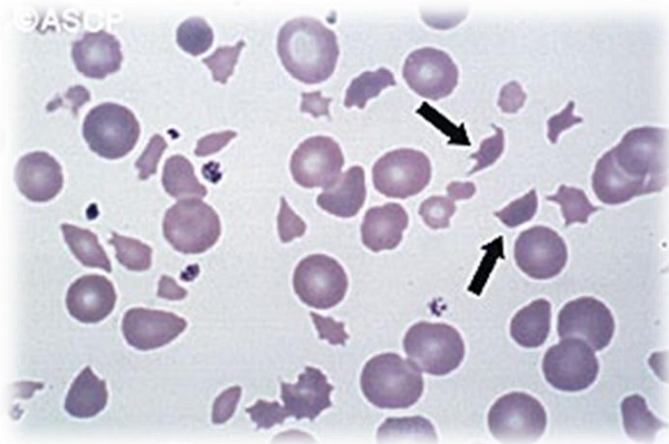
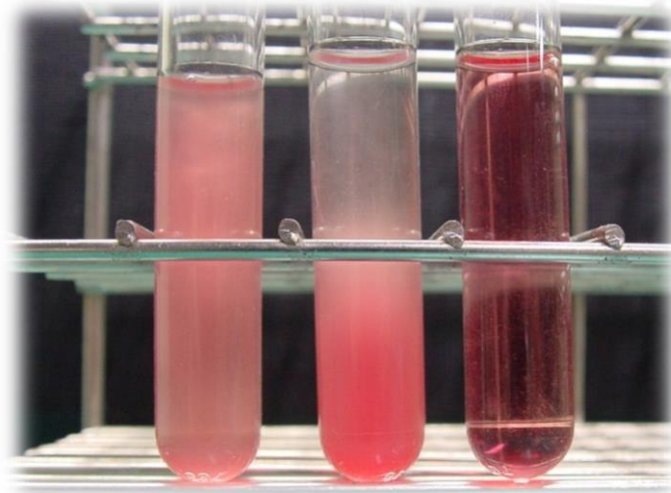
**Pritchard J.A.**, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med. **1954**;280:89-98.

**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**

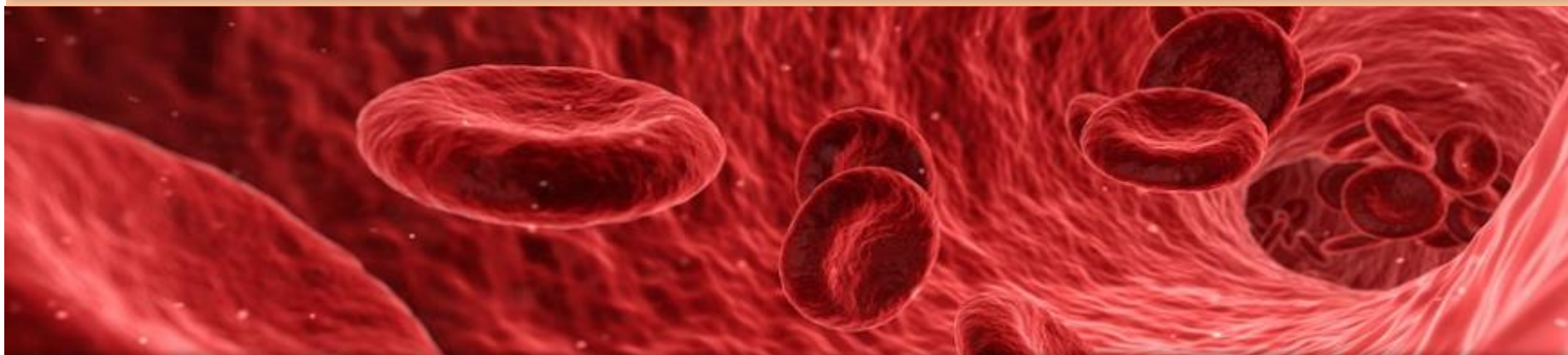
# макроскопически виден только у 10%



**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!**



# 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/10560-04

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).

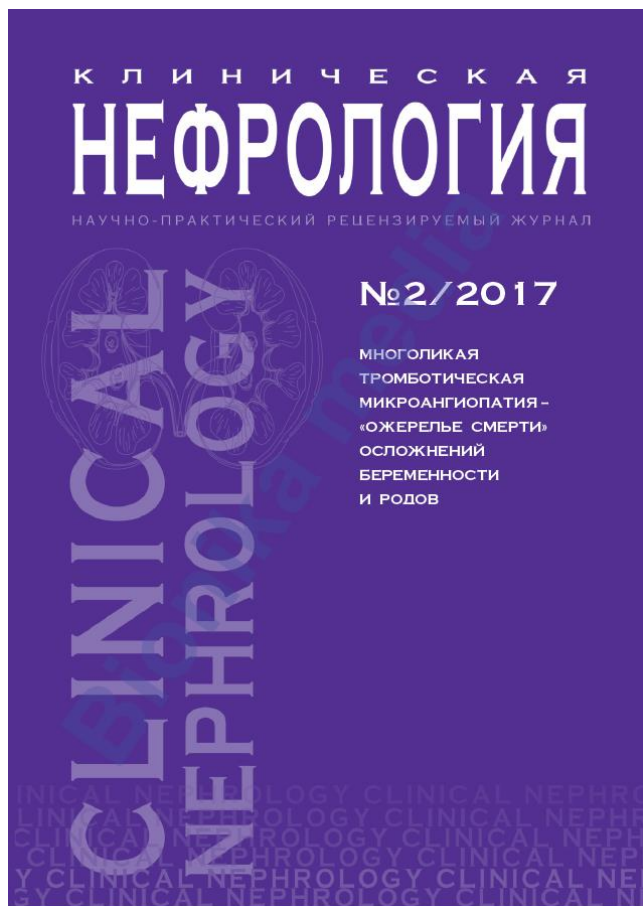
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ  
(Т.Е. Белокриницкая, К.Г Шаповалов)

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (Е.М. Шифман,  
Т.Е. Белокриницкая, А.В. Куликов, Д.Н. Проценко, К.Г Шаповалов, Н.В. Артымук)



# МНОГОЛИКАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ – «ОЖЕРЕЛЬЕ СМЕРТИ» ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

«...каждая пятая пациентка с аГУС – акушерская, при этом развитие аГУС в большинстве случаев произошло на послеродовой период (79% случаев) и сопровождалось повреждением почек: в 81% случаев пациенты нуждались в диализе в острой фазе болезни и в 62% случаев у пациенток развивалась терминальная почечная недостаточность менее чем за месяц после перенесенного эпизода аГУС...»



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

## МНОГОЛИКАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ – «ОЖЕРЕЛЬЕ СМЕРТИ» ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Ю.С. Распопин<sup>1</sup>, А.П. Колесниченко<sup>2</sup>, Н.В. Синявская<sup>1</sup>, А.А. Миллер<sup>1</sup>, Е.М. Шифман<sup>1</sup>, А.В. Куликов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «КРАСНОЯРСКИЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ И ДЕТСТВА», КРАСНОЯРСК

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ПРОФ. В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МЗ РФ, КРАСНОЯРСК

<sup>3</sup>ГБОУЗ МО «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М. Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РФ, ЕКАТЕРИНБУРГ

Ведение пациенток с тромботической микроангиопатией (ТМА) является одной из проблемных зон в современном акушерстве и гинекологии. К основным видам ТМА, встречающимся во время беременности и в послеродовом периоде, относятся преэклампсия, HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). В большинстве случаев предвестником развития тяжелых форм ТМА у беременных является преэклампсия. Высокая настороженность врачей в отношении тяжелых форм ТМА у пациенток с преэклампсией, своевременная дифференциальная диагностика могут предотвратить развитие катастрофических исходов для матери и ребенка. В статье представлен клинический случай развития аГУС у женщины 22 лет на поздних сроках беременности с описанием подходов к дифференциальной диагностике ТМА и лечению аГУС.

Ключевые слова: преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, дифференциальная диагностика, тромбоцитопения, микроангиопатический гемолитико-уремический синдром, атипичный ГУС, экзугемия

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (TMA) IS ONE OF THE PROBLEM AREAS IN MODERN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. THE MAIN TYPES OF TMA OCCURRING DURING PREGNANCY AND IN THE PUERPERIUM INCLUDE PREECLAMPSIA, HELLP SYNDROME, THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (TTP), CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (CAPS), AND ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (AHUS). IN MOST CASES, PREECLAMPSIA IS A PRECURSOR OF THE DEVELOPMENT OF SEVERE FORMS OF TMA IN PREGNANT WOMEN. THE DOCTORS' HIGH CONCERN ABOUT SEVERE FORMS OF TMA IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA, TIMELY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CAN PREVENT THE DEVELOPMENT OF CATASTROPHIC OUTCOMES FOR THE MOTHER AND CHILD. THE ARTICLE PRESENTS A CLINICAL CASE OF THE DEVELOPMENT OF THE AHUS IN A 22-YEAR OLD WOMAN AT LATE PREGNANCY WITH A DESCRIPTION OF APPROACHES TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TMA AND TREATMENT OF AHUS.

KEYWORDS: PREECLAMPSIA, THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, THROMBOCYTOPENIA, MICROANGIOPATHIC HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – одна из основных причин материнской смертности. Осложнениями ПЭ могут быть эклампсия, отек легких, неврологические нарушения, антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, повреждение почек, HELLP-синдром. Ошибки при постановке диагноза довольно распространены. И хотя ПЭ рассматривается как заболевание, «ассоциированное с плацентой», диагнозом нередко ставят и женщинам, у которых заболевание проявляется после родов или их состояние значительно ухудшается после родоразрешения. Хотя, по логике, мы вправе ожидать положительную динамику и регресс симптоматики после родоразрешения.

Конечно же, легко избавиться от омоний заключением об «атипичном течении преэклампсии», «несвоевременном родоразрешении», или «ошибках на этапе наблюдения в женской консультации», хотя эти моменты также имеют место быть. Коварной беспечностью считаем оценку HELLP-синдрома как «неуточненной ПЭ». Гетерогенность клинических проявлений ПЭ позволяет предполагать, что это не одно заболевание [1]. Высказываются мнения, на наш взгляд, обоснованные предположения, будто все эти осложнения беременности и родов являются звеньями одной цепи, объединенными в смертельное ожерелье тромботической микроангиопатии.

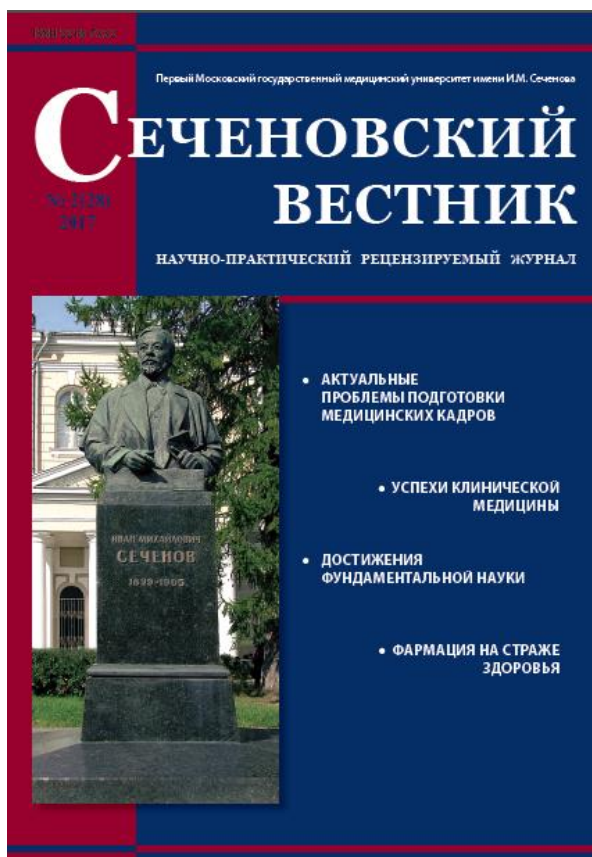
Типичный набор признаков тромботической микроангиопатии (ТМА): тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и полиорганная недостаточность (печеральная, почечная и т.д.), может быть обусловлен комплексом причин, как первичных (генетически обусловленных), так и вторичных (сепсис, инфекция, ПЭ, кровотоперия, отслойка плаценты, травма) [2–8].

Для правильной постановки диагноза и назначения корректного лечения при подозрении на развитие у пациентки с ПЭ клинической и лабораторной картины HELLP-синдрома следует включать в круг дифференциально-диагностического поиска ТМА, под которой помимо собственно морфологических признаков в сосудах микроциркуляторного русла

ВВЕДЕНИЕ  
РАСПОПИН Ю.С. – заведующий отделением, КГБУЗ ККЦОИД, Красноярск.  
КОЛЕСНИЧЕНКО А.П. – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск.  
СИНЯВСКАЯ Н.В. – врач анестезиолог-реаниматолог, КГБУЗ ККЦОИД, Красноярск.  
МИЛЛЕР А.А. – врач анестезиолог-реаниматолог, КГБУЗ ККЦОИД, Красноярск.  
ШИФМАН Е.М. – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «МОНКИИ им. Н.Ф. Владимирского», Москва.  
КУЛИКОВ А.В. – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии в трансвагинальном ОПС и ОП ФГБОУ ВО УрФУ им. С.М. Ковалева, Екатеринбург.

# Клинический случай тромботической микроангиопатии в акушерской практике

**«Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. ТМА является одной из основных причин острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза. «Акушерская» ОПН, в свою очередь, является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности (20% и 39% соответственно)»**



# Виды ТМА в акушерской практике

Распространенность  
1: 25 000 беременностей<sup>1</sup>

Беременность является  
триггером для манифестации  
ряда редких и  
жизнеугрожающих  
заболеваний<sup>2,3</sup>

Сходство клинических  
проявлений при различных  
видах ТМА затрудняет  
дифференциальную  
диагностику и  
своевременное начало  
специфической терапии<sup>2,4</sup>

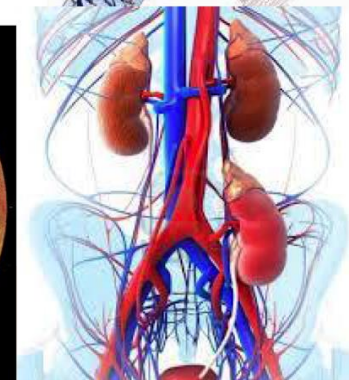
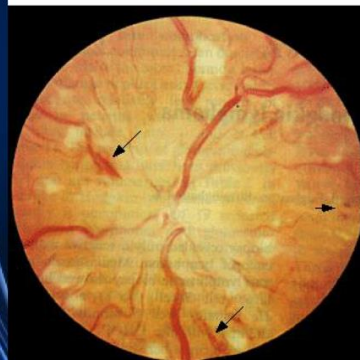
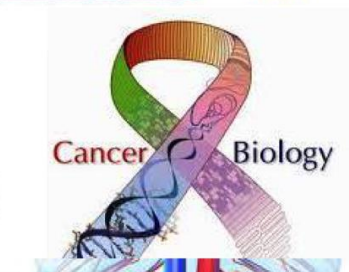
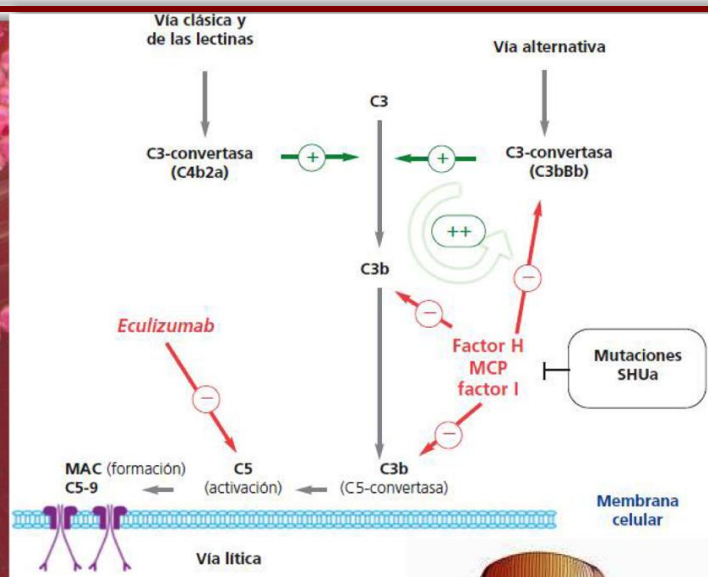
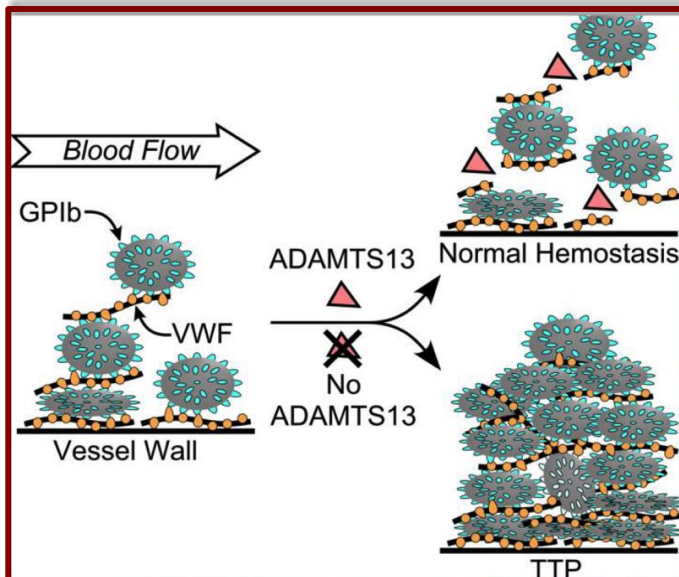


HELLP - hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, ГУС/аГУС – гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ТМА – тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС; СКВ –системная красная волчанка,

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.



# Широкий дифференциальный диагноз



## аГУС – Дифференциальный диагноз

В конце концов,  
методом исключения  
мы пришли  
к клиническому  
диагнозу  
аГУС



# Диагноз аГУС – методом исключения

## Диагноз не требует определения генетической мутации:

- генетическую мутацию не удастся определить у 30–40% пациентов с аГУС
- отсутствие идентифицируемых генетических мутаций не исключает аГУС
- результаты обычно занимают месяцы (пациенты требуют немедленной помощи)

### Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype

Marina Noris,\* Jessica Caprioli,\* Elena Bresin,\* Chiara Mossali,\* Gaia Pianetti,\* Sara Gamba,\* Erica Daina,\* Chiara Fenili,\* Federica Castelletti,\* Annalisa Sorosina,\* Rossella Piras,\* Roberta Donadelli,\* Ramona Maranta,\* Irene van der Meer,\*† Edward M. Conway,‡ Peter F. Zipfel,§ Timothy H. Goodship,|| and Giuseppe Remuzzi\*¶  
\*Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Villa Camozzi, Ranica, Bergamo, Italy; †Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands; ‡Centre for Blood Research, Life Sciences Centre, University of British Columbia, Vancouver, Canada; §Leibniz Institute for Natural Products Research and Infection Biology, Jena, Germany; ||Institute of Human Genetics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; and ¶Department of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy

**Background and objectives:** Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal impairment. Most childhood cases are caused by Shiga toxin-producing bacteria. The other form, atypical HUS (aHUS), accounts for 10% of cases and has a poor prognosis. Genetic complement abnormalities have been found in aHUS.

**Design, setting, participants, and measurements:** We screened 273 consecutive patients with aHUS for complement abnormalities and studied their role in predicting clinical phenotype and response to treatment. We compared mutation frequencies and localization and clinical outcome in familial (82) and sporadic (191) cases.

**Results:** In >70% of sporadic and familial cases, gene mutations, disease-associated factor H (CFH) polymorphisms, or anti-CFH autoantibodies were found. Either mutations or CFH polymorphisms were also found in the majority of patients with secondary aHUS, suggesting a genetic predisposition. Familial cases showed a higher prevalence of mutations in C3 and more severe disease than sporadic cases. Patients with CFH or THBD (thrombomodulin) mutations had the earliest onset and highest mortality. Membrane-cofactor protein (MCP) mutations were associated with the best prognosis. Plasma therapy induced remission in 55 to 80% of episodes in patients with CFH, C3, or THBD mutations or autoantibodies, whereas patients with CFH (factor I) mutations were poor responders. aHUS recurred frequently after kidney transplantation except for patients with MCP mutations.

**Conclusions:** Results underline the need of genetic screening for all susceptibility factors as part of clinical management of aHUS and for identification of patients who could safely benefit from kidney transplant.

*Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1844–1859, 2010. doi: 10.2215/CJN.02210310

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disorder of the microvasculature with hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure (1). Most childhood cases are caused by *E. coli* strains producing Shiga-like toxins (Stx-E, col) (2,3). However, ~10% of cases are not caused by Stx-E, col (4). This atypical form (aHUS) can be sporadic or familial (4,5) and has a poor prognosis, with a 10 to 15%

mortality rate during the acute phase (6) and up to 50% of cases progressing to end-stage renal failure (ESRF).

Extensive research has established an association between aHUS and uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement system (4). More than 120 mutations in CFH, CFI, and MCP, encoding the regulatory proteins complement factor H, factor I and membrane-cofactor protein, respectively, have been reported in patients with aHUS (www.FH-HUS.org). Gain-of-function mutations in key proteins of the alternative pathway, complement factor B (CFB), and C3 have also been reported (7–9). More recently, mutations in THBD encoding thrombomodulin, a membrane-bound glycoprotein with anticoagulant properties that modulates complement activation on cell surfaces, have also been associated with aHUS (10). Finally, anti-CFH autoantibodies have been described in sporadic forms (11). Of note, 90% of patients with anti-CFH auto-

Received March 9, 2010. Accepted May 20, 2010.

Published online ahead of print. Publication date available at [www.cjasn.org](http://www.cjasn.org).

M.N., J.C., and E.B. contributed equally to this paper.

Correspondence: Dr. Marina Noris, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Via Camozzi, 3-24020 Ranica (BG), Italy. Phone: 39-035-4333362; Fax: 39-035-4333377; E-mail: [marina.noris@mario-negri.it](mailto:marina.noris@mario-negri.it)

Copyright © 2010 by the American Society of Nephrology

ISSN: 1555-9041/510-1844

# Беременность - комплемент-активирующее состояние (КАС), способствует развитию аГУС<sup>1-5</sup>





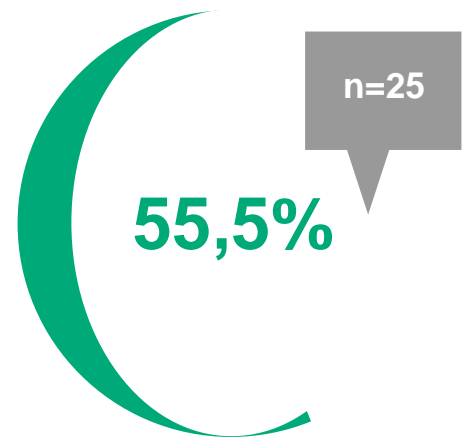
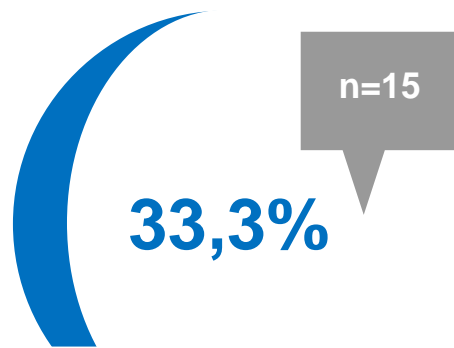
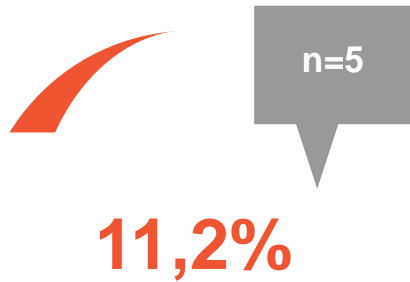
# 2011-2017 гг.

**45** пациенток с диагнозом аГУС, ассоциированным с беременностью, лечившихся в перинатальных центрах России<sup>1</sup>





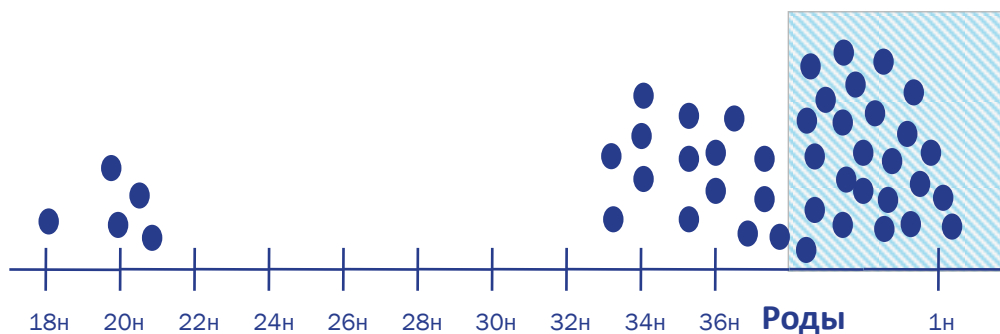
# Акушерский аГУС: дебют заболевания<sup>1</sup>



Манифестация аГУС во втором триместре

Манифестация аГУС в конце III триместра

Манифестация аГУС преимущественно в первую неделю после родов



Время возникновения акушерского аГУС между 18 неделей беременности и 8 суток после родов

79%  
2010 год Fakhouri<sup>2</sup>

76%  
2017 год Bruel<sup>3</sup>

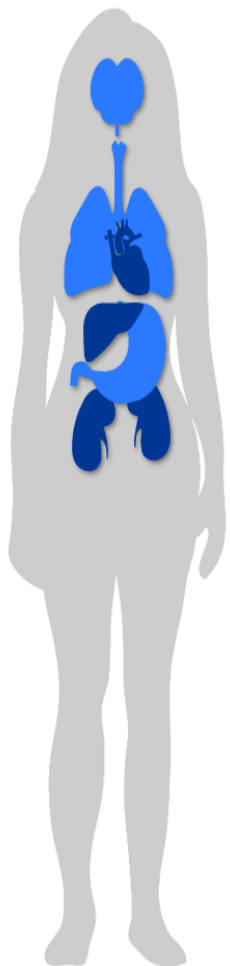
73%  
2017 год Huerta<sup>4</sup>

1. Козловская Н.Л., Корочаева Ю.В., Шифман Е.М., Боброва Л.А. - Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. 2. Fakhouri F et al - Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations - J Am Soc Nephrol. 2010 May; 21(5): 859-867; 3. Bruel A et al - Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 7;12(8):1237-1247; 4. Huerta A, Arjona E et al. - A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2017 Sep 11 <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022>;

# Поражение органов и систем у пациенток с акушерским ГУС (n=45)

93%

Полиорганная недостаточность n=42



22%  
n=10



29%  
n=13



58%  
n=26

Поражение  
органов



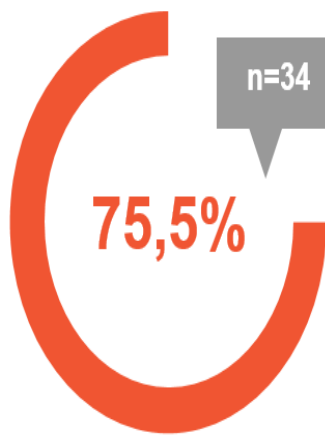
82%  
n=37



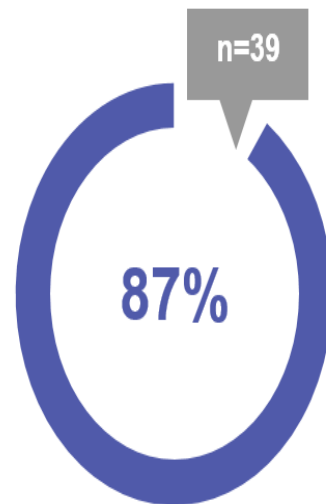
75.5%  
n=34



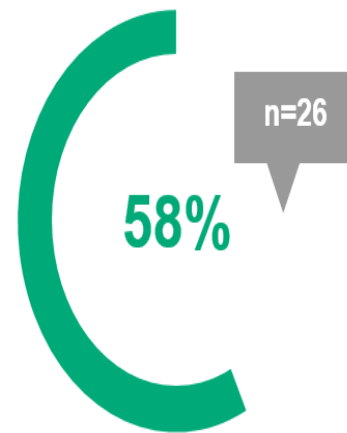
100%  
n=45



АГ



Потребность в диализе



ИВЛ

# Клинические исходы акушерских ТМА.

## Анализ российских данных\*

20 % - материнская  
смертность

100 % - ухудшение  
после родов

22,2 % - ампутация  
матки

45 пациенток с  
акушерскими  
ТМА

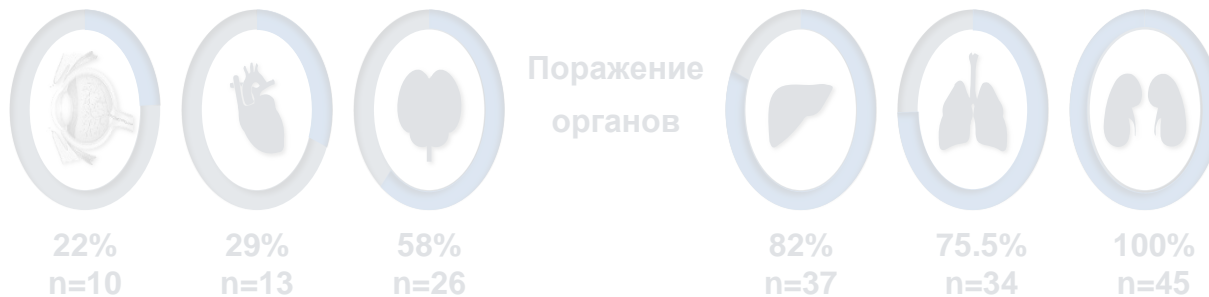
91,1% - аГУС

88,9 % - развитие  
ПОН

97,8 % - поражение  
почек

\* Неопубликованные данные

# Летальность у пациенток с акушерским ГУС (n=45)

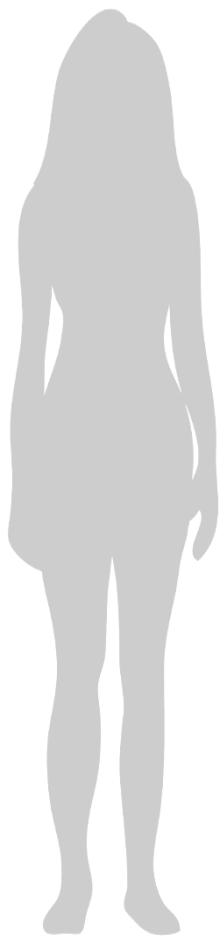


**24%**

Летальность среди  
всех пациенток<sup>1</sup>  
(11/45)

**32,6%**

Перинатальная  
смертность<sup>1</sup>  
(15/45)





# Головной мозг (масса 1350г)



Кровоизлияния в оболочках  
головного мозга

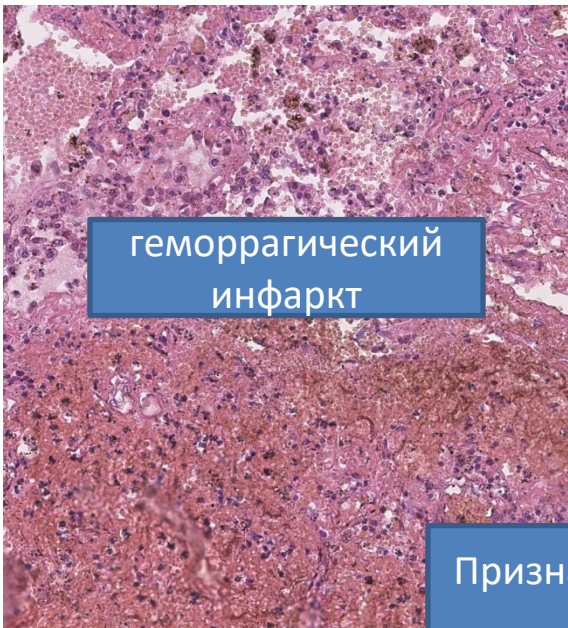


Серозный менингит



Отек вещества мозга, полнокровие сосудов, очаги лимфоцитарной инфильтрации

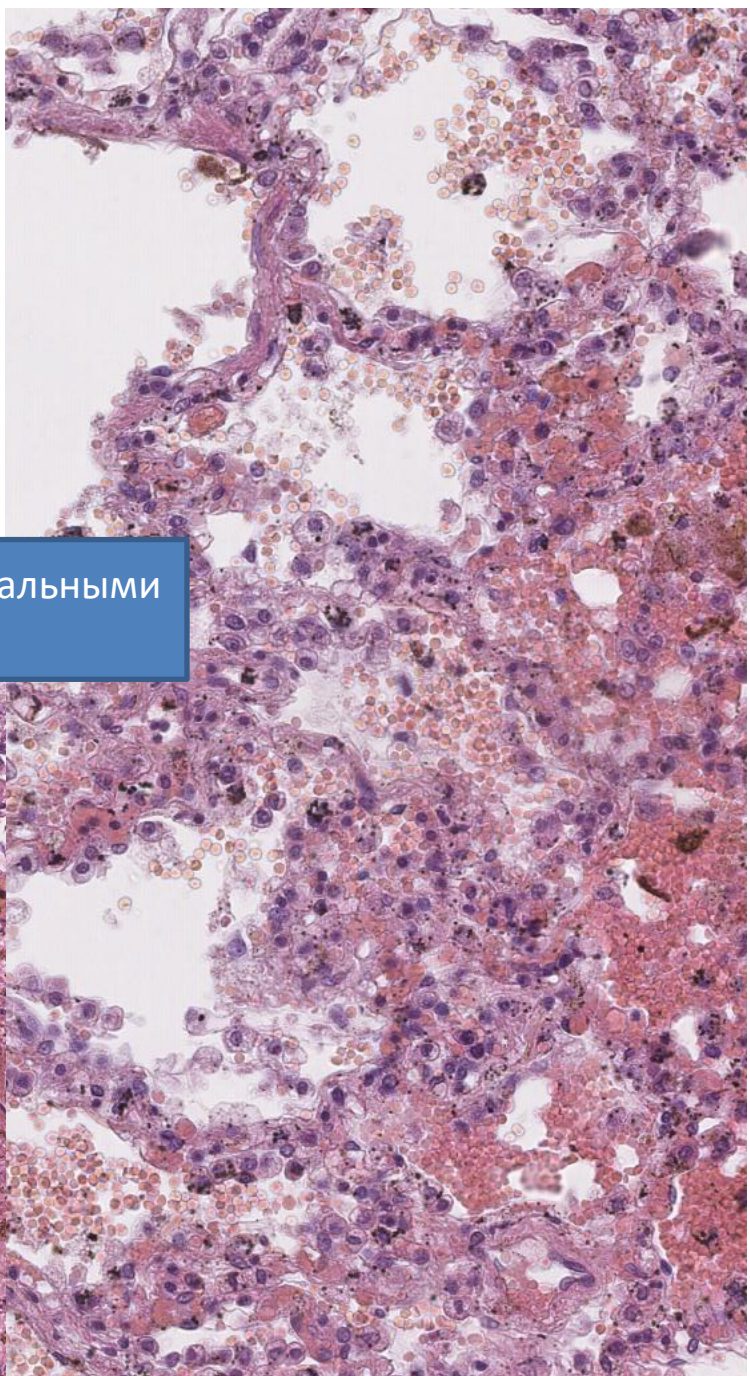
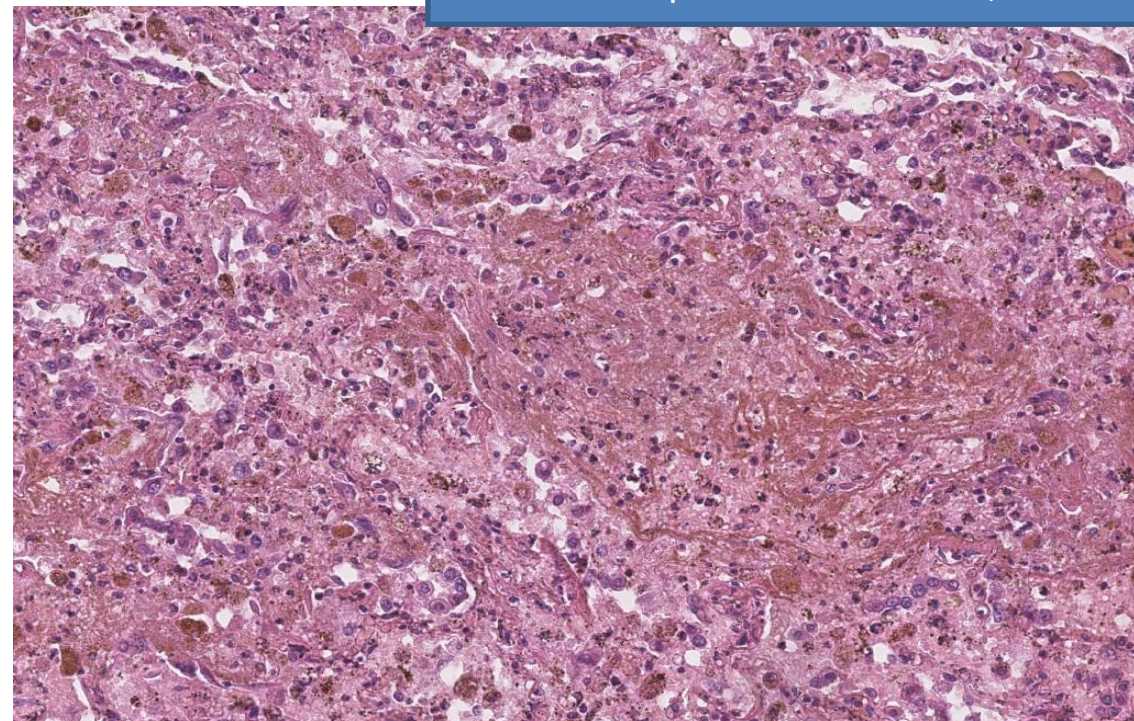




геморрагический  
инфаркт

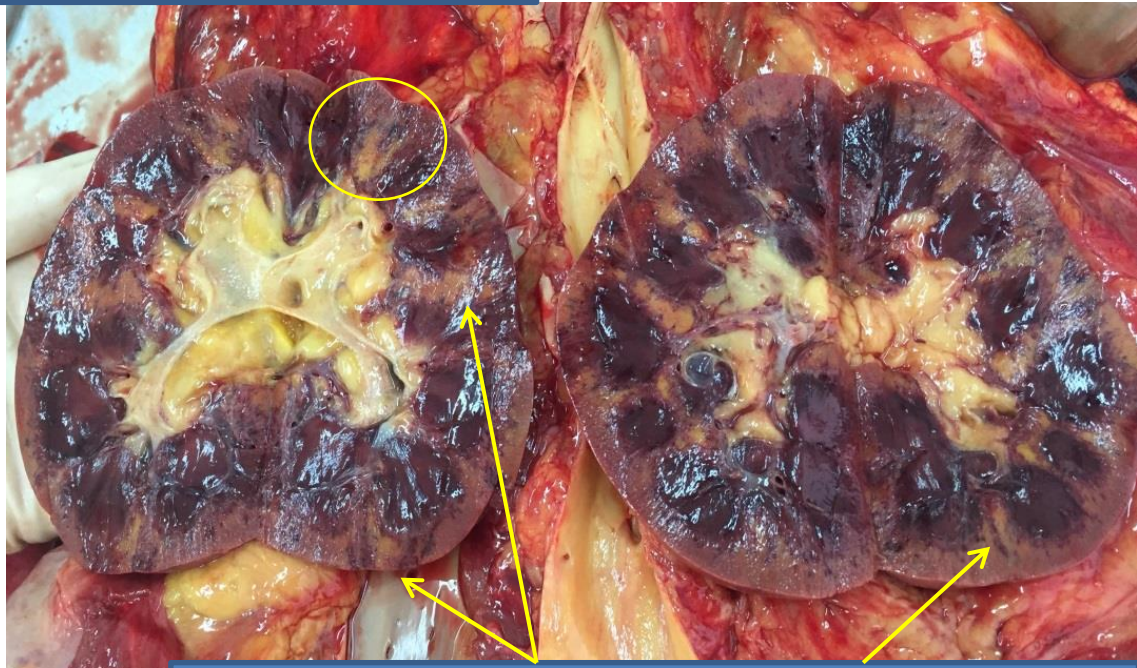


Признаки тромбоемболии с перифокальными  
кровоизлияниями , отек.

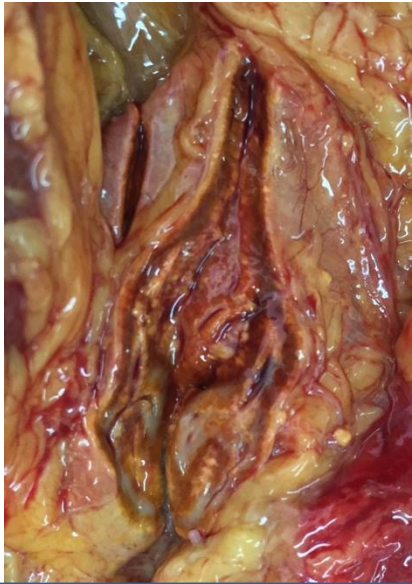




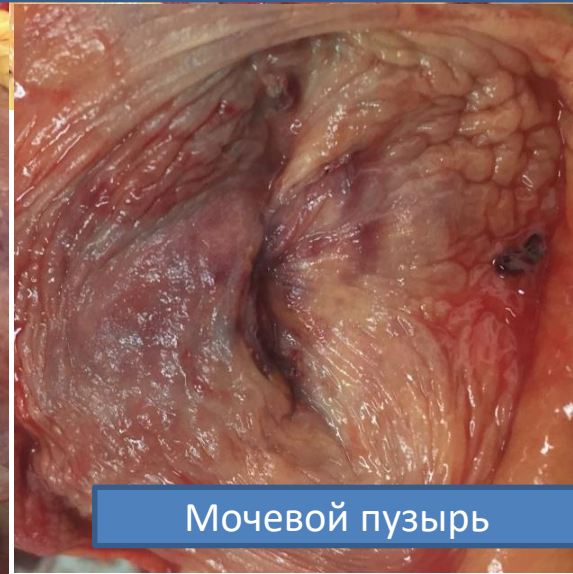
«Шоковые» почки



Кортикальные некрозы размером до 2,8x1,6 см



Надпочечники

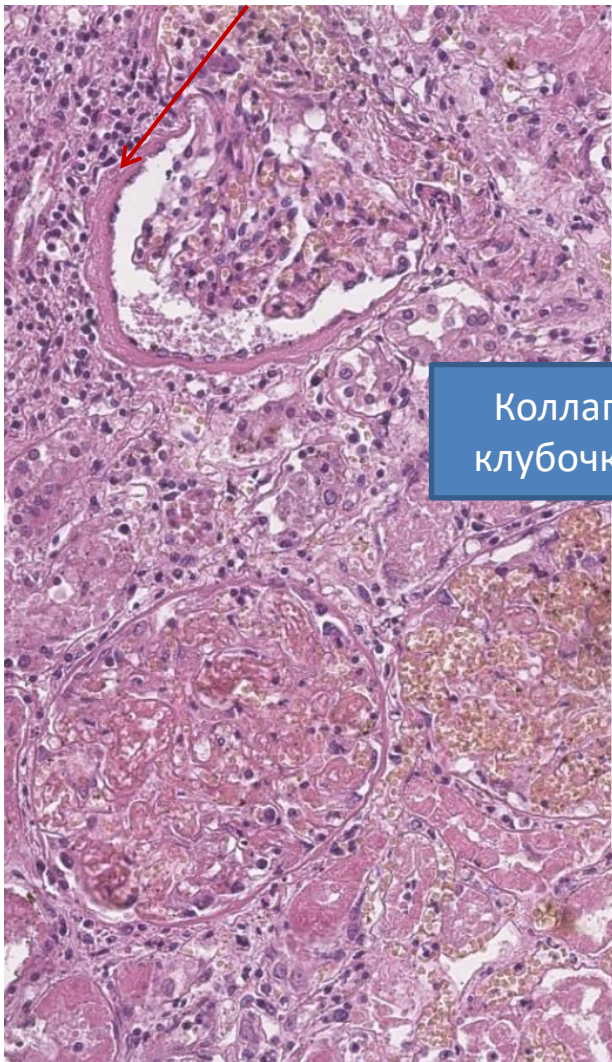


Мочевой пузырь

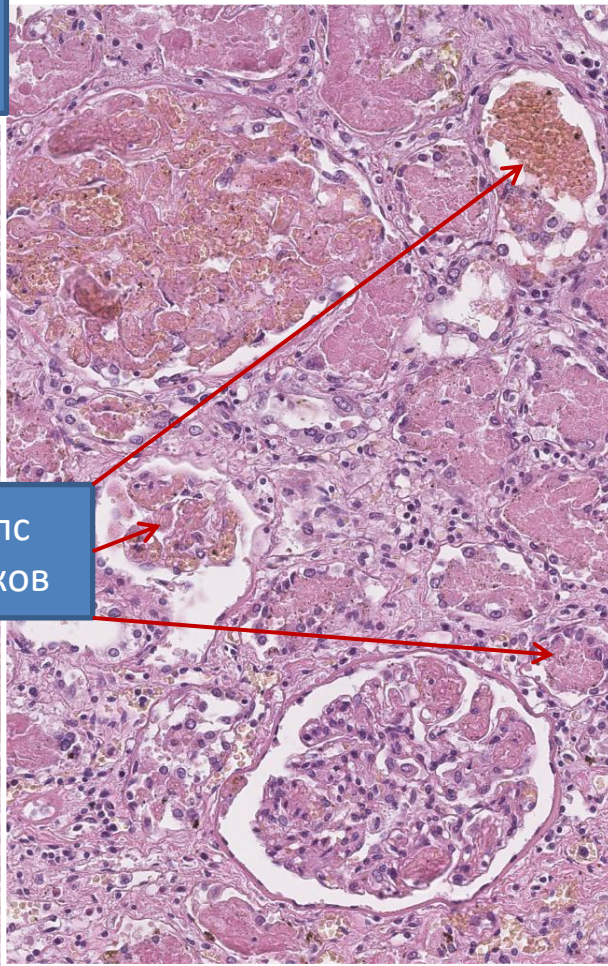


# Признаки эклампсии?

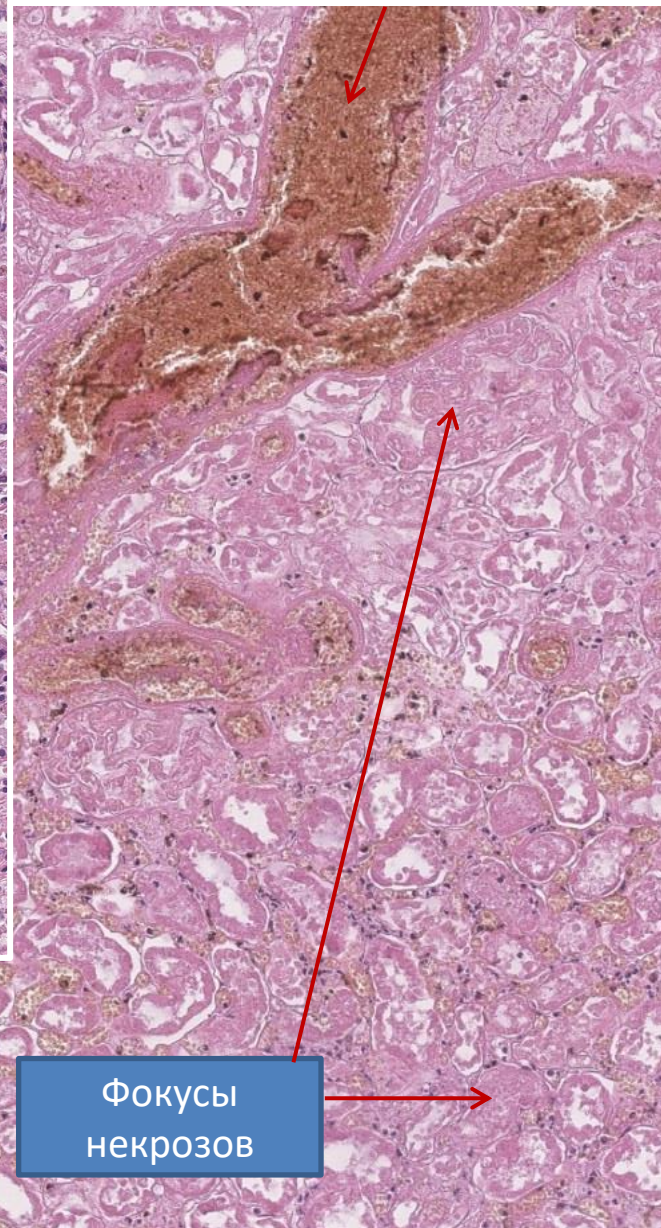
Утолщение и гиалиноз капсулы, кровоизлияния в клубочках



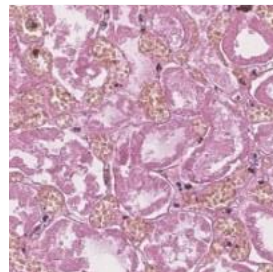
Коллапс клубочков



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 диагноза<sup>1</sup>**
- **Не было проведено ни одного контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности плазмотерапии у пациентов с аГУС<sup>2,8</sup>**
- **Частые и тяжелые осложнения у взрослых и детей<sup>3,4</sup>**
- **Плазмотерапия не воздействует на причину аГУС: неконтролируемую активацию комплемента<sup>5</sup>**
  - Во время проведения плазмотерапии сохраняется неконтролируемая активация комплемента и тромбоцитов<sup>6,7</sup>

**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*



Christoph Licht,<sup>1</sup> Petra Muus,<sup>2</sup> Christophe Legendre,<sup>3</sup> Kenneth Douglas,<sup>4</sup> Maryvonne Hourmant,<sup>5</sup> Yehsou Delmas,<sup>6</sup> Maria Herthelius,<sup>7</sup> Antonella Trivelli,<sup>8</sup> Timothy Goodship,<sup>9</sup> Camille Bedrosian,<sup>10</sup> Chantal Loirat<sup>11</sup>

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

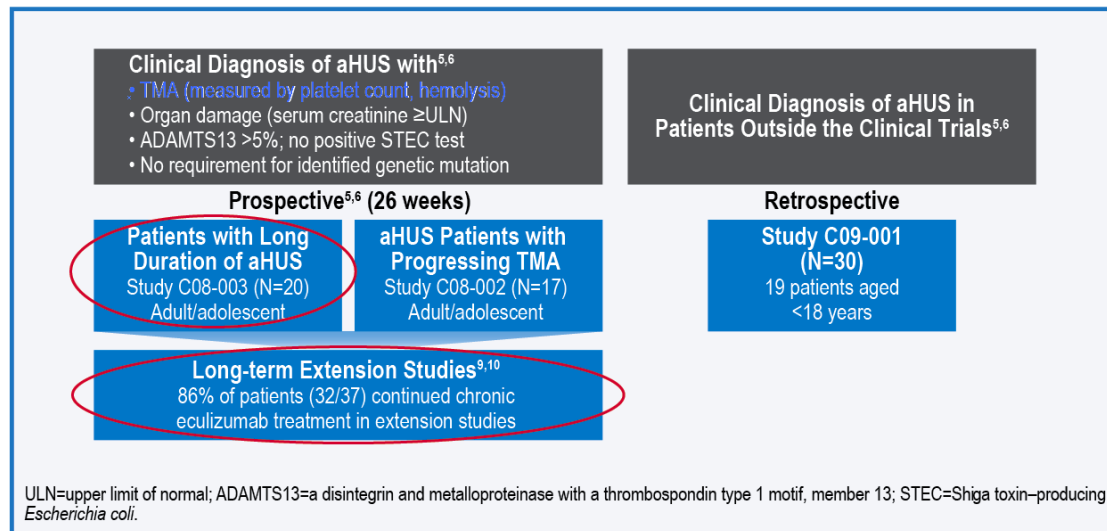


# blood

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.





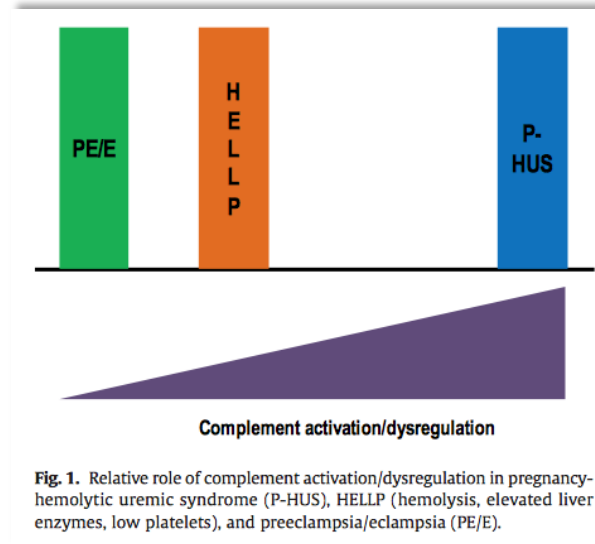
Contents lists available at ScienceDirect

# Transfusion and Apheresis Science

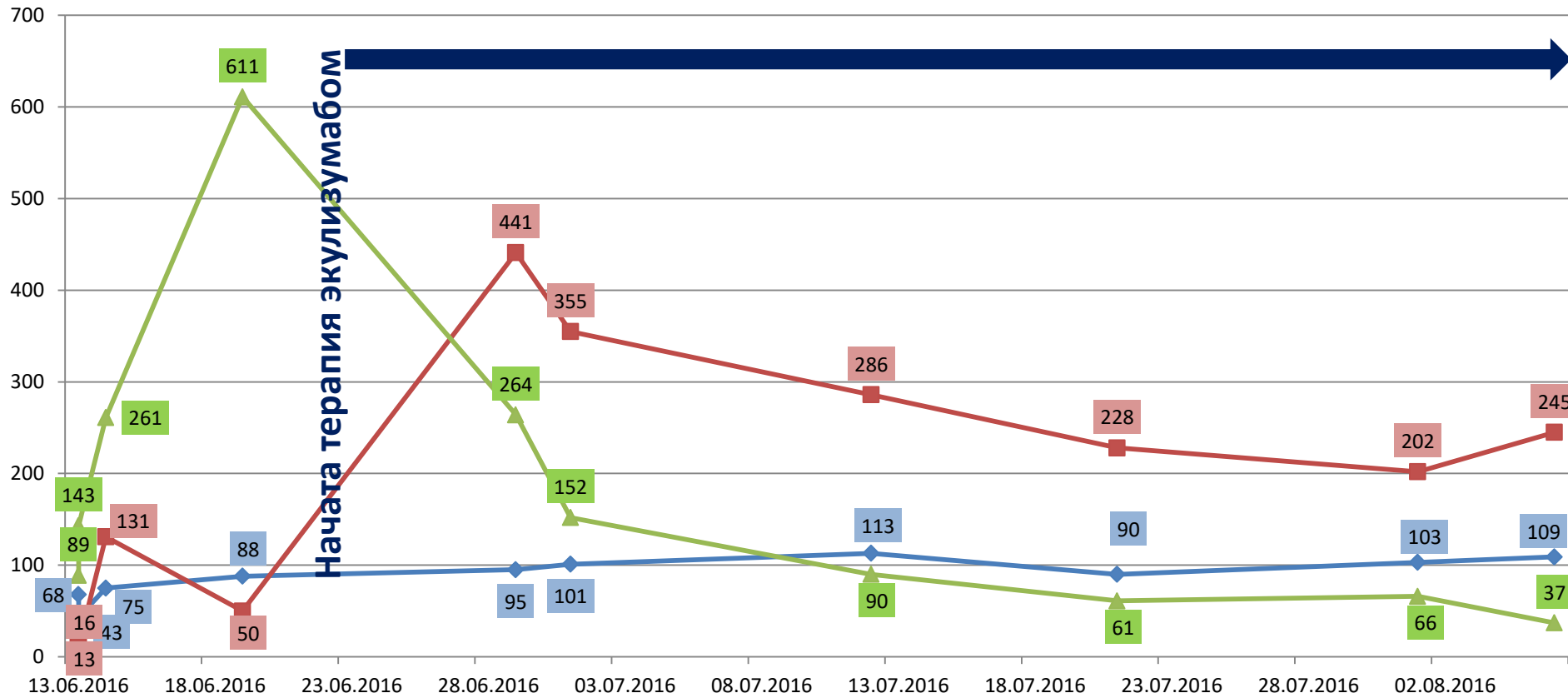
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/transci](http://www.elsevier.com/locate/transci)

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.



# Динамика ТМА у пациентки



◆ гемоглобин, г/л

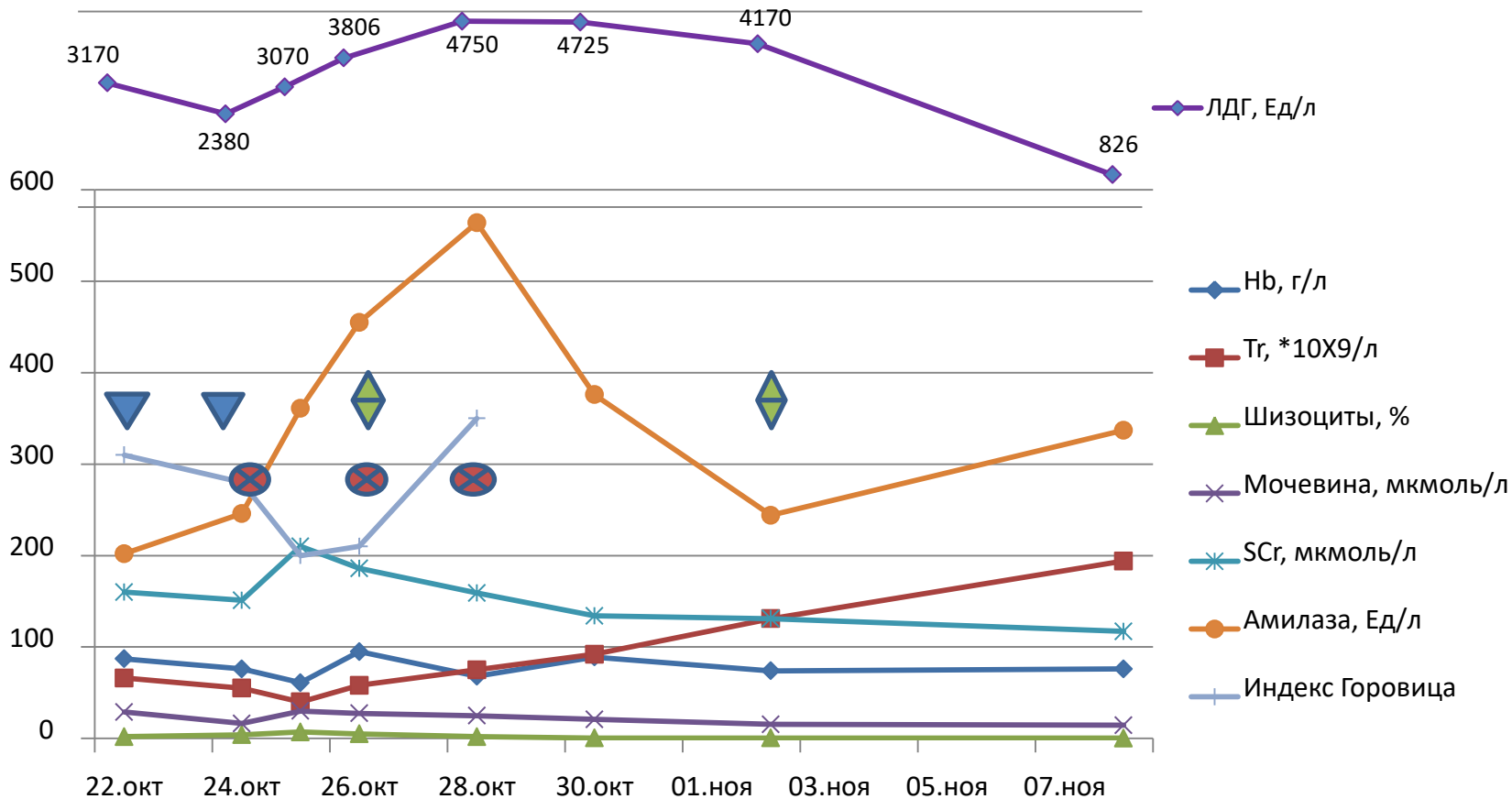
■ тромбоциты, \*10<sup>9</sup>/л

▲ креатинин, мкмоль/л

Проводимая терапия:

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

# Табл.. Динамика лабораторных показателей



Плазмообмен

Инф.эритроц. взвеси

Экулизумаб



**APEXMED**

**Urine bag bedside  
volume 1000 ml**

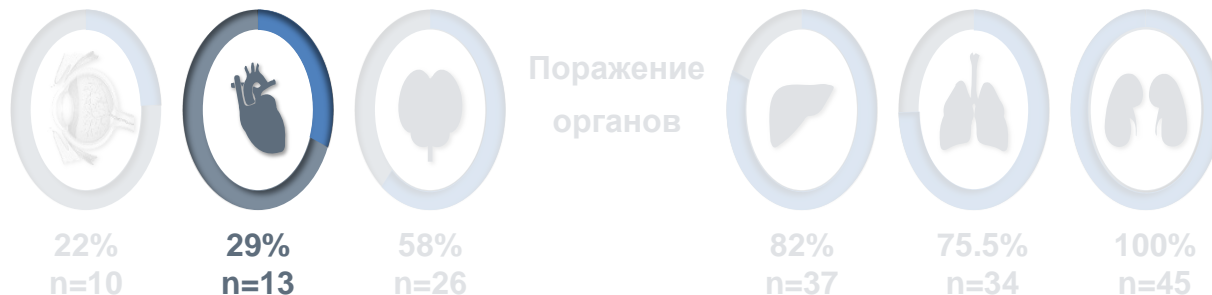
**Мочеприемник  
прикроватный  
объем 1000 мл**



Name/И.О.: \_\_\_\_\_  
Room/Палата: \_\_\_\_\_  
Date/Дата: \_\_\_\_\_



## Поражение сердца у пациенток с акушерским ГУС (n=13)



**Поражение сердца в большинстве случаев проявлялось признаками острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей, снижением фракции выброса (минимальное значение – 22%)**

**У одной пациентки развился острый инфаркт миокарда, верифицированный данными ЭКГ и повышением уровня тропонина.**

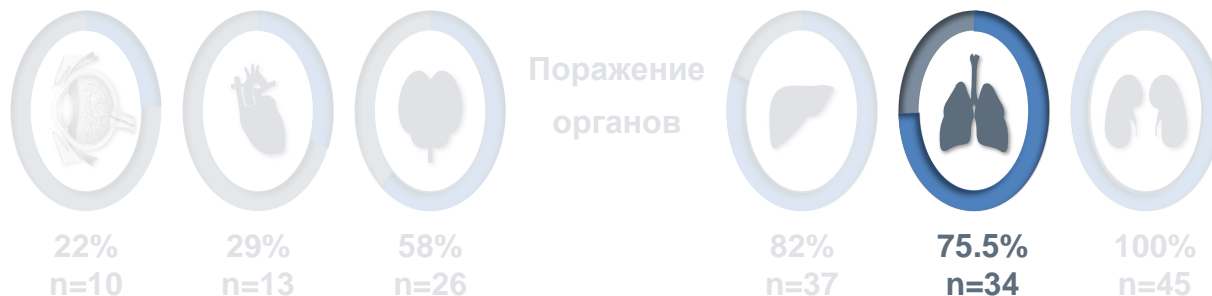
**У 50% пациенток отмечена тяжелая АГ с цифрами САД превышающими 150 мм.рт.ст., а ДАД – 100 мм рт.ст.<sup>1</sup>**

## Поражение ЦНС у пациенток с акушерским ГУС (n=26)



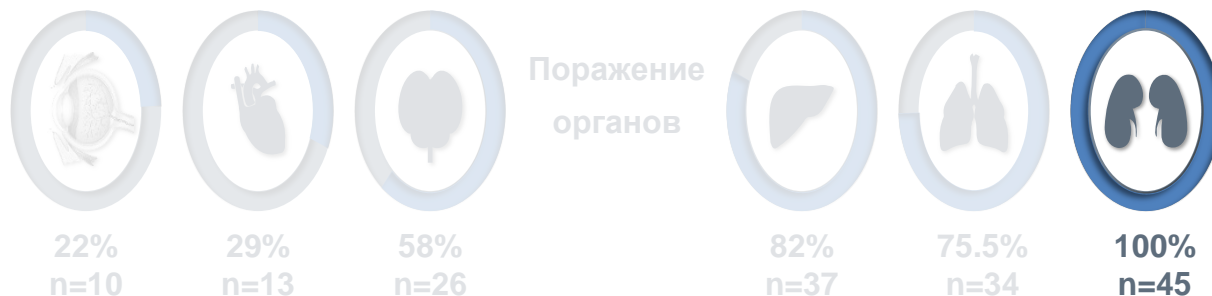
**Тяжелая энцефалопатия, угнетение сознания вплоть до комы, развитие генерализованного судорожного синдрома<sup>1</sup>**

## Поражение легких у пациенток с акушерским ГУС (n=34)



**Отек легких, массивная двусторонняя инфильтрация легочной ткани, прогрессирующая дыхательная недостаточность с потребностью в вентиляционной поддержке<sup>1</sup>**

## Поражение почек у пациенток с акушерским ГУС (n=45)



**ОПП с быстро нарастающим повышением уровня креатинина сыворотки ( $521,5 \pm 388,0$  мкмоль/л), олигурия или анурия. У 87% родильниц потребовалось лечение диализными методами, в том числе у 90% ПВВГДФ, которое было начато в 1е – 5е сутки от дебюта болезни<sup>1</sup>**



## 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.

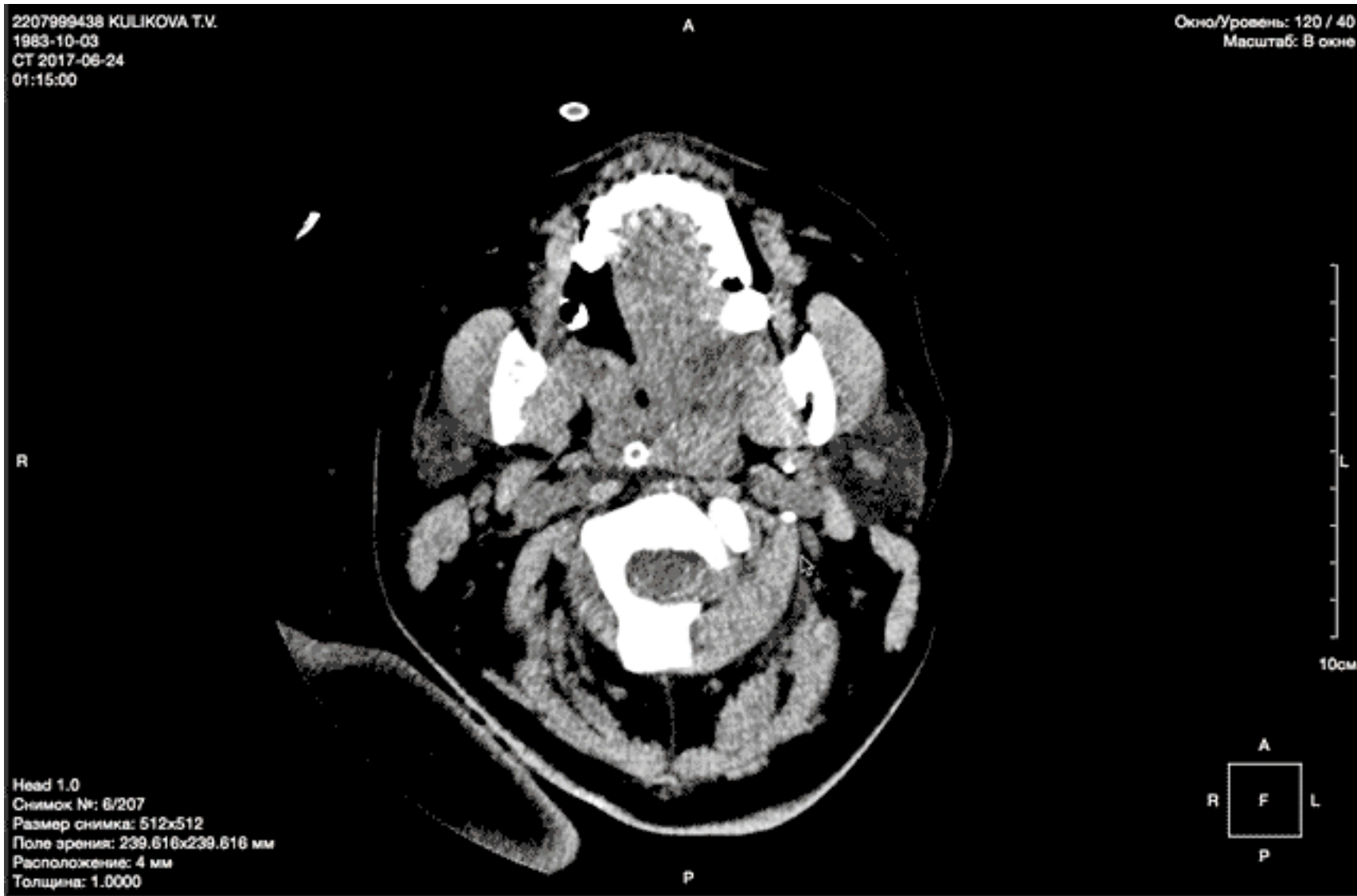
МРТ – признаки внутримозгового кровоизлияния  
с прорывом в желудочки.

23.06.2017 наступила смерть



# Клинический случай

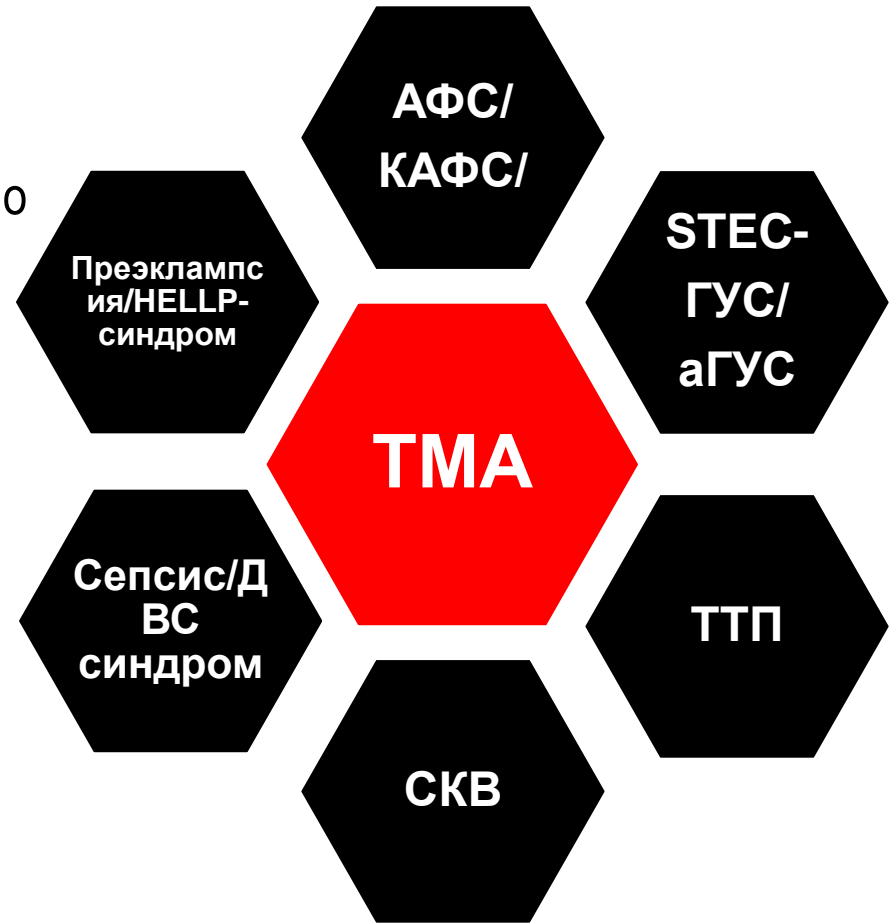
## Внутричерепное кровоизлияние с прорывом крови в желудочки





# Виды ТМА в акушерской практике<sup>1</sup>

«Своевременное начало патогенетической терапии комплемент-блокирующим экулизумабом позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, существенного улучшения функции почек, положительной динамики со стороны других пораженных органов и даже добиться полного выздоровления»<sup>1</sup>

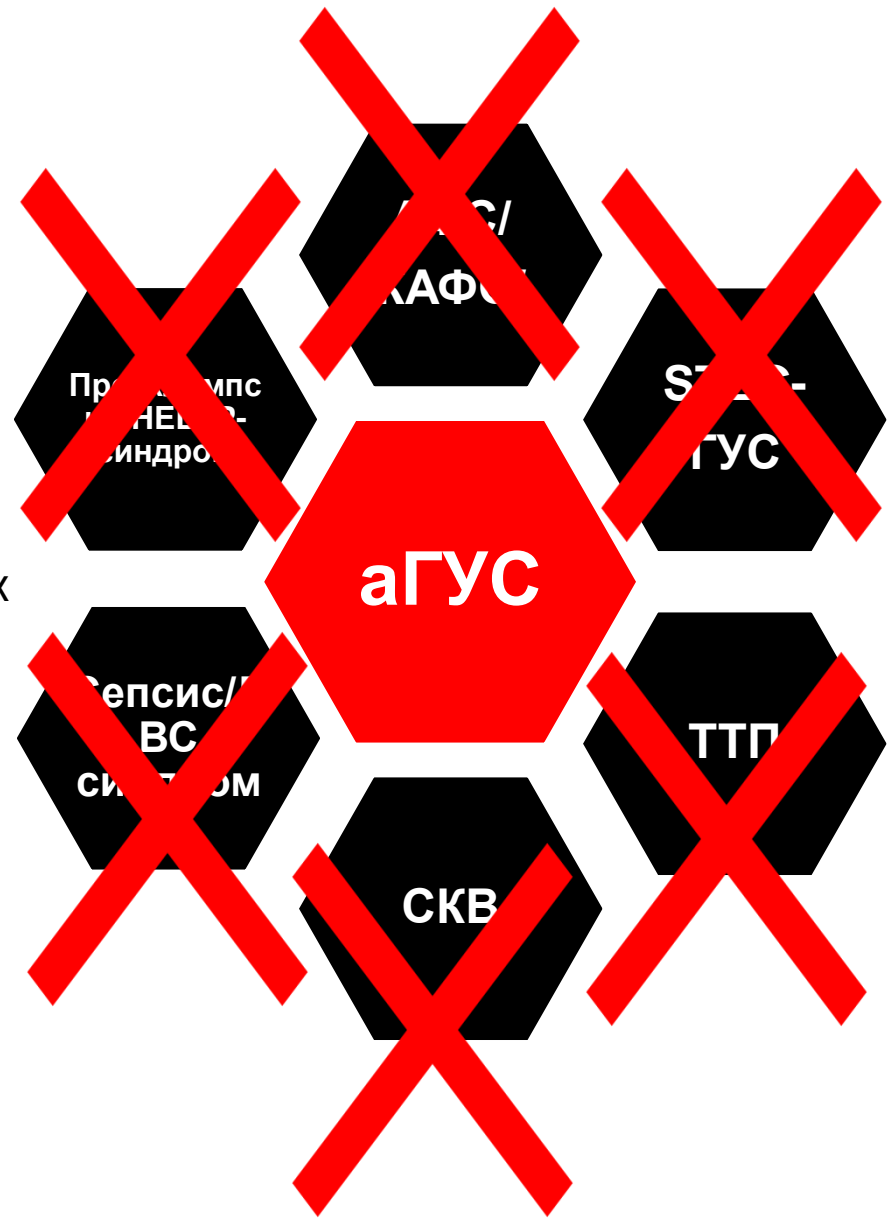


HELLP-гемолиз(Hemolysis),повышение активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопения (Low Platelet count), STEC - Shiga-Toxin продуцирующая Esherhia Coli ГУС/аГУС - гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ТМА - тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС, СКВ-системная красная волчанка, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

1. Козловская Н.П. и соав. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных - Терапевтический архив 2018.

# Быстрая постановка диагноза необходима для сохранения жизни и здоровья

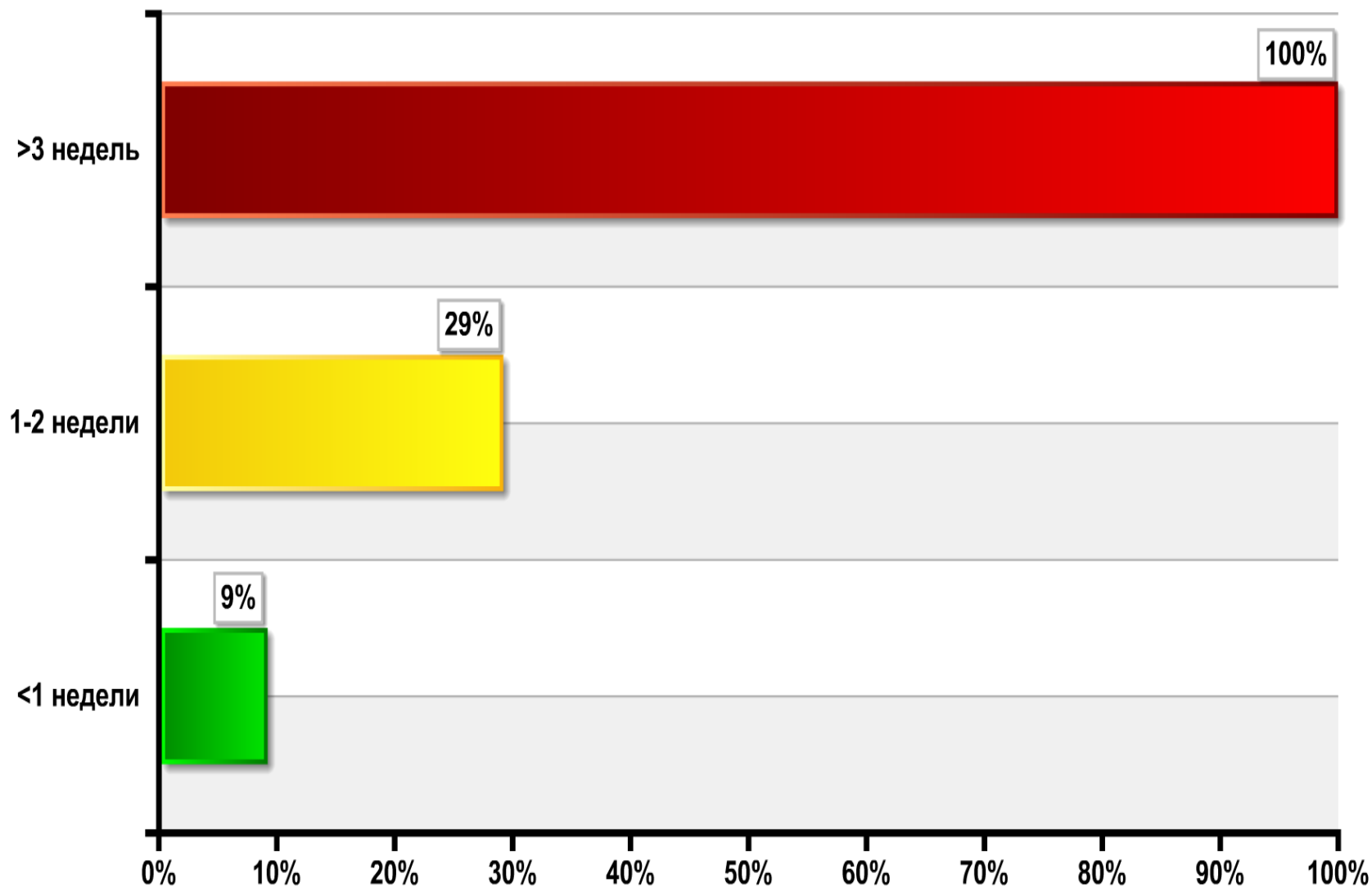
«Своевременное начало патогенетической терапии комплемент-блокирующим экулизумабом позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, существенного улучшения функции почек, положительной динамики со стороны других пораженных органов и даже добиться полного выздоровления»<sup>1</sup>

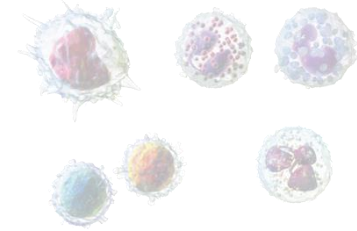


HELLP-гемолиз(Hemolysis),повышение активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопения (Low Platelet count), STEC - Shiga-Toxin продуцирующая Esherichia Coli ГУС/аГУС - гемолитико-уремический синдром/ атипичный ГУС, ТТП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, TMA - тромботическая микроангиопатия, АФС/КАФС- антифосфолипидный синдром/катастрофический АФС, СКВ-системная красная волчанка, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

1. Козловская Н.П. и соав. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных – Терапевтический архив 2018.

# Зависимость неблагоприятного почечного исхода от времени начала терапии экулизумабом (Солирис®) у пациенток с акушерским аГУС<sup>1</sup>





*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](mailto:eshifman@mail.ru)**

