



Анестезиологическая тактика при
родоразрешении пациентки с
пароксизмальной ночной
гемоглинурией
(Клиническое наблюдение)

Упрямова Е.Ю.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

Редкое, приобретенное, прогрессирующее заболевание, связанное с комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, высоким риском тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии

Пациентка К., 25 лет, история родов № 2311/995,
поступила в обсервационное отделение 28.10.2015г с

диагнозом:

Беременность 38 недель. Головное предлежание.
Апластическая анемия в 1999г., рецидив в 2007г., ремиссия.

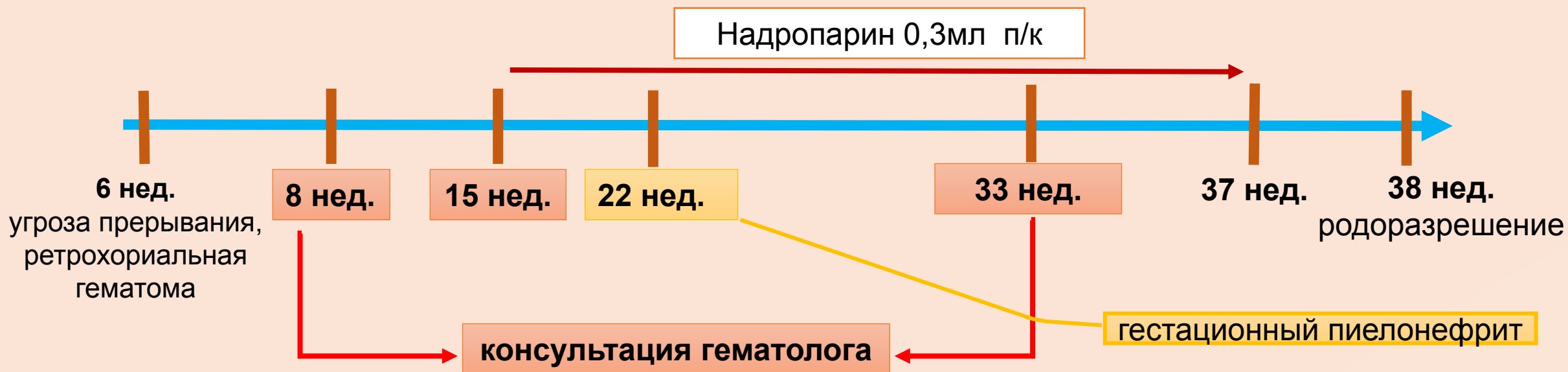
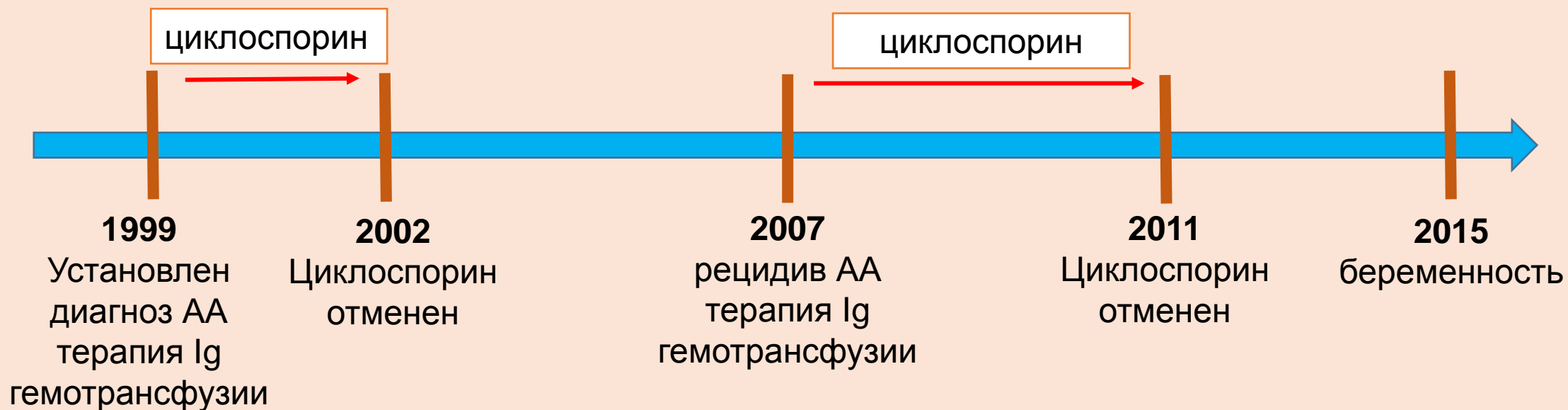
Генетическая тромбофилия:
мутация протромбина F II Thr 165Met.

Хронический вирусный гепатит В
без фазы репликации ДНК.

Умеренное многоводие.

Резус-отрицательная кровь, без сенсibilизации.

Анамнез и течение беременности



Консультация гематолога

8 недель беременности
15 недель беременности
Гематолог МОНИКИ

Рекомендовано обследование
на генетические маркеры
тромбофилии

Генетическая тромбофилия
надропарин 0,3мл п/к

33 недели беременности
Гематолог МЦ МГУ

Рекомендовано:

- Продолжить антикоагулянтную терапию с отменой за неделю до родоразрешения;
- Через 48 часов после родоразрешения возобновить надропарин 0,3 п/к (14 дней);
- Для родоразрешения заготовить 1500мл СЗП;
- При повышенной кровопотере в родах – трансфузии СЗП в объеме 500мл, с повторным переливанием СЗП через 24 часа.

Дисфункция костного мозга

Группа высокого риска пациентов с ПНГ

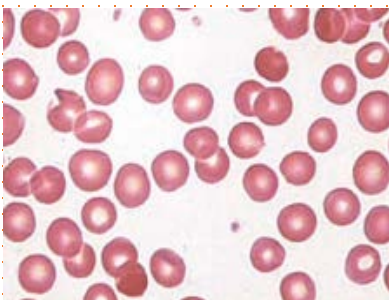
**Исследование периферической крови на
наличие ПНГ-клона**

**Не
проводилось!?**

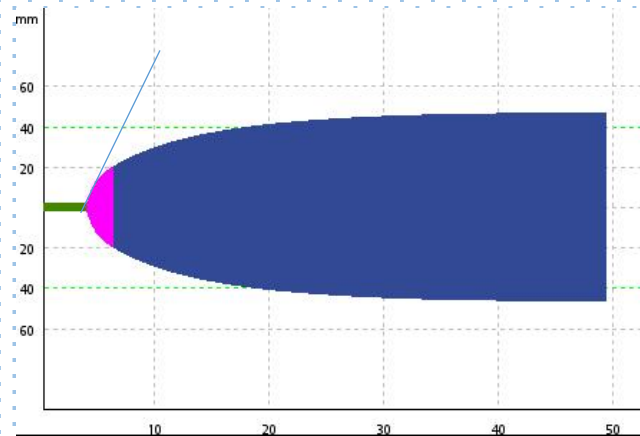
Лабораторные данные при поступлении

Нормохромная нормоцитарная анемия

WBC $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$
RBC $3,23 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Hb 99 г/л
Ht 28%
Tr $36 \cdot 10^9/\text{л}$



Тромбоэластограмма (intem)



		норма
CT	227	100-240
CFT	148	30-110
α	72	70-83
MCF	46	50-72

Снижена плотность сгустка за счет
тромбоцитарного звена

ЛДГ 245 u/l

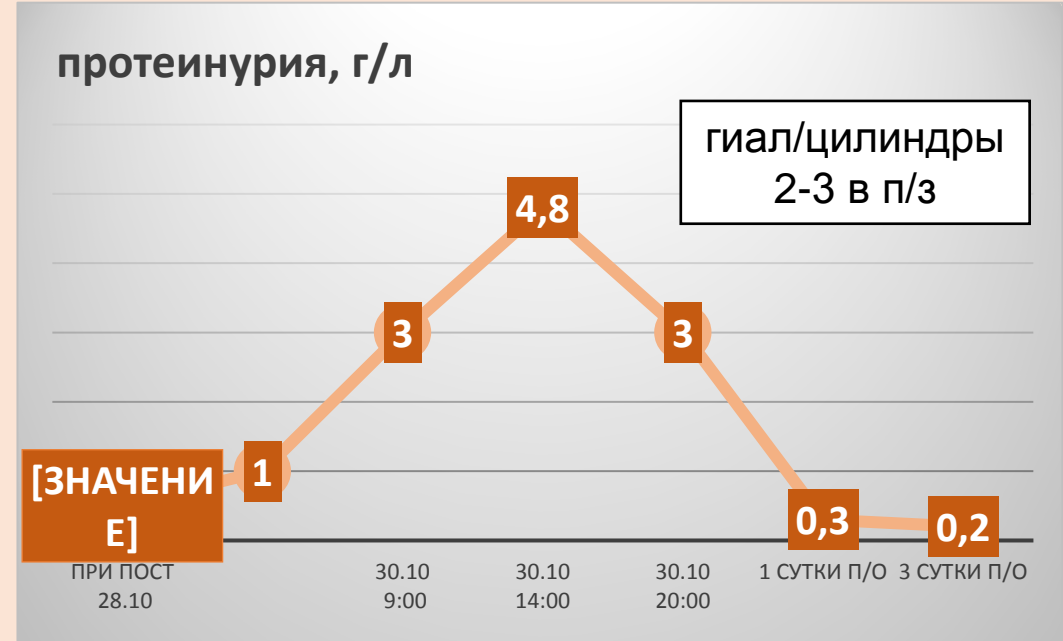
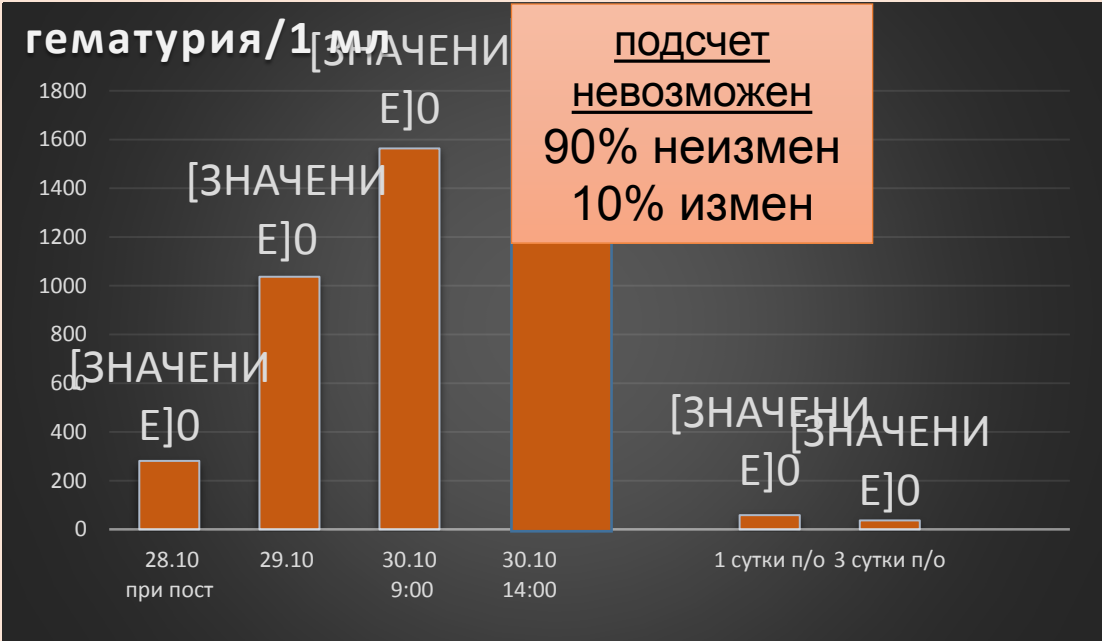
Гематолог

Диагноз: Беременность 37-38 недель.
Апластическая анемия. Рецидив?

Генетическая тромбофилия

Рекомендовано: трансфузия тромбоконцентрата при
уровне Tr менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$

Гематурия 2810/1мл
Протеинурия 0,5 г/л



Острое почечное повреждение?

Допплерометрия сосудов почек: эхоструктура почек не изменена, повышение резистентности во всех сегментах артериального русла почек, снижение скорости в междолевых артериях с двух сторон

β 2м 2,69 мг/л (0,8-2,4)



ЩФ	127	u/l
ЛДГ	344,5	u/l
АСТ	15,4	u/l (N)
АЛТ	22,6	u/l (N)

Гемолиз?
**HELLP-
синдром?**

Кровь на ПНГ

шизоциты в
мазке - отр

Беременность 38 недель. Головное предлежание.
Тяжелая преэклампсия. HELLP-синдром?
Апластическая анемия в 1999г., рецидив в 2007г.
Хронический вирусный гепатит В без фазы репликации ДНК.

Экстренное оперативное родоразрешение

Предоперационная подготовка:
500мг метилпреднизолона
270мл аферезного тромбоконцентрата
(количество тромбоцитов в 1 дозе $3 \cdot 10^{11}$).

ИТТ:

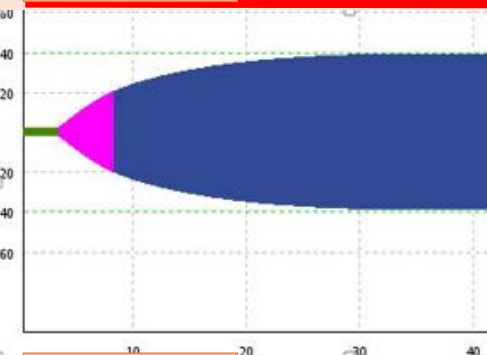
Физ р-р
1500мл

СЗП
900мл

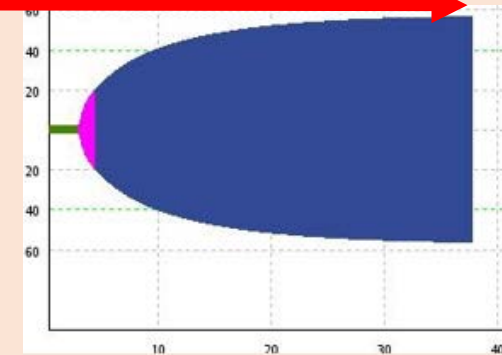
VII ФСК – 4,8мг

Кровопотеря
1000мл

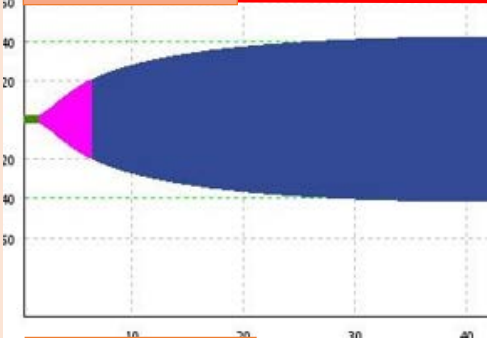
INTEM



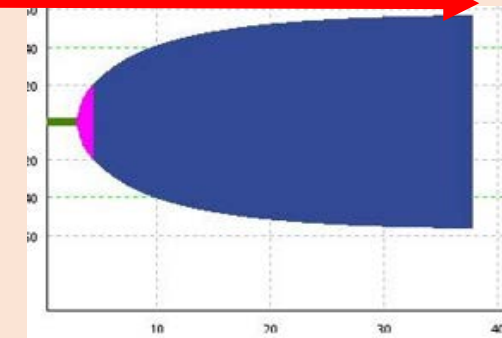
	ушивание матки	норма	через 2часа п/о
CT	190	100-240	163
CFT	295	30-110	91
α	46	70-83	78
MCF	39	50-72	56



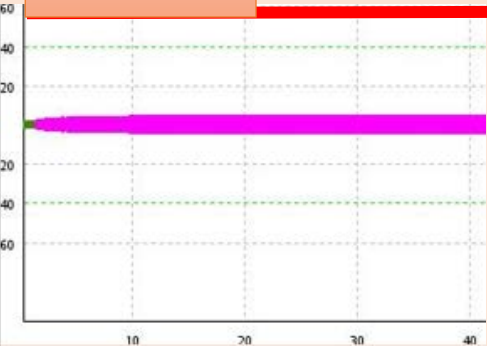
EXTEM



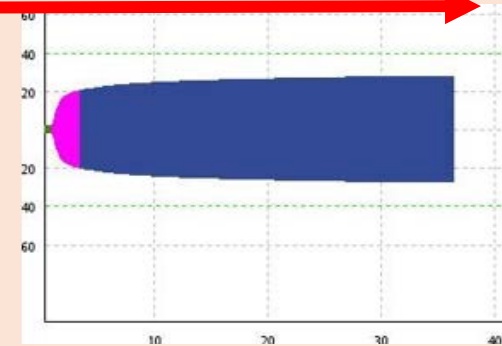
CT	90	38-79	47
CFT	283	34-159	97
α	46	63-83	77
MCF	42	50-72	58



FIBTEM



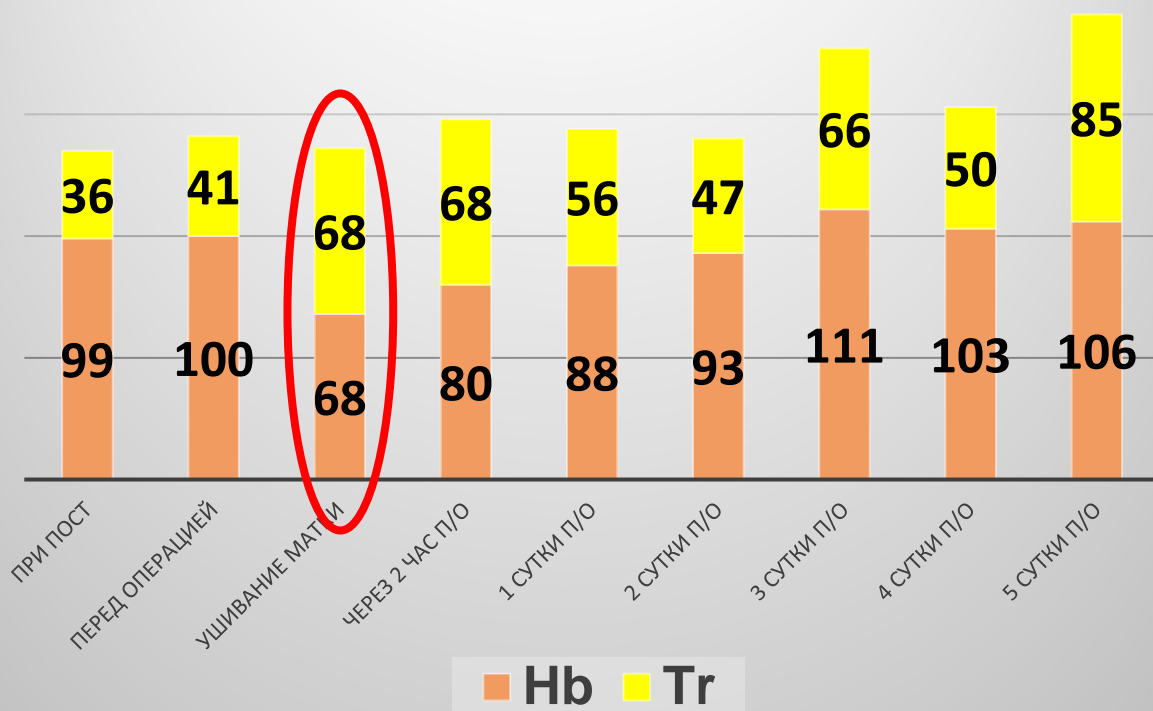
CT	67	38-79	44
CFT	не опр	34-159	148
α	не опр	63-83	78



Инфузионно-трансфузионная терапия

**ЭМОЛТ
270мл**

Динамика уровня Tr и Hb при родоразрешении



Мониторинг

Гарвардский стандарт

профилактика наведенной гипотермии

термометрия
контроль КОС

**Na гидрокарбонат 4%-
200мл**

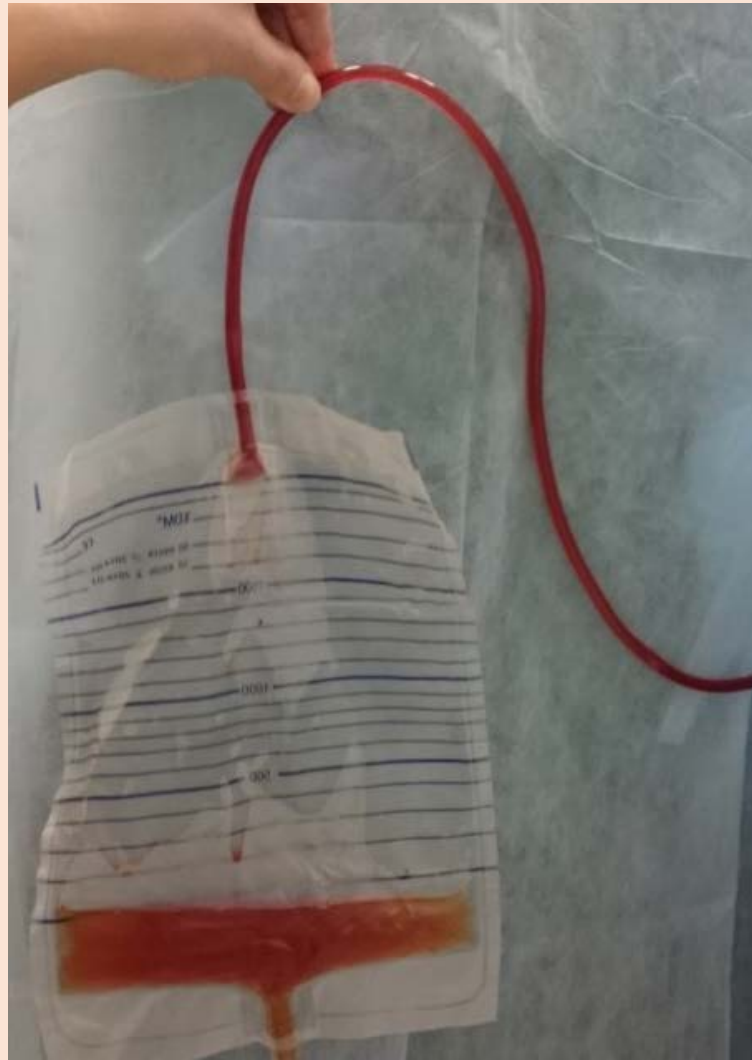
рН 7,29
HCO₃ 18,3
BE (-)6,6
Lac 2,5
Ca 1,09

Через 2 часа п/о

рН 7,44
HCO₃ 24,2
BE (+)0,8
Lac 1,6
Ca 1,18



Начало операции
диурез 0,5 мл/кг/ч

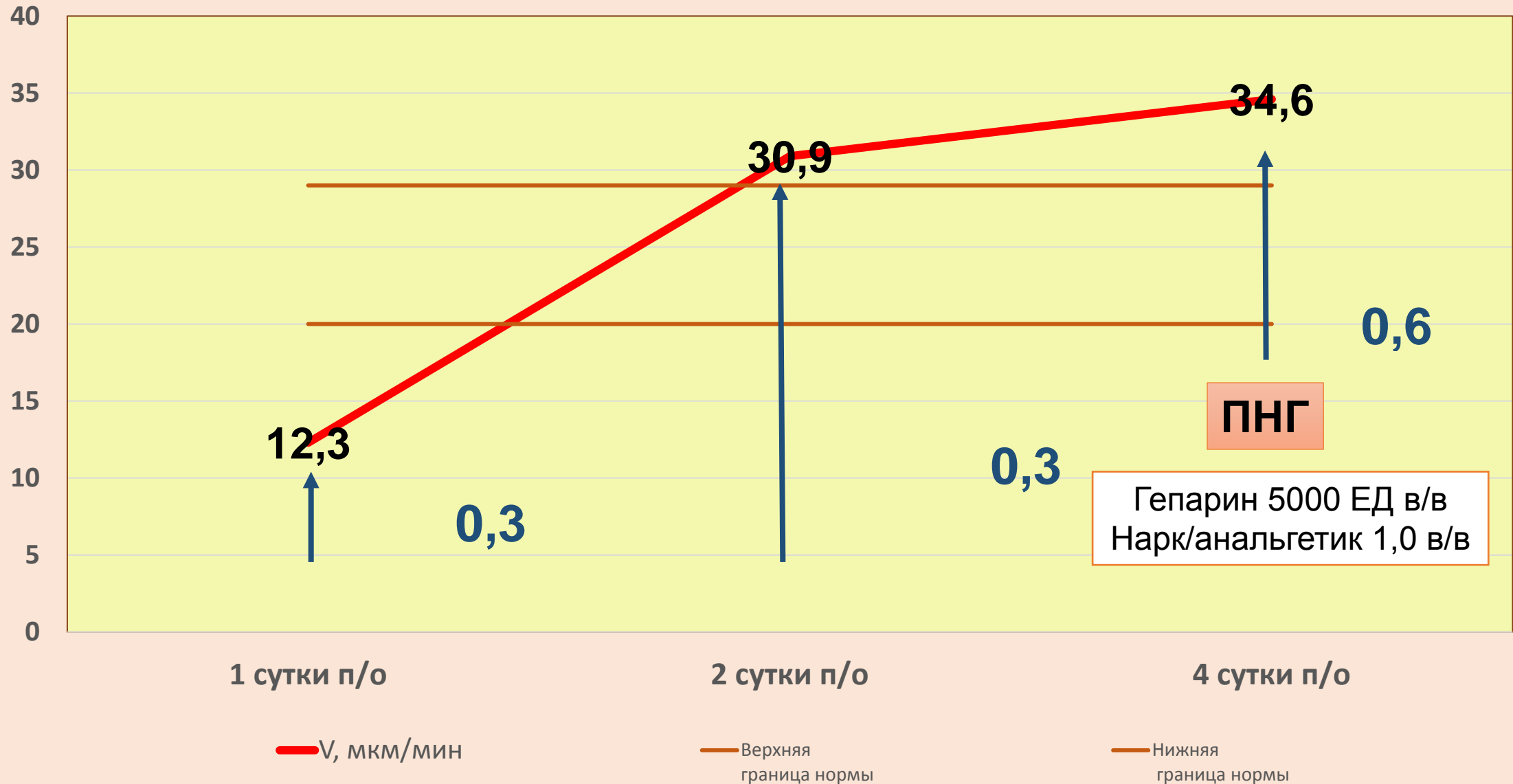


Конец операции
диурез 100мл (2мл/кг/ч)



Через 4 часа п/о
диурез 5мл/кг/ч
микрогематурия

Исследование тромбодинамики в п/о периоде



Апластическая анемия/пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Ф.И.О. Кафтанова А.В.

Дата обследования 03.11.2015 г.

Материал для исследования – периферическая кровь с ЭДТА

Имунофенотипирование проводилось на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 с использованием

гейтирующих антител **CD45, CD15, CD64, CD235a**
GPI-связывающих АТ **CD59, CD14, CD24** и **FLAER**

	%
Эритроциты: Тип I (нормальная экспрессия CD59)	99,11
Тип II (частичный дефицит CD59)	0,30
Тип III (полный дефицит CD59)	0,59
Моноциты с дефицитом FLAER/CD14	6,83
Гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24	3,67

Заключение: Имунофенотипирование выявило наличие минорного ПНГ-клона среди эритроцитов и значительного среди моноцитов и гранулоцитов.

Динамика ЛДГ на этапе родоразрешения



4 сутки п/о!

Тяжелая преэклампсия

Протеинурия более 2,0 г за 24 часа
тромбоцитопения $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$
Острое почечное повреждение?



HELLP-синдром

Тромбоцитопения
Внутрисосудистый гемолиз?

Дифференциально
диагностический
поиск



Рецидив апластической анемии

Анамнез
Нормохромная
нормоцитарная анемия



ПНГ

Моноциты с дефицитом FLAER/CD14	6,83%
Гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24	3,67%

- Article types
- Clinical Trial
- Review
- Customize ...
- Text availability
- Abstract

Summary 20 per page Sort by Relevance

Send to: Filters: [Manage Filters](#)

Search results

Items: 18

+ pregnancy

New feature
Results currently sorted by Relevance -
Sort by Recently Added

[J Gynecol Obstet Biol Reprod \(Paris\)](#). 1991;20(1):83-6.
[Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria disclosed during pregnancy. Apropos of a case].
 [Article in French]
[Buisson MP¹](#), [Quéreux C](#), [Palot M](#), [Pignon B](#), [Wahl P](#).

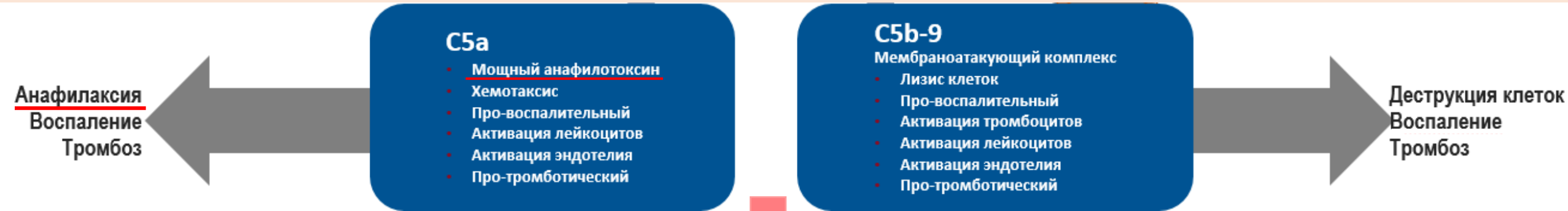
[Int J Obstet Anesth](#). 2004 Jul;13(3):188-91.
Management of a parturient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
[Paech MJ¹](#), [Paw TJ](#).

[Anesth Analg](#). 2004 May;98(5):1471-2, table of contents.
General anesthesia for cesarean delivery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and thrombocytopenia.
[Kjaer K¹](#), [Comerford M](#), [Gadalla F](#).

[Can J Anaesth](#). 2007 Aug;54(8):646-51.
The management of Cesarean delivery in a parturient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated by severe preeclampsia.
[Allen TK¹](#), [George RB](#), [Olufolabi AJ](#), [James AH](#), [Muir HA](#), [Habib AS](#).

- PCIA (фентанил) в родах и/или
Общая анестезия с ИВЛ
- Трансфузионная зависимость (ЭМОЛТ, Tr)
 - Преднизолон 25-100мг
- Антикоагулянтная терапия сразу п/о - 12 часов п/о
 - Кровотечение (у 2-х)
- Вскрытие гематомы (у 2-х)

Особенности анестезиологической тактики



Минимизировать активацию комплемента

**Избегать внутривенного введения препаратов
(ингаляционная анестезия)**

- Меньшая активация системы комплемента (C3a и C5a) продемонстрирована у новорожденных при абдоминальных операциях в условиях ингаляционной анестезии галотаном ¹
- Хирургический стресс, ацидоз, гипоксемия и гипоперфузия, гиперкапния активируют систему комплемента и способствуют у этих пациентов манифестации гемолиза в периоперационном периоде ²
- При наличии костномозговой недостаточности следует избегать применения закиси азота ³

Трансфузионная терапия



СЗП



ФСК



Тромбоконцентрат



ЭМОЛТ

Особенности анестезиологической тактики



Раннее назначение антикоагулянтной терапии в сочетании с адекватной гидратацией

- Активность белков комплемента снижается после индукции анестезии и сохраняется на этом уровне до 12 часов п/о, затем значительно возрастает, превышая дооперационный уровень и достигая максимума на 4-е сутки п/о периода ^{1,2}
- C1, C3, C4, C5 немедленно снижались после индукции анестезии, оставались минимальными во время операции и увеличивались в п/о периоде у детей при сердечно-сосудистых операциях ³

Ошибки лечебной тактики

Ранняя диагностика ПНГ
при наличии факторов риска

Трансфузионная терапия ???

СЗП

VII фактор свертывания крови

Антикоагулянтная терапия

Раннее начало

Мультидисциплинарный подход
для своевременного начала патогенетической терапии



Back Up Slides

Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey

Paul Michel Mertes, MD, PhD,^a François Alla, MD, PhD,^b Philippe Tréchet, PharmD,^c Yves Auroy, MD, PhD,^d
Eric Jouglu, PhD,^e and the Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques* Nancy and Le Vésinet,
France

1816 пациентов

1 января 1991 - 31 декабря 2004

J Allergy Clin Immunol. 2011 Aug;128(2):366-73. Epub 2011 Apr 17

Causal agent	Reactions (%)	No. of patients
NMBAs	58.08	1067
Succinylcholine	33.40	356
Rocuronium	29.30	313
Atracurium	19.30	206
Vecuronium	10.20	109
Pancuronium	3.60	38
Mivacurium	2.50	27
Cisatracurium	1.70	18
Total	100	

Hypnotics	2.34	43
Propofol	55.80	24
Midazolam	32.60	14
Pentothal	9.30	4
Ketamine	2.30	1
Total	100	
Opioids	1.69	31
Morphine	35.5	11
Fentanyl	22.6	7
Sufentanil	22.6	7
Nalbuphine	12.9	4
Remifentanil	6.5	2
Total	100	

OBSTETRIC CASE REPORTS

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy—not to be confused with pre-eclampsia or HELLP syndrome. Case report and literature review

S. P. HIGGINS^{1,2}, L. P. MCMAHON³ and S. P. BRENNECKE^{1,2}

¹University of Melbourne Department of Obstetrics and Gynaecology Royal Women's Hospital, Melbourne,

²Department of Perinatal Medicine, Royal Women's Hospital, Melbourne and ³Obstetric Medicine Unit, Sunshine Hospital, Melbourne, Australia

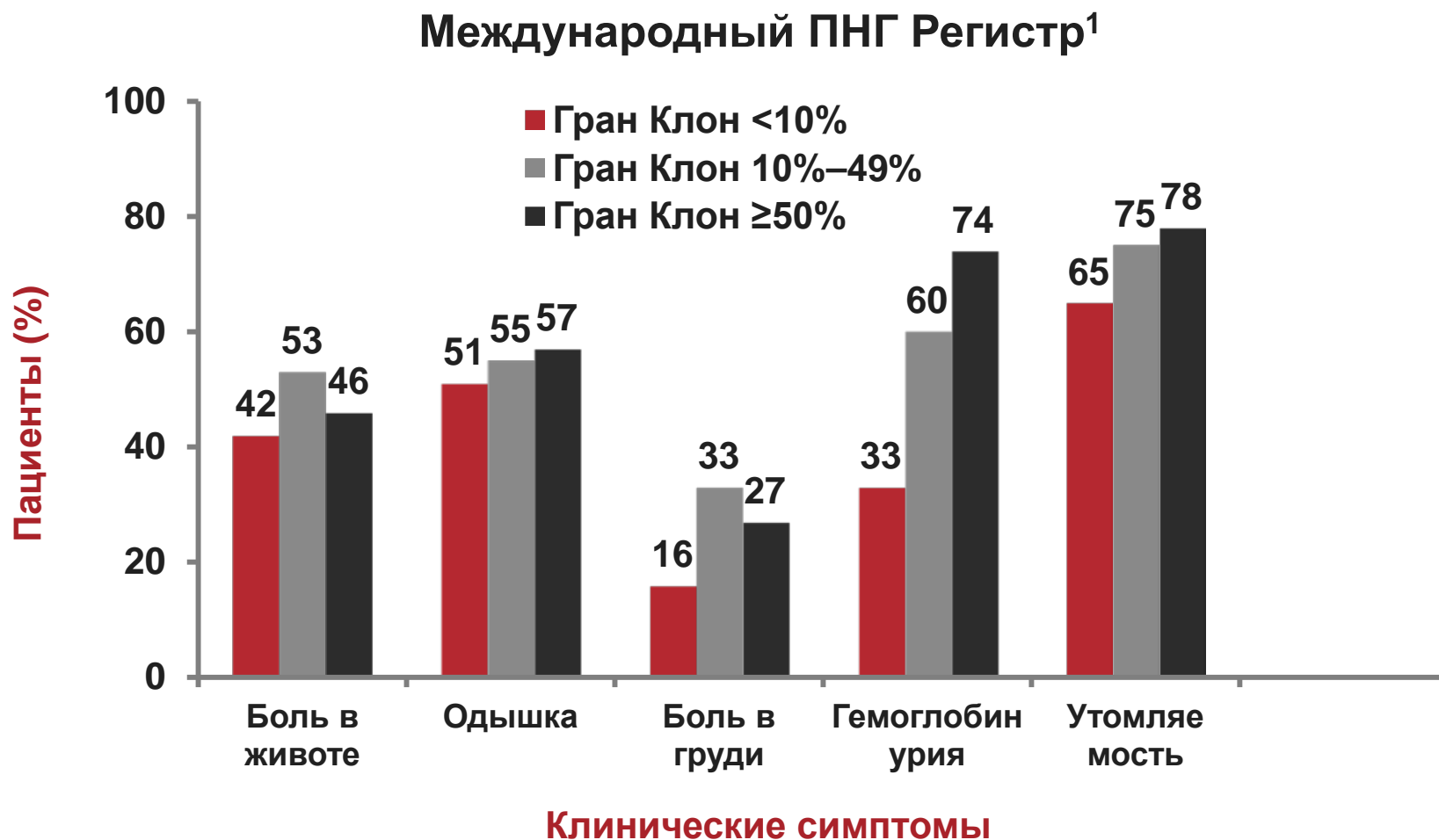
Case report

A 26-year-old, gravida 2 para 1, was referred for ongoing care in her second pregnancy. In her first pregnancy she had suffered a fetal death *in utero* at 23 weeks' gestation in association with the development of haemolysis, elevated AST, LDH and thrombocytopenia which was considered to be the HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) syndrome form of severe pre-eclampsia. She recovered and remained well between pregnancies but presented to our antenatal clinic in her next pregnancy at 12 weeks' gestation following a 2-day history of diarrhoea. At that time, her blood pressure was 110/70 mmHg and she had no proteinuria. A routine blood count revealed anaemia (haemoglobin concentration 80g/l; reference range (RR) 100–137g/l) and thrombocytopenia (platelet count $100 \times 10^9/L$; RR 150–400 $\times 10^9/L$). She showed evidence of ongoing haemolysis with an elevated LDH (2700U/l; RR 313–618U/l), reduced haptoglobin levels (< 6 mg/dl; RR 30–200 mg/dl) and a raised AST (60U/L; RR 0–40U/l). Uric acid levels were normal. Faecal and urinary cultures demonstrated no pathogens.

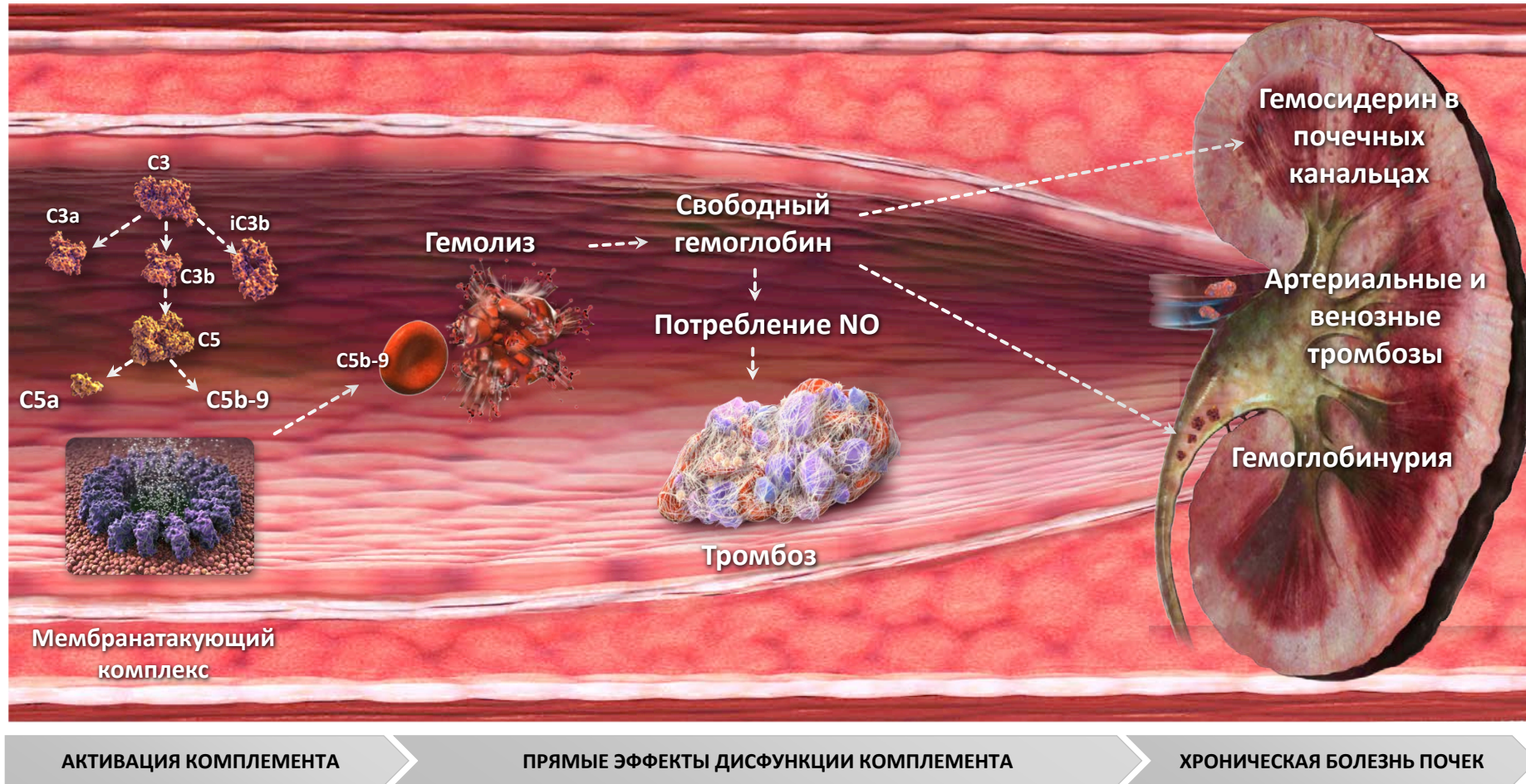
Table I. Differential diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria during pregnancy

Pre-eclampsia
Prothrombotic disorders
anticardiolipin antibody syndrome
lupus anticoagulant
prothrombin gene abnormality 20210A
activated protein C resistance
Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome
Disseminated intravascular coagulation
Acute fatty liver of pregnancy
Infections
malaria
streptococcal
clostridial
Congenital red cell defects
membrane (hereditary spherocytosis, elliptocytosis)
enzyme (G6PD deficiency, pyruvate kinase deficiency)
haemoglobinopathies
thalassaemia

Размер клона не коррелирует с тяжестью симптомов



Хроническая болезнь почек является следствием неконтролируемой активации комплемента¹⁻⁵



References: 1. Brodsky R. Hematology: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: R Hoffman *et al*, eds. *Hematology - Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone 2005;419–427; 2. Rother R *et al*. *JAMA* 2005;293:1653–1662; 3. Clark DA *et al*. *Blood* 1981;57:83–89; 4. Hillmen P *et al*. *Am J Hematol* 2010;85:553–559; 5. McKeage K. *Drugs* 2011;71:2327–2345.

Ранняя диагностика крайне важна для улучшения лечения и благоприятного прогноза ПНГ¹⁻²

Международное общество клинических цитометристов (ICCS) рекомендует проводить обследование пациентов из групп высокого риска^{2,3}:

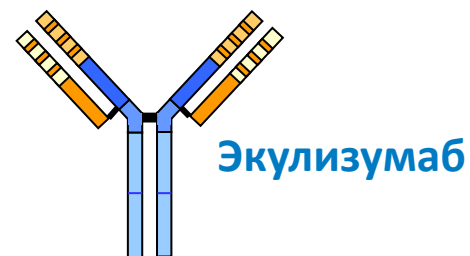
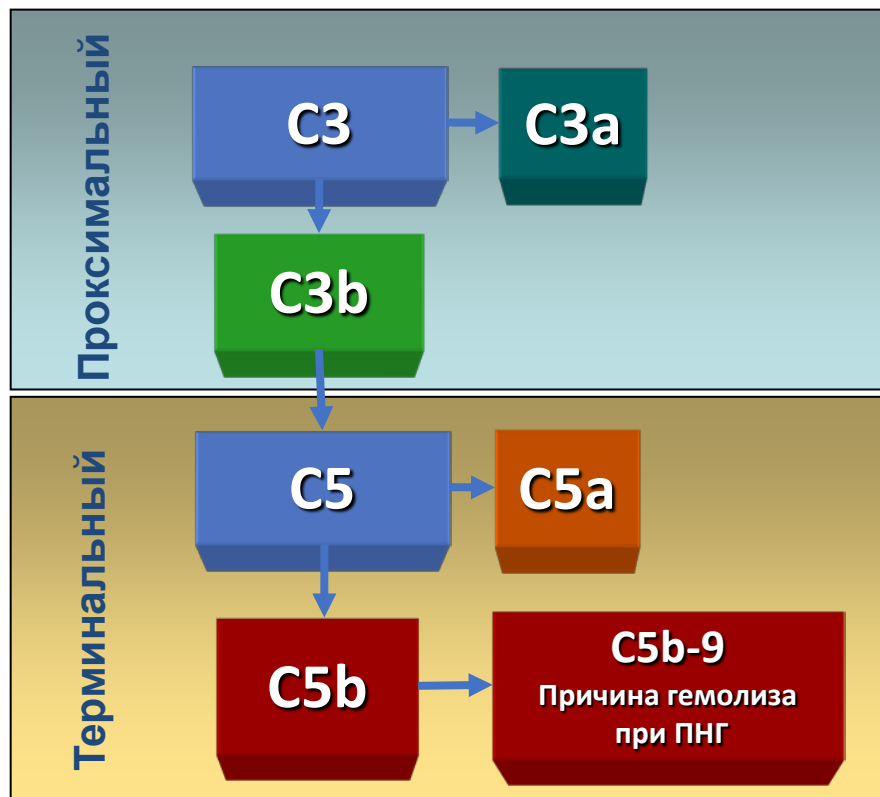
Кумбс-негативная гемолитическая анемия	Гемоглобинурия	АА	МДС-РА	Необъяснимые цитопении	Необъяснимые тромбозы (венозные и/или артериальные)
22,7%	18,9%	26,3%	5,5%	5,7%	1,4%

Частота встречаемости ПНГ клона³

Исключить или подтвердить ПНГ на основании клинических данных и высокочувствительной проточной цитометрии^{1,2}

Солирис – моноклональное антитело к C5-компоненту, блокирующее комплемент-опосредованный гемолиз

Каскад комплемента¹



- Солирис обладает высокой аффинностью к C5^{1,2}
- Терминальный комплемент – формирование C5a и C5b-9 специфично блокируется^{1,2}
- Проксимальная функция комплемента сохранена:^{1,2}
 - Слабый анафилатоксин^{2,4}
 - Клиренс иммунных комплексов²
 - Микробная опсонизация²

Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Солирис.

References: 1. Soliris® (eculizumab) Summary of Product Characteristics. Cheshire, CT: Alexion Europe SAS. 2. Rother RP et al. *Nature Biotechnol.* 2007;25:1256-1264. 3. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344:1058-1066. 4. Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:359-395.

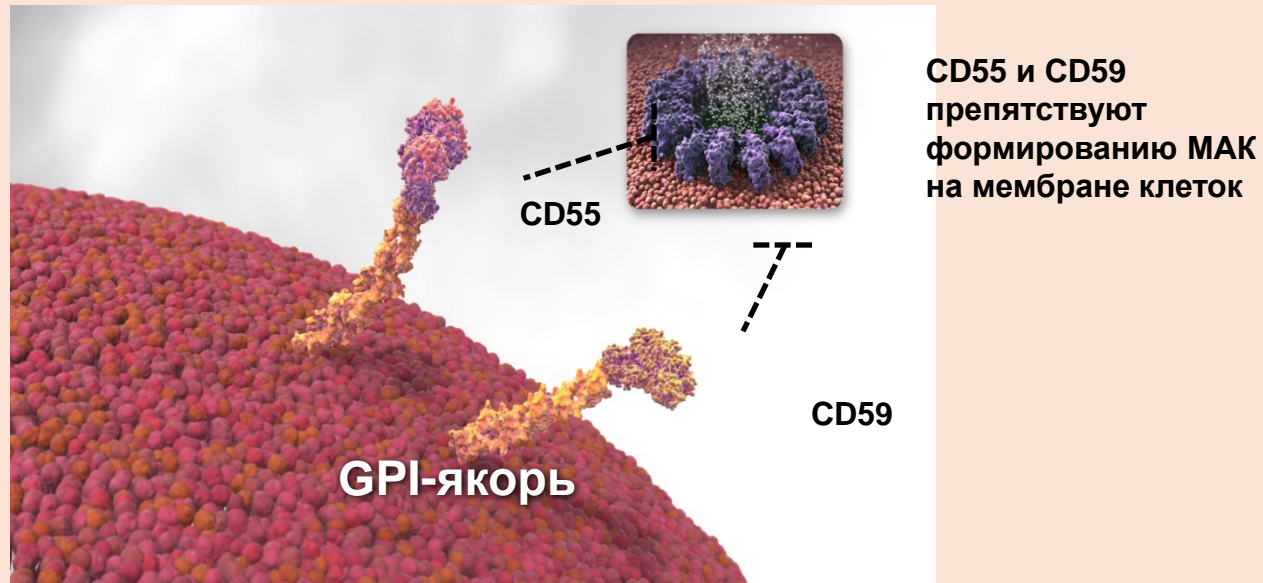
Тромбозы

Тромбозы – ведущая причина смертности при ПНГ¹

- 40–67% летальных исходов при ПНГ происходит по причине тромботических событий (ТС)²
- Все пациенты с ПНГ находятся в группе высокого развития ТС вне зависимости от размера клона, трансфузионной зависимости и проводимой антикоагулянтной терапии²
- Тромбозы могут быть любой локализации – как в венозном, так и в артериальном русле³
 - частая локализация - интра-абдоминальные и церебральные вены
- Первое ТС повышает риск смерти в 5-10 раз²
- Выживаемость пациентов с ПНГ, перенесших тромбоз, составляет 40% за 4 года³

Утрата регуляторных белков на мембране повышает уязвимость клеток к атаке комплемента

Клетки клона ПНГ характеризуются дефицитом защитных белков, которым необходим GPI-якорь для прикрепления к клеточной мембране¹



Утрата с поверхности клеток защитных белков CD55 и CD59 **снижает устойчивость ПНГ-клеток к воздействию системы комплемента и приводит к формированию мембраноатакующего комплекса (МАК)¹**

GPI = глицерофосфатидилинозитол.

References: 1. Borowitz MJ et al. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78:211–230.