Интенсивная терапия атипичного гемолитико-уремического синдрома в акушерстве

Пастухова Н.К.

2017

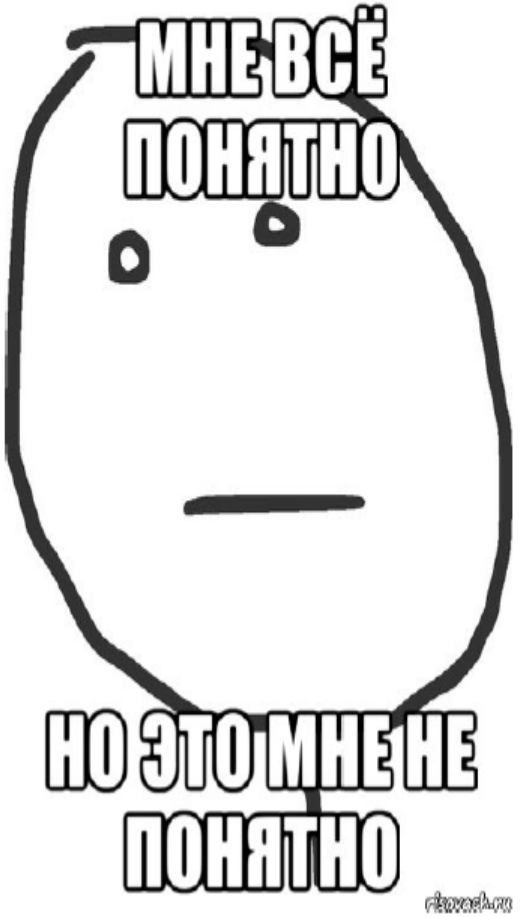
аГУС

Хроническое системное заболевание генетической природы, в основе его лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплимента, приводящая к тромботической микроангиопатии и поражению сосудов микроциркуляторного русла

Что известно коллегам о ТМА?

- Тяжелое заболевание
- Что-то там с сосудами (или с почками?)
- Очень редкое
- Лечение малодоступно

Мы таких больных ведь не встретим?



Определение

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)–особый тип поражения мелких сосудов, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки.

- **Клиническая картина ТМА:**

❖ **Тромбоцитопения (**Число тромбоцитов <150,000 / mm^3 или снижено в пределах 25% от исходного, отражая потребление)

❖ **Неиммунный микроангиопатический гемолиз (**Неиммунная Кумбс- негативная гемолитическая анемия, Свободный гемоглобин плазмы ↑, Гаптоглобин ↓, Билирубин, особенно непрямой ↑ , ЛДГ ↑ , шизоцитоз в периферической крови)

❖ **Ишемическое поражение органов** (почки, ЦНС, ССС, ЖКТ и др)

- **Гистологическая картина**

повреждение сосудов, отек эндотелиальных клеток, расширение субэндотелиального пространства, окклюзия просвета сосуда, ишемия органов и тканей

Классификация ТМА

Первичные ТМА

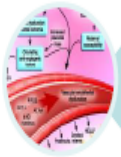
- **ТТП**, обусловленный аномалией ADAMTS 13
- **ГУС**, обусловленный инфекцией (E.coli, S.pn)
- **аГУС**, обусловленный генетическими нарушениями СК

Вторичные ТМА

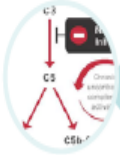
- HELLP-синдром, пре-/эклампсия
- Системная красная волчанка
- КАФС
- Злокачественные опухоли
- ВИЧ, грипп H1N1
- Лекарственно-обусловленная ТМА
- Метилмалоновая ацидурия
- Трансплантация
- Ионизирующее излучение

Основные причины развития системных ТМА в акушерстве

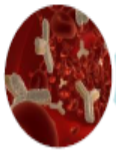
ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 (≤5%). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к чрезмерной агрегации тромбоцитов



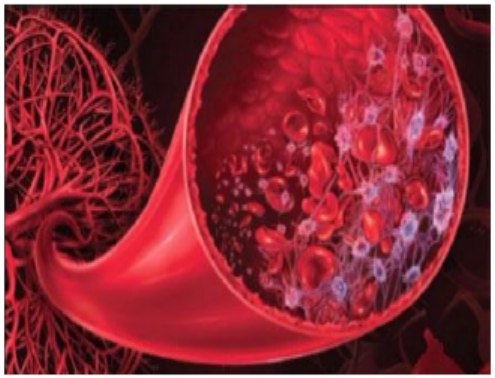
HELLP: вариант системной ТМА с преимущественным поражением печени, вариант тяжелой преэклампсии



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



КАФС: антифосфолипидные антитела приводят к фульминантной ТМА с поражением более 3 органов и систем



Adapted from Karpman.*Läkartidningen*. 2008;105:1096-1101.

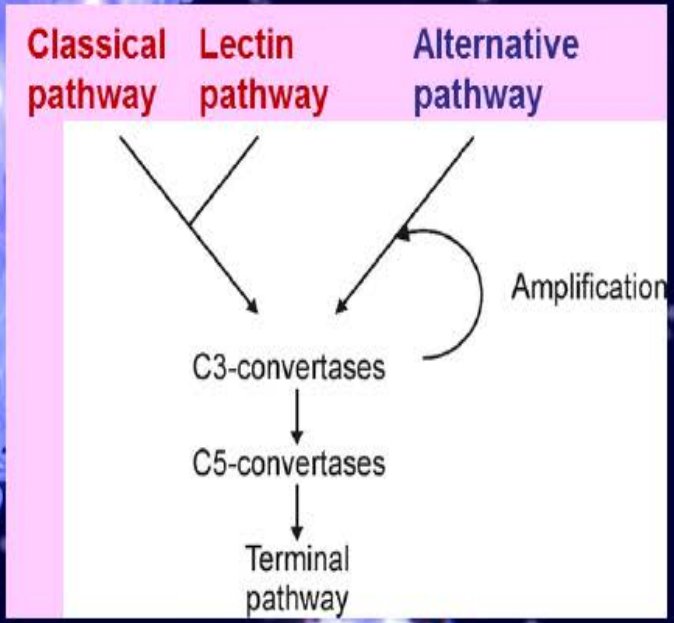
Классический – запускается комплексом антиген-антитело

Лектиновый инициируется связыванием лектина остатками маннозы на поверхности микроорганизма

Альтернативный – активируется спонтанно и непрерывно

Пути активации комплемента

Все пути вне зависимости от механизма активации сходятся для образования **С3 конвертаз, расщепляющих С3 на активные компоненты С3а и С3в**



Цель активации каскада комплемента в норме

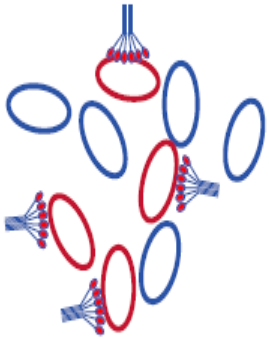
Защита от патогенов

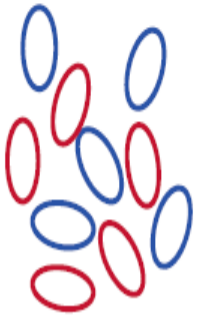
9 основных белков и 3 ингибитора

Врожденное распознавание «свой» – «чужой»

Свой

чужой





- Быстрое действие врожденного иммунитета необходимо, т.к приобретенному иммунитету для обеспечения защиты требуется несколько дней
- «Не свои» структуры должны быть уничтожены без повреждения «своих»
  - Стратегия 1: распознать чужеродные клетки, чтобы разрушить
  - Стратегия 2: распознать собственные клетки, чтобы защитить
    - Специфическая защита собственных структур слепо разрушает все чужие
    - Может привести к аутореактивности при дефекте распознавания
    - Используется только альтернативным путем комплемента и NK-клетками

S.Jokiranta

Особенности активации альтернативного пути комплемента

- **Всегда включен для обеспечения быстрого иммунного ответа**
- **Присутствует во всем организме**
- Быстрое усиление ведет к мощной и деструктивной иммунной реакции

- Естественные ингибиторы комплемента

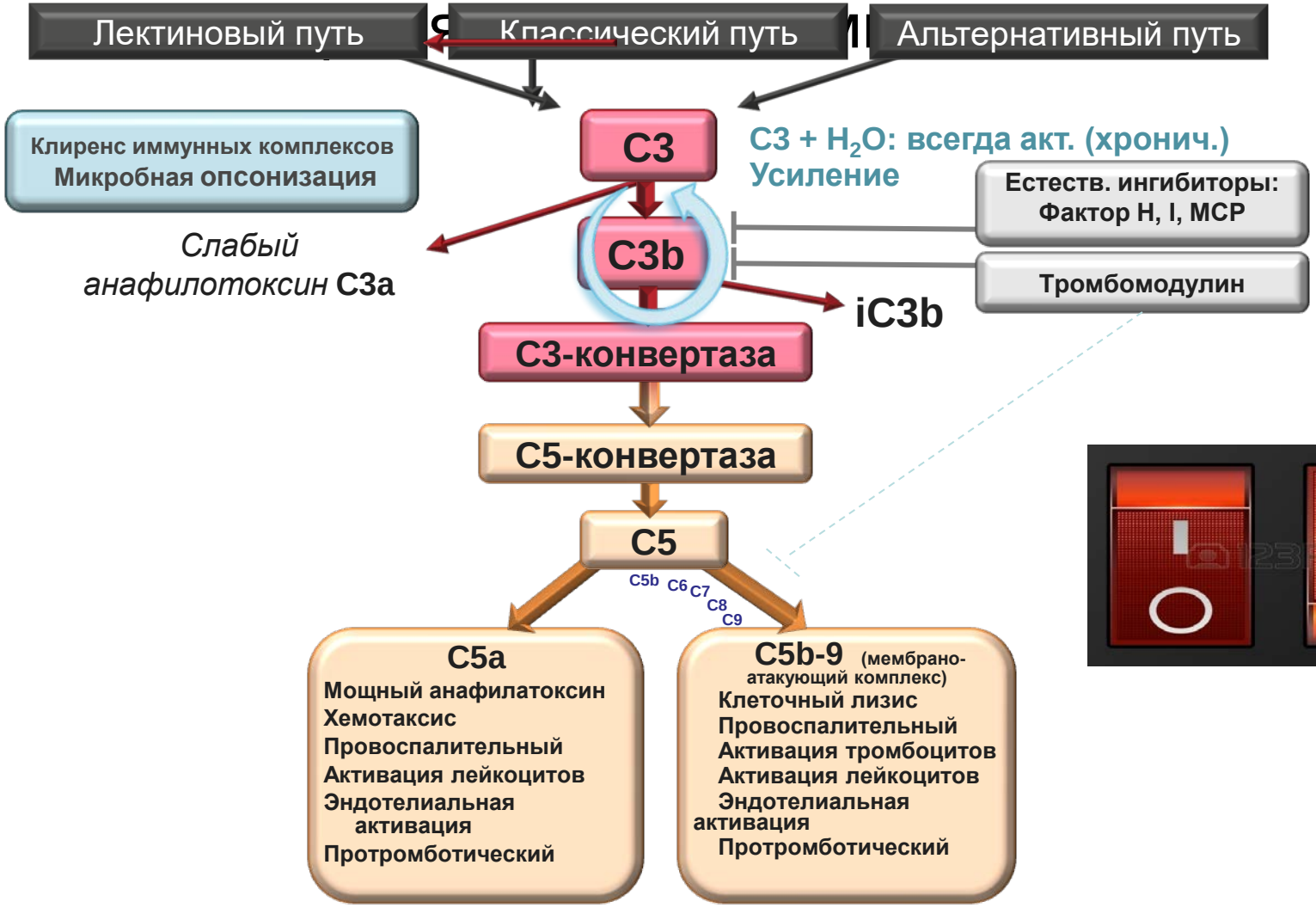
держат активацию под контролем и предотвращают неконтролируемую активацию

Когда ингибиторы не работают должным образом, система комплемента остается хронически неконтролируемой

  - Инициируются мощные деструктивные аутореактивные процессы
  - Поврежденные структуры могут усиливать активацию, замыкая «порочный круг»

- Триггер не нужен, но различные активаторы могут повышать активность

Естественные ингибиторы требуются для



Литература: **1.** Zipfel PF et al. Vaccine 2008;26(Suppl 8):I67-I74. 2.Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. *N Engl J Med*. 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. *Nat Biotechnol*. 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. *Blood*. 2007;110:abs 3683. 6. Hill A et al. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. *Blood*. 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. *Medicine*. (Baltimore) 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. *Blood*. 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 13. George JN. *Blood*. 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. *Blood*. 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127;834-839. 17. Ariceta G et al. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-696..

Особенности иммунологии беременности

- Успешная беременность требует состояния **материнской иммунной толерантности** для развития эмбриона
- Плод экспрессирует множество молекул **отцовского происхождения**, чуждых иммунной системе матери.
- Выживаемость плода во время беременности во многом зависит от способности ткани плода избегать распознавания и отторжения материнской иммунной системой.
- эмбриональные ткани являются полу-аллогенными

  и у матери обычно развиваются аллоантитела,

  плацента потенциально подвержена

  комплемент-опосредованной иммунной атаке.

Беременность – фетальный аллотрансплантат

Комплемент:

Защита матери,

Регуляция развития плода

(Kolev et.al., 2014)

Регуляция комплемента с ранних сроков беременности

с некоторой степенью активации комплемента в норме

Ряд осложнений беременности связаны с чрезмерной или неадекватной активацией комплемента.

Беременность как комплемент активирующее состояние (КАС), способствует развитию аГУС

Активация комплемента при беременности[1,2]

- *Дородовая*:

Плацента - объект для комплемент-опосредованной атаки фето-плацентарного барьера, обычно контролируется мембрано-связанными белками-регуляторами комплемента, находящимися на поверхности трофобластов;

- *Послеродовая*:

Воспалительная реакция в связи с родами, попадание клеток плода в материнский кровоток, инфекции, кровотечение → активация альтернативного пути активации комплемента

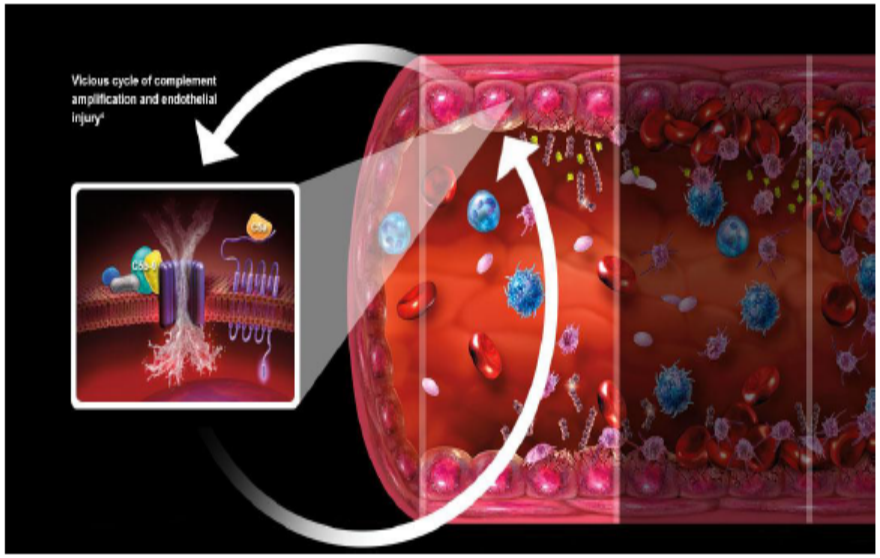
1. Fakhouri F, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859-867. 2. Denny KJ, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(1):3-11.

Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА)

= атипичный гемолитико-уремический с-м

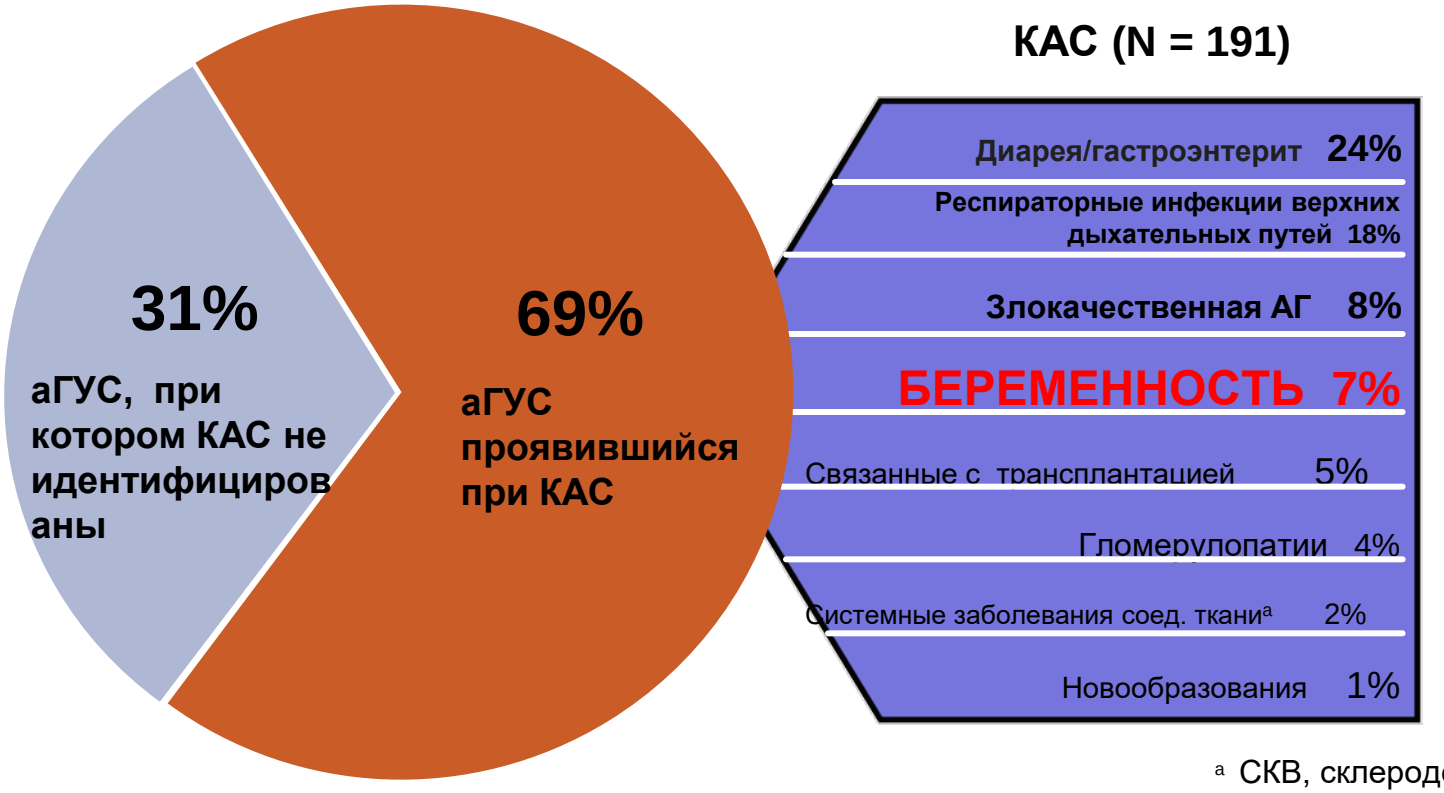
- тромбоцитопения, микроангиопатический гемолиз и симптомы дисфункции органов
- ADAMTS13 > 10%
- Отсутствие положительного теста STEC

33% - 40% больных умирают или прогрессируют до терминальной стадии почечной недостаточности несмотря на проведение плазмафереза или инфузии плазмы



Комплемент – активирующие состояния являются триггерами аГУС

- **У 69% пациентов первая манифестация аГУС возникла при одном из следующих комплемент активирующих состояний (КАС)**



[a] СКВ, склеродермия

Noris M. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859.

ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТКИ С АГУС

- **HELLP-синдром, преэклампсия**
- Антенатальная гибель
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- Ручное обследование послеродовой матки

Факторы риска по развитию аГУС
(комплемент-активирующие состояния)

Хроническая, неконтролируемая активность комплемента, возникающая при аГУС, является известной причиной ТМА, связанной с беременностью[1-2]

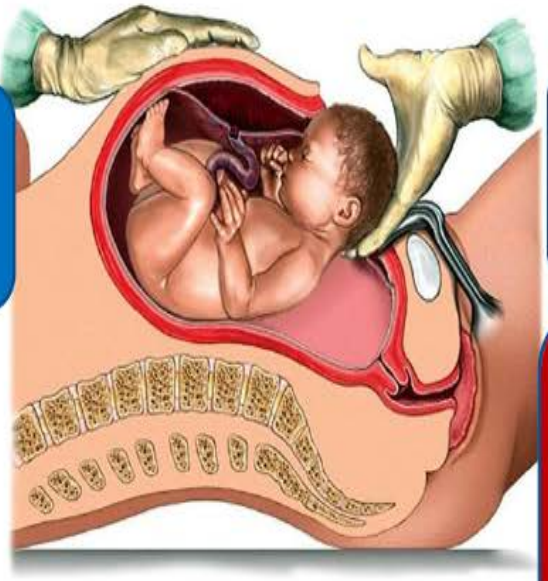
- Клинические проявления при аГУС могут иметь сходство с другими осложнениями при беременности, что нередко затрудняет диагностику
  - Мутации генов альтернативного пути комплемента, характерные для аГУС, были выявлены в 5-15% случаев преэклампсии и в более высоком проценте случаев при HELLP синдроме[1]
- Отмечено, что проявления аГУС чаще происходят в послеродовом периоде[2]
- Нормальная первая беременность в анамнезе не исключает диагноз аГУС[2]
  - У 57% (12/21) пациентов с впервые возникшим аГУС заболевание проявилось при второй или последующей беременности[2]

1. Liszewski MK, Atkinson JP. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:9-14.
2. Fakhouri F, et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21(5):859-867.

родоразрешение

До 30%

регресс



прогрессирование

- Анемии
- Тромбоцитопении
- Цитолиза
- Почечной недостаточности

Полиорганная недостаточность

Материнская смертность

Беременность как комплемент активирующее состояние (КАС), способствует развитию аГУС

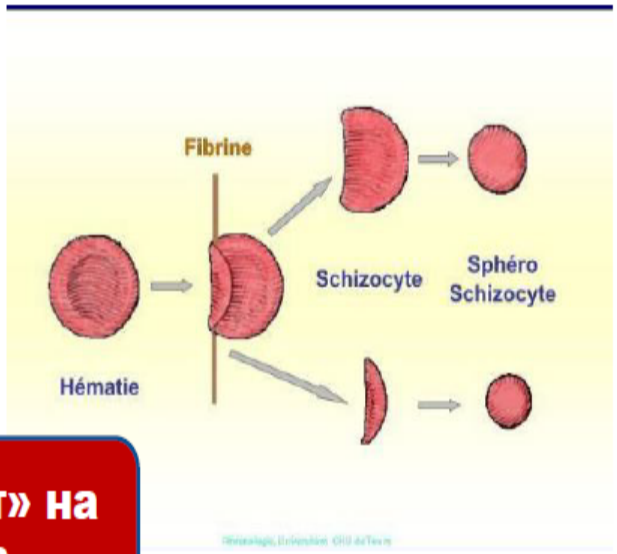
ТМА продолжающаяся после родов[1]

1. Fakhouri F, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859-867. 2. Denny KJ, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(1):3-11.

Лабораторные изменения при ТМА ГЕМОЛИЗ

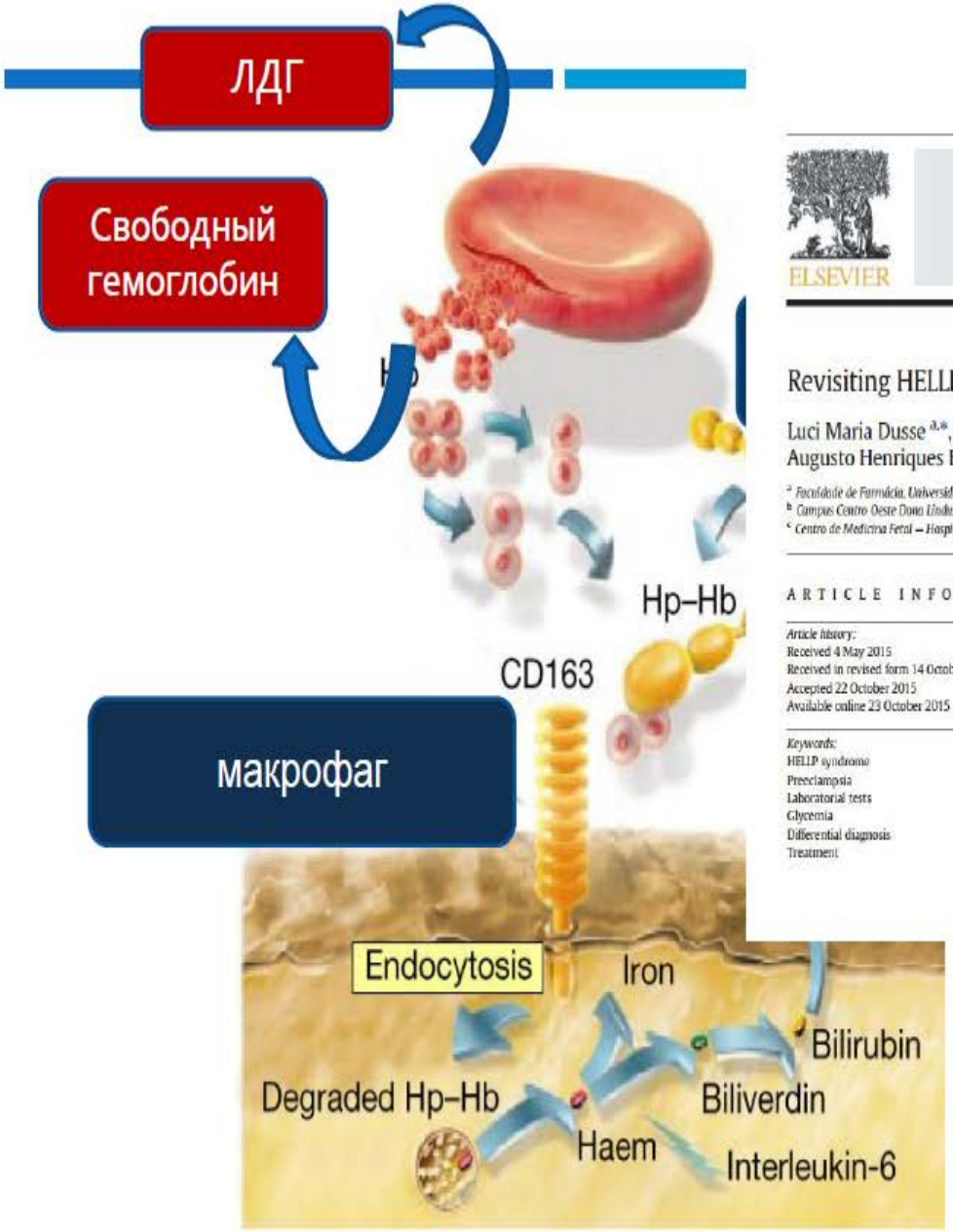
ЧТО	Как меняется	Почему?
ЛДГ	↑	ЛДГ выходит в кровь при гемолизе
Гемоглобин	↓	Гемолиз – анемия
Гаптоглобин	↓	Истощение по мере образования комплекса гаптоглобин - гемоглобин
Ретикулоциты	↑	Попытки костного мозга восстановить снижение эритроцитов
Шизоциты	↑	Появляются при гемолизе в микрокапиллярном русле
Прямая проба Кумбса	–	Гемолиз не связан с антителами

- **При любой ТМА в течение первых двух дней в крови может не быть шизоцитов.**



Эритроциты «висят» на нитях фибрина

- George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000; 96(4): 1223–9
- Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N. Engl. J. Med. 1991; 325(6): 393–7.
- ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, McFadden S, Vives-Corrons JL, Yutaka N, Lesesve JF, et al. Int J Lab Hematol. 2012 Apr; 34(2):107-16. Epub 2011 Nov 15.*
- 2013 John Wiley & Sons Ltd, Int. Jnl. Lab. Hem. 2013, 35, 601–607



The Hp–Hb complex is engulfed by the macrophage and digested to release haem.

Dennis, C. *Nature* 2001 409(6817) p141-143

Clinica Chimica Acta 451 (2015) 117–120

Contents lists available at ScienceDirect

Clinica Chimica Acta

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

Revisiting HELLP syndrome

Luci Maria Dusse [a,*], Patrícia Nessralla Alpoim [a], Juliano Teixeira Silva [a], Danyelle Romana Alves Rios [b], Augusto Henriques Brandão [c], Antônio Carlos Vieira Cabral [c]

[a] Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
[b] Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João Del-Rei, Brazil
[c] Centro de Medicina Fetal – Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 4 May 2015
Received in revised form 14 October 2015
Accepted 22 October 2015
Available online 23 October 2015

Keywords:
HELLP syndrome
Preeclampsia
Laboratorial tests
Glycemia
Differential diagnosis
Treatment

ABSTRACT

HELLP syndrome was first described in 1982 by Weinstein et al. and the term HELLP refers to an acronym used to describe the clinical condition that leads to hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. The syndrome frequency varies from 0.5 to 0.9% pregnancies and manifests preferentially between the 27th and 37th week of gestation. Approximately 30% of cases occur after delivery. Although the etiopathogenesis of this syndrome remains unclear, histopathologic findings in the liver include intravascular fibrin deposits that presumably may lead to hepatic sinusoidal obstruction, intrahepatic vascular congestion, and increased intrahepatic pressure with ensuing hepatic necrosis, intraparenchymal and subcapsular hemorrhage, and eventually capsular rupture. Typical clinical symptoms of HELLP syndrome are pain in the right upper quadrant abdomen or epigastric pain, nausea and vomiting. However, this syndrome can present nonspecific symptoms and the diagnosis may be difficult to be established. Laboratory tests and imaging exams are essential for differential diagnosis with other clinical conditions. Treatment of HELLP syndrome with corticosteroids, targeting both lung maturation of the fetus is still an uncertain clinical value. In conclusion, three decades after the tireless efforts of Dr. Weinstein to characterize HELLP syndrome, it remains a challenge to the scientific community and several questions need to be answered for the benefit of pregnant women.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

При HELLP синдроме гаптоглобина практически нет, может появляться свободный гемоглобин

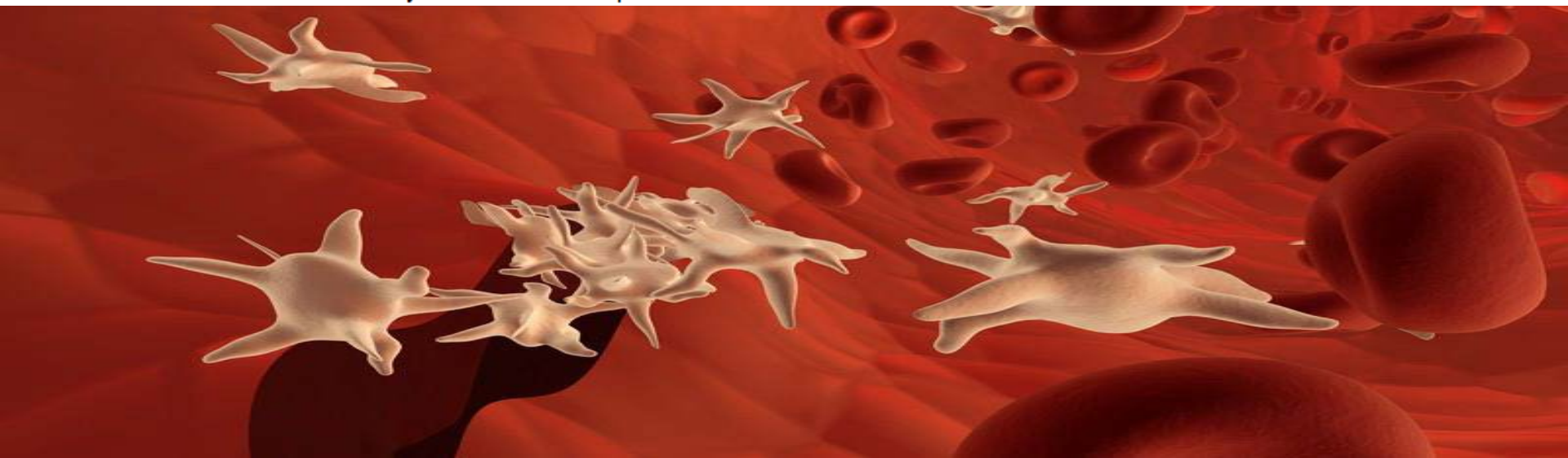
Гемолитический маркер

– Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

фермент, находящийся в цитоплазме клеток различных органов (сердце, мышцы, печень и головной мозг).

- В гемолитических условиях ЛДГ повышается.
- Дифференциальный диагноз: Слегка увеличен при внесосудистом гемолизе (АИГА и врожденные формы) и в 4-5 раз повышен при внутрисосудистом (ПНГ).

- ЛДГ необходима при оценке реакции на лечение, так как его уровень уменьшается вместе с уменьшением скорости гемолиза.



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

Почки: Более чем у 50% пациентов болезнь прогрессирует до ТПН[1]

- Повышение креатинина, снижение рСКФ[6,2,3]
- Протеинурия[4]
- Отеки,[3]
- Злокачественная гипертензия[5]

ЦНС: У 20 - 48% пациентов развивается неврологические проявления

- Острое нарушение мозгового кровообращения[7]
- Энцефалопатия[5]
- Судороги[4]

Кровь:

- Тромбоцитопения[1]
- Снижение гаптоглобина[1]
- Повышение ЛДГ[1]
- Снижение гемоглобина[1]
- Шизоциты[1]

Глаза:

- тромбоз сосудов глаза[8]

Сердечно-сосудистая система: у 20 - 43% пациентов развиваются сердечно-сосудистые проявления[4]

- Инфаркт миокарда[9,16]
- Артериальная гипертензия[10]
- Диффузная васкулопатия[6]
- Периферическая гангрена[11,16]

ЖКТ: У 37% пациентов развиваются симптомы со стороны ЖКТ[12]

- Диарея[13]
- Колит[7]
- Тошнота/рвота[14]
- Панкреатит[14]
- Боли в животе[7]
- Гастроэнтерит[4]
- Некроз печени[4]

Легкие:

- Одышка[9]
- Легочное кровотечение[15]
- Отек легких[9]

- Полное клиническое обследование должно включать оценку различных систем органов

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТПН –терминальная почечная недостаточность

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.

Органная дисфункция у пациентов с аГУС

n=36

Изолированная ОПН
n=4

ПОН
n=32

ИВЛ
n=18

Поражение ЖКТ
n=23

- Поражение печени n=22
- ТМА поджелудочной железы n=11
- Парез кишечника n=16
- Ишемический колит n=7
- Мезентериальный тромбоз n=1

Поражение сердца
n=9

- Изолированное снижение ФВ менее 45% n=11
- ОИМ n=1

Поражение легких
n=18

серозиты
n=23

Поражение мочевого пузыря
n=8

Поражение органа зрения
n=7

Поражение головного мозга
n=18

- Нарушение сознания (сопор-кома) n=19
- ОНМК n=3

-гемоорагический n=1
-ишемический n=2

- Судорожный синдром n=4

Основные диагностические критерии аГУС, связанного с беременностью

Продолжающаяся ТМА вне зависимости от факта родоразрешения

- **Пре – эклампсия и HELLP синдром в большинстве случаев разрешаются после родов** [1]

Плохой прогноз несмотря на «поддерживающую» терапию ТМА

- **62% пациенток с аГУС, ассоциированным с беременностью, ТПН развивается в течение месяца вне зависимости от ПО/ПИ** [2]

Физиологически протекавшая беременность в анамнезе

- **Наличие в анамнезе беременности, протекавшей без патологии, не должно служить основанием для исключения аГУС; риск развития аГУС, связанного с беременностью, увеличивается со 2 беременности!** [2]

У пациенток с ТМА, развившейся как во время беременности так и в послеродовом периоде, следует думать о клиническом диагнозе - аГУС [2]

Nephrol. 2010;21(5):859-867.

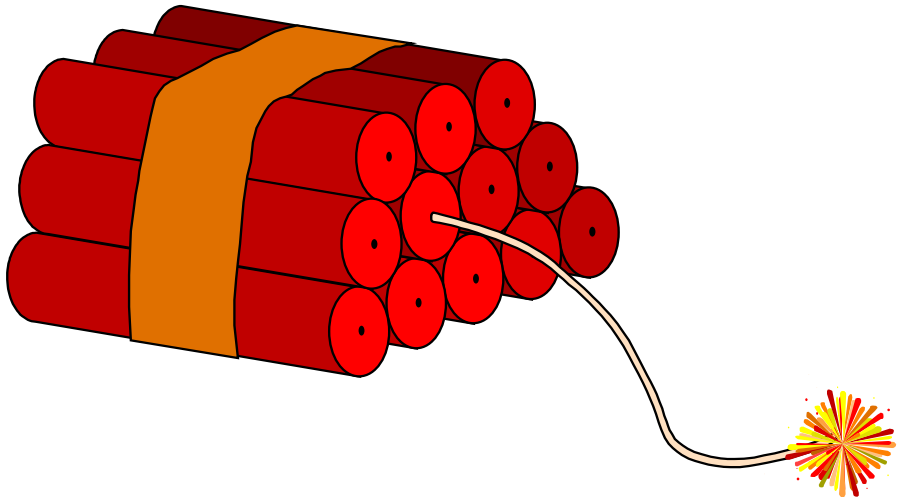
Сценарии выявления больной ТМА в акушерской практике

- Клиника тяжелой преэклампсии
- Прогрессирующее ухудшение состояния (как матери, так и плода)
- Родоразрешение (улучшение?)
- Отсутствие положительной динамики - дальнейшее ухудшение состояния

- МАГА (анемия, повышение ЛДГ, шизоцитоз)
- Тромбоцитопения
- ОПН (или поражение ЦНС, ЖКТ)
- при отсутствии адекватной терапии – летальность более 40%

Общие проблемы редких болезней при ТМА

- Задержка с установлением диагноза
- Ошибочные диагнозы
- Проблемы междисциплинарной преемственности
- Высокая летальность



ЧТО МЫ ЗНАЕМ О HELLP СИНДРОМЕ?

0,5-0,9% беременностей

10-20% от преэклампсий

70% до родов

30% после родов

10-20% без признаков ПЭ

HELLP:

дебют или прогрессия после родов

- Риск развития ОПН (23%)
- Риск развития отека легких,ОРДСВ (до 20%)
- Риск развития ПОН
- Высокий процент материнской смертности (3,7%)

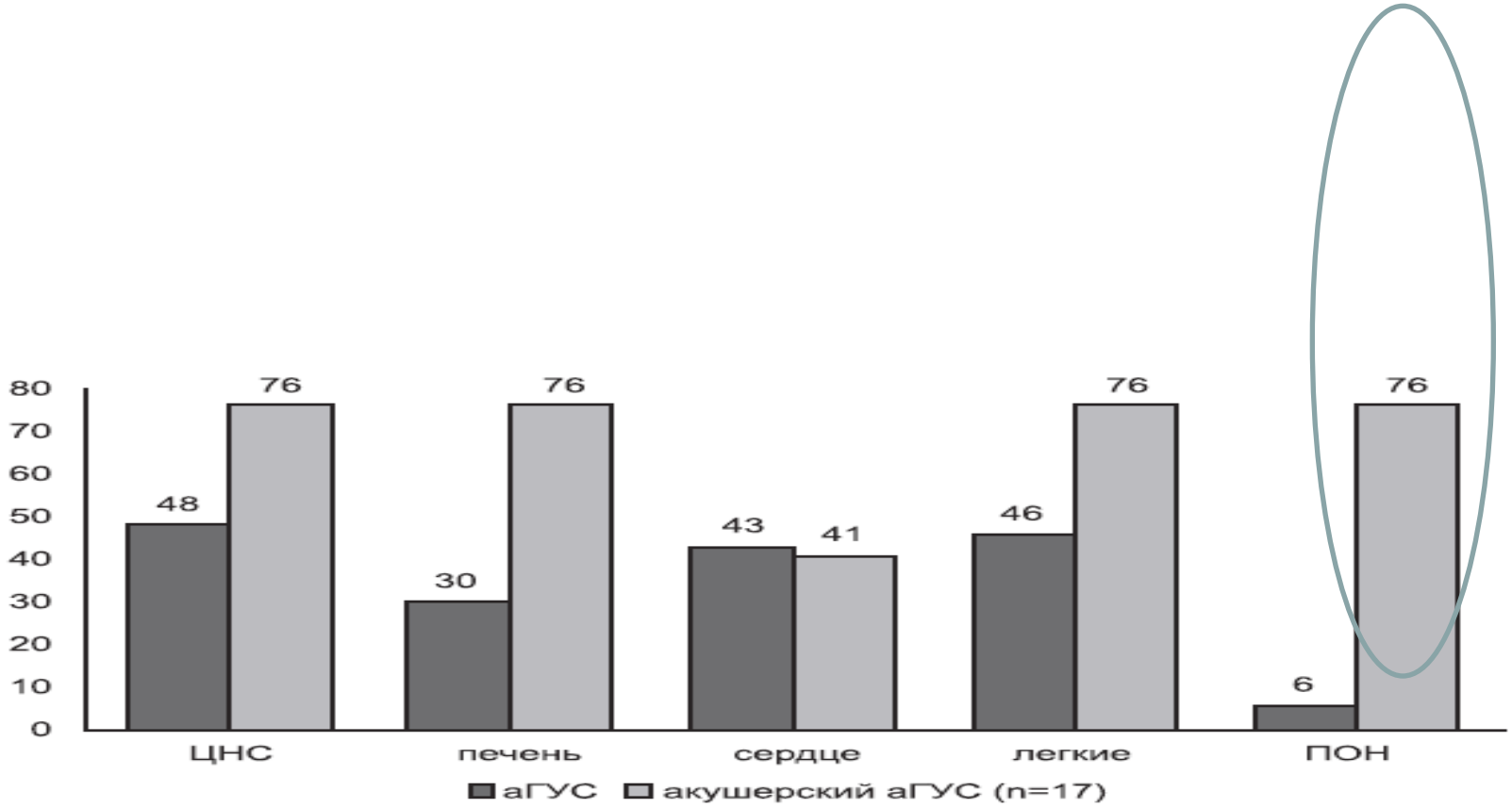
Развивается после ПОНРП, кровотечения и др.

Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am. J. Obstet. Gynecol. 1993: 169: 1000-1006.

Sibai B.M., Ramadan M.K., Chari R.S. et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 172: 125-129

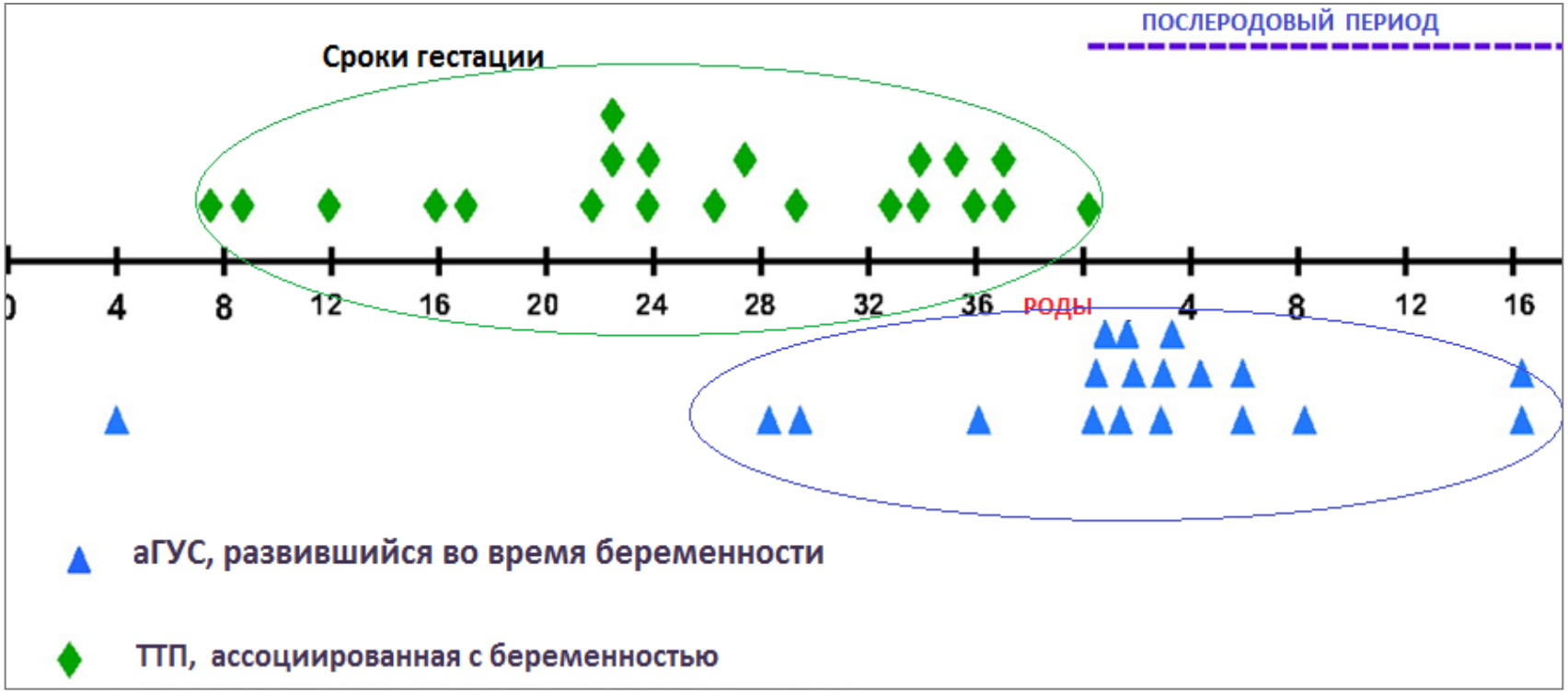
Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(6 Pt 1):1682–1687.

Акушерский аГУС отличается крайне злокачественным течением с развитием полиорганной недостаточности



Адаптировано из Козловская и соавт. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. Нефрология. 2016/Т.20., №2.

аГУС, ассоциированный с беременностью, обычно манифестирует после родов, в то время как ТТП более часто развивается в конце второго и третьем триместрах беременности



У 79% пациентов аГУС, связанный с беременностью, диагностирован в послеродовый период[1]

Fakhouri F, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859-867.

Послеродовый ГУС

- В отличие от HELLP-синдрома чаще (в 79% случаев) возникает не в период беременности, а сразу после родов или в сроки до 6 недель после родов при благополучном течении самой беременности

- Беременность рассматривается как фактор риска развития аГУС т.к. является триггером альтернативного пути активации комплемента

- По данным исследования Fakhouri et al, JASN 2010, из 100 женщин с аГУС в 27 случаев имело место послеродовое развитие аГУС

- Проявляется в виде быстропрогрессирующей полиорганной недостаточности

Тесты для дифференциальной диагностики аГУС с другими ТМА

Тест	Результат при аГУС	Альтернативный диагноз
Уровень ретикулоцитов	Повышен	
Свободный гемоглобин сыворотки	Повышен	
ЛДГ	Повышен	
Гаптоглобин	Снижен	Часто снижен при других ТМА, в норме при ДВС-синдроме и сепсисе
Шизоциты	Присутствуют	Могут присутствовать
Уровень тромбоцитов	Снижен (в большинстве случаев)	Может быть снижен
Гемоглобин	Снижен	Может быть снижен
Креатинин сыворотки	Повышен (в большинстве случаев)	Может быть повышен
Гематурия и протеинурия	Присутствуют (в большинстве случаев)	Могут присутствовать
Биопсия почки	Часто артериолярные и/или гломерулярные интракапиллярные тромбозы в пораженных почках	

Elie Azoulay et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. Chest, Volume 152, Issue 2, August 2017, Pages 424-434

Дополнительные тесты для дифференциальной диагностики аГУС с другими ТМА

Тест	Результат при аГУС	Альтернативный диагноз
Проба Кумбса (прямая)	Негативная	Позитивная при аутоиммунных гемолитических анемиях, синдроме Эванса, пневмококковом ГУС
Фибриноген	В норме	Сниженный фибриноген и повышенные продукты деградации фибриногена при ДВС
АЧТВ, протромбиновое время	В норме	Удлиненное при ДВС
Тесты на свертывание крови	В норме	Снижены при ДВС
Д-димер	В норме (может быть повышен)	Повышен при ДВС или других ТМА
Вирусные инфекции, включая ВИЧ, гепатит В, гепатит С, H1N1	Могут быть триггерами аГУС	Известные внешние триггеры при других ТМА
Тесты на антитела, включая антинуклеарные АТ, волчаночный коагулянт, антифосфолипидные АТ	Отрицательные	Положительные при системных заболеваниях (СКВ, КАВС), 30% ТТП имеют позитивны на АТ
STEC-инфекция: тест на E.coli и шига-токсин	Отрицательный	Положительный при STEC-ГУС
ADAMTS 13	Активность > 10%	Активность < 10% при ТТП

Elie Azoulay et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. Chest, Volume 152, Issue 2, August 2017, Pages 424-434.

Дифференциальный диагноз ТМА: аГУС, ТТП и STEC-ГУС

Тромбоцитопения[1,2]

Количество тромбоцитов <150 000 или >25% снижение от исходного уровня[1]

и

Микроангиопатический гемолиз[2,3]

Шизоциты[2,3] и/или подъем ЛДГ[2] и/или снижение гаптоглобина[2] и/или снижение гемоглобина[2]

Плюс 1 или несколько следующих симптомов:

Неврологические симптомы[4-7]

Спутанность сознания[4,5] и/или судороги[6,8] и/или другие церебральные нарушения[5]

Нарушение функции почек[2,9,10]

Подъем креатинина[10] и/или снижение рСКФ[2,10] и/или подъем артериального давления[11] и/или отклонение в общем анализе мочи[9]

Желудочно-кишечные симптомы[2,6,12]

Диарея +/– кровь[12] и/или тошнота/рвота[6] и/или боли в животе[6] и/или гастроэнтерит[2,12]

Оценить активность ADAMTS13 и сделать тест на шига-токсин/EHEC*[8,13–15]

Во время ожидания результатов ADAMTS13 уровень тромбоцитов >30 000 мм^3 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/EHEC[14]
ТТП	аГУС	STEC-ГУС

Этот путь представлен как образовательная информация для лечащих врачей. Он не заменяет собой профессиональное суждение врача или его клиническую диагностику.

Сноски: *Тест на шига-токсин/EHEC обуславливается анамнезом/наличием симптомов со стороны ЖКТ. **Литература: 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 Childl*. 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.

Диагностический поиск при выявлении микроангиопатии и тромбоцитопении во время беременности

Дифференциальная диагностика ТМА у беременных:

Параметр	Преэкла	HELLP	ТТП	аГУС	АФС
Гипертензия	+++	+++	+	++	+
Протеинурия	+++	+++	+/-	+++	+/-
Боль в верхней части живота	+/-	+++	+/-	+/-	++
Неврологические нарушения	+	+	++	+/-	+
Тромбоцитопения	+	+++	+++	+++	+
Гемолиз	+/-	+++	+++	+++	+
Почечная исфункция	+/-	+	+	++++	++
Повышение печеночных трансаминаз	+	+++	+/-	+/-	+++
ДВС	+/-	+	+/-	+/-	+++
Пик заболеваемости	3-й трим-р	3- трим., п-род.	2-3-й трим.	П-род.	3-й трим.

У пациенток с ТМА, развившейся как во время беременности так и в послеродовом периоде, следует думать о клиническом диагнозе - аГУС

Bergmann, F; Rath, W Dtsch Arztebl Int 2015; 112(47): 795-802; DOI: 10.3238/arztebl.2015.0795

Основные рекомендации для дифференциальной диагностики аГУС в ОРИТ

Сочетание МАГА*, тромбоцитопении и поражения органов должно быть расценено как проявление ТМА

Собрать полный медицинский анамнез для исключения или подтверждения других причин ТМА (беременность, опухоли, предшествующие эпизоды ТМА, лекарственные препараты и др.)

Исключить ДВС-синдром и сепсис на основе клинической картины, результатов микробиологического посева и данных коагулограммы

Исключить ТТП и STEC-ГУС на основе активности ADAMTS13 (до начала плазмотерапии) и теста на шига-токсин

При прогрессировании ТМА на фоне лечения основного заболевания должен приниматься во внимание диагноз аГУС

* - микроангиопатическая гемолитическая анемия

1 Elie Azoulay et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome Chest, Volume 152, Issue 2, August 2017, Pages 424-434

Лечение

- 1. *Плазмотерапия* – по 30-40 мл/кг в 1-й день и 10-20 мл/кг в последующие дни
- 2. *Плазмообмен* – 5 раз в неделю в течение 3-х недель с удалением по 40 -75 мл/кг . Затем 3 сеанса в неделю длительно по эффекту .
- 3 Возможно *сочетание ПТ и ПО.*

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТМА СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМОЙ

- Частота проведения : ежедневно
- Объем замещения: 1-1,5
- Замещение: СЗП

Прекращение плазмообмена: нормализация гематологических показателей (нормальный уровень ЛДГ, тромбоциты более 150 тыс в течение 3 последующих дней)

Терапия СЗП должна контролироваться ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ. Их стойкая нормализация в течение не менее 3-х дней является показанием к прекращению лечения СЗП

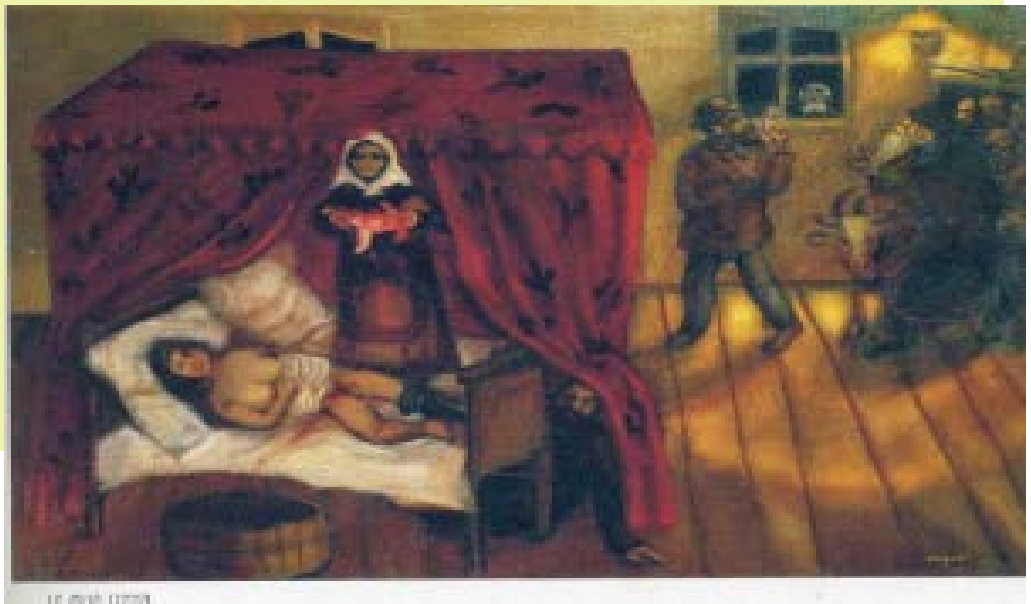
Заместительная почечная терапия

Необходима длительно.

Исходы ЗПТ:

- 1. Нормализация –прекращение ЗПТ
- 2. Перевод ЗПТ в постоянный режим
- 3. Трансплантация почки

- Переливание тромбоконцентрата при тромбоцитопении более 20000/мкл и отсутствии кровотечения противопо-казано
- Трансфузии эритроцитарной массы при Hb менее 75 г /л
- Симптоматическое лечение



Экулизумаб (солирис)

- **Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG к С5 компоненту комплимента**
- **Блокирует расщепление С5, С5а и С5b препятствует образованию мембран атакующего комплексаС5b-9 и приводит к обратному развитию ТМА**

Дозировка

- 900 мг 1 раз в течение 4 недель.
- Далее по 1200 мг каждые 2 недели
- Длительность лечения не определена

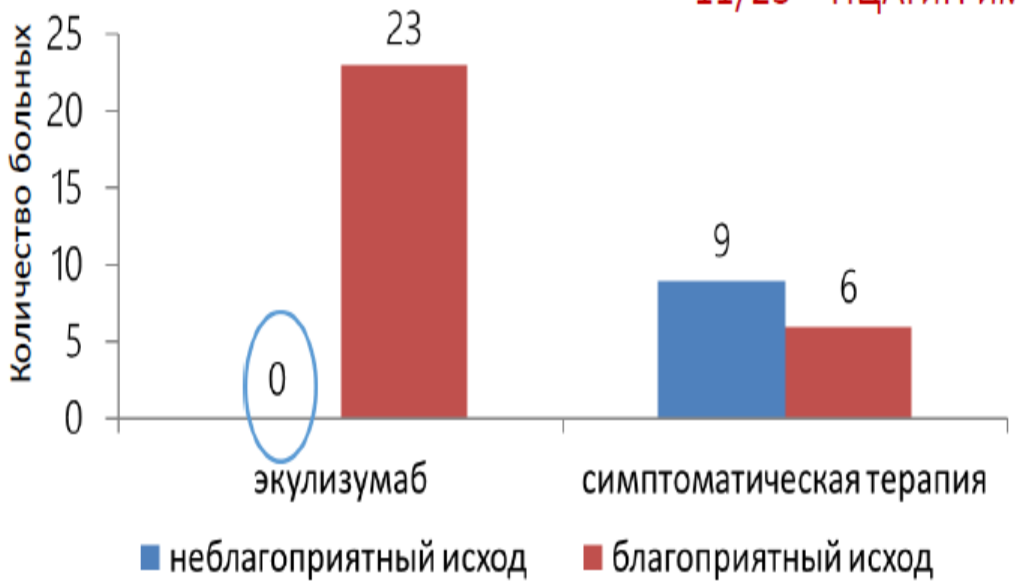
Осложнения

Нарушение имунного ответа на менингококк Neisseria-необходима антибиотико профилактика длительно (ципрофлоксацин, амоксициллин.)

- Вакцинация тетравакциной Менцевакс

Исходы беременности в зависимости от терапевтического подхода. Общероссийские данные с 2004г, на терапии – с 2013г.

11/23 – НЦАГиП им.Кулакова



Vinogradova M.A, Kulagin A.D, Shmakov R.G et al, Haematologica, 2017

Клинический случай (АГУС)

Клинический диагноз: Послеродовый послеоперационный период. Кесарево сечение 29.01.17г. Маточное кровотечение
(кровопотеря 1330мл)
Инструментальное обследование от 29.01.17г. Гематометра. Аномалия развития половых органов. Полиорганная недостаточность.

Течение беременности гладкое, без отеков и повышения артериального давления. ADAMTS 13 - 90%



- 31.01.17г. маточное кровотечение –э кстирпация матки
- Плазмотрансфузия -3000,0
- 01.02.17 г - азотемия, олигурия - гемодиализ,
- ИВЛ -клиника отека легких, угнетение сознания, кома
- Л Д Г - 2374 ед\л
- Телеконференция –диагноз АГУС

Лечение

- 02.02. экулизумаб 900 мг и далее каждую неделю 1 раз по 900 мг, затем по 1200 мг каждые 2 недели
- 04.02 Восстановление сознания
- 07.02 Экстубирована

- Гемодиализ ежедневный 10 дней, затем три раза в неделю (3 недели)
- Функция почек восстановилась, гемодиализ прекращен

Клинико-лабораторные показатели до и на фоне таргетной терапии

	31.01	01.02	02.02	03.02	04.02	05.02	07.02	07.03
			Экулизумаб					
Тромбоциты 10^9/л	58	77	80	82	96	100	133	405
Гемоглобин%	91	102	106	96	102	108	115	100
Креатинин мкмоль/л	501	584	484	478	354	399	360	240
ЛДГ	2568	2542	1021	742	634	412	315	135
Мочевина ммоль/л	14.9	24,1	20,4	18	18	21	23	5
рСКФ мл/мин	11	10	10	10	15	15	15	53
….								

В Ы З Д О Р О В Л Е Н И Е

Тактика постановки диагноза аГУС в акушерстве и подходы к терапии[1]

Возможна манифестация акушерского аГУС развернутыми признаками HELLP-синдрома.
При появлении клинических симптомов ТМА во время беременности для определения тактики лечения и прогноза первоочередной задачей является дифференциальная диагностика

Если у пациентки с установленным диагнозом HELLP-синдром своевременно начатая адекватная терапия не приводит к его регрессу в течение 48-72 часов, следует трансформировать диагноз в аГУС и начать лечить экулизумабом

аГУС –сложный диагноз. Для его постановки и тактики лечения необходим междисциплинарный подход и содружественная работа акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов, гематологов

1.Информационно-методическое письмо МЗ РФ « Тромботическая микроангиопатия в акушерстве» от 5 мая 2017г. Доступно на http://www.arfpoint.ru/news/trombotichеskaya-mikroangiopatiya-v-akusherstve/

Спасибо за внимание