



# РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

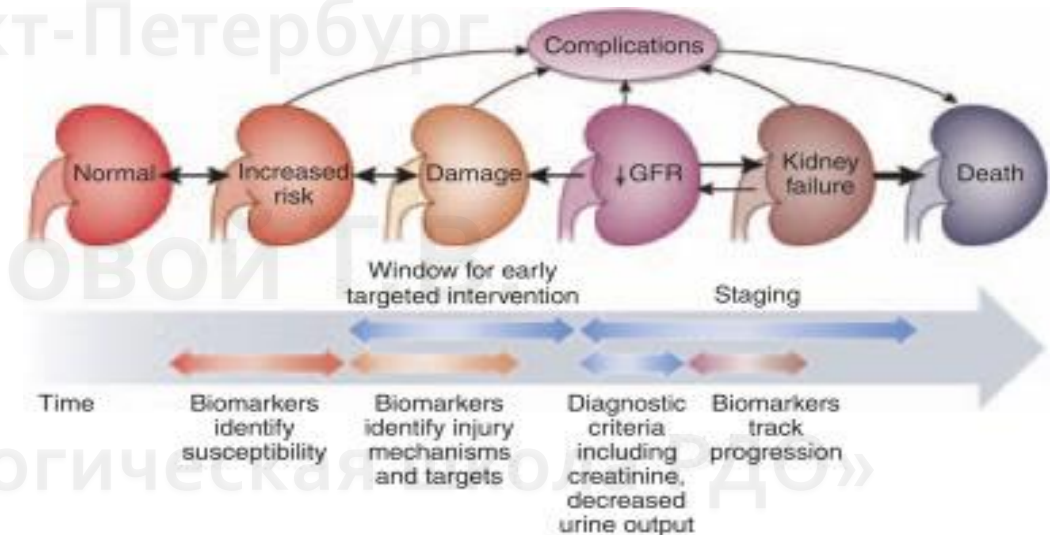
Кирсанова Т.В., Балакирева А.И.

2023

# ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- Истинная распространенность и структура ОПП в акушерстве неизвестна в связи со сложностями диагностики, отсутствием настороженности и понимания значимости любых вариантов ОПП в акушерстве
- Главным основанием для выделения понятия ОПП послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзиторное снижение функции почек ассоциируется с резким увеличением летальности, напрямую не связанной с «почечными» причинами, как в раннем, так и отдаленном периодах [Chertow G.M., 2005]

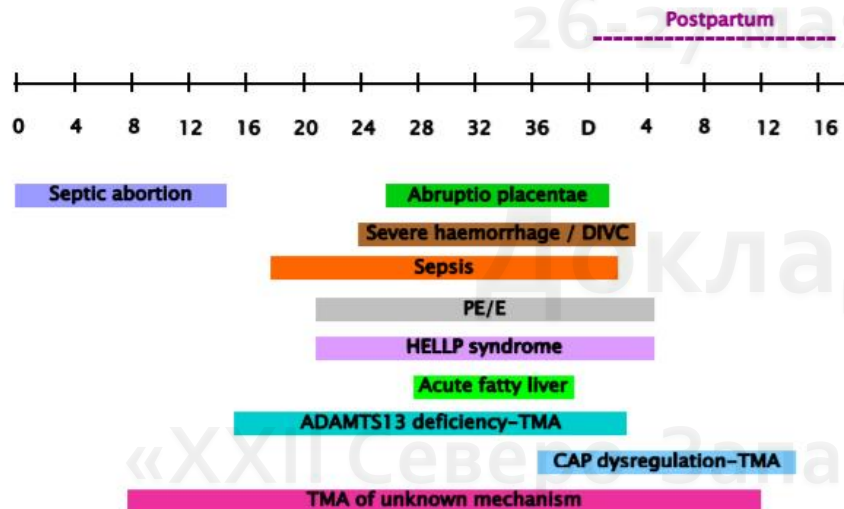


26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И БЕРЕМЕННОСТЬ

•ОПП во время беременности может быть вызвано любым заболеванием, приводящим к ОПП вне беременности.

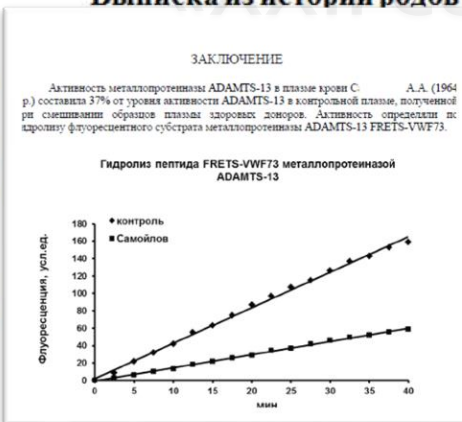
•Однако существуют также «эксклюзивные» причины ОПП:



- Преренальное ОПП, вызванное рвотой беременных
- Острый канальцевый некроз в результате септического аборта
- ОПП, связанное с вирусной (например, гриппом/COVID) или бактериальной инфекцией и/или сепсисом.
- Тяжелая преэклампсия/HELLP-синдром
- аГУС, ассоциированный с беременностью
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП, приобретенная или наследственная)
- Острая жировая дистрофия печени
- Острый кортикальный некроз, связанный с акушерским кровотечением (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами)

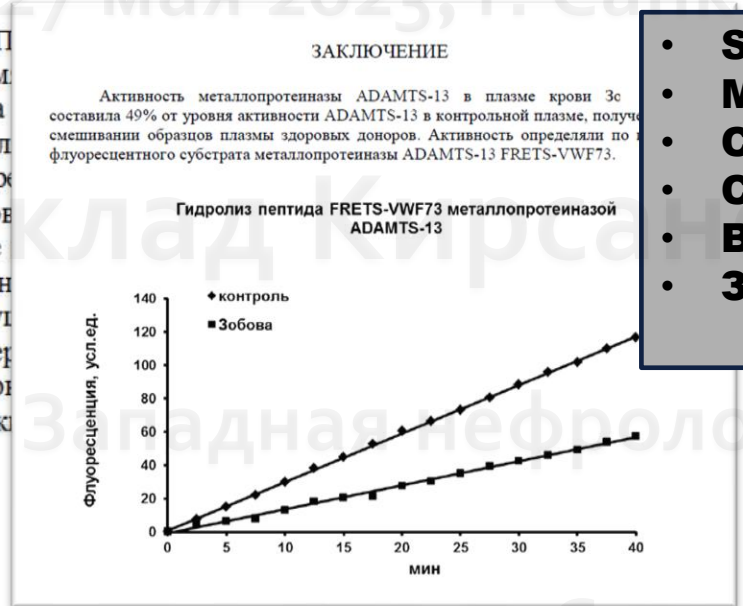
# ПОДОЗРЕНИЕ НА АТИПИЧНЫЙ ГУС

## Выписка из истории родов (для телемедицинской консультации)



35 лет, доставлена из Переяславской Р (пы) после релапаротомии, тотально сь по поводу массивного послеродового лопатического, после операции кесарева сечения. 6, роды 4. П остей. Во врем ей. Поступила стации 41 недел ивное родоразр тонно – кров послеоперационном периоде гипокоагуляционное. При прибытии выездной бригады Перинатальн показания к реоперации. Интраоперационно – не у матке, межсвязочная гематома. Общая кровопотер трансфузионная терапия до 7000 мл суммар гемодинамики норадреналином, транексамовая к фактор VIIa 3,6 мг (3 дозы).

**Тромбоцитопения**  
**Анемия**  
**Повышение ЛДГ**



- **Sars CoV2**
- **Массивная кровопотеря**
- **Сепсис**
- **Critical ill patients**
- **ВИЧ**
- **Злокачественные новообразования**



# ПРИЧИНЫ РОСТА ОБРАЩЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ АТИПИЧНЫМ ГУС

- Распознавание феномена ТМА, но не желание или неумение проводить диффдиагностику
- Наличие лекарственного препарата
- Дискредитация плазмообмена
- Паника
- Экулизумаб «золотая пуля»
- «Все ОПП при беременности- аГУС»
- Сепсис- «стыдный» диагноз



26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



# КРУПНЫЙ ГОРОД РФ.

## ПАЦИЕНТКА Э.ФАРАНГИЗ МАНСУРОВНА, 1993 Г.

- В анамнезе 1 беременность, КС
- С 18.08.22 находилась в гинекологическом отделении с угрожающим выкидышем при беременности 10-11 нед.
- Терапия транексам+этамзилат
- 20.08- лихорадка 39, парацетамол. Лейкоциты в ОАК  $7 \cdot 10^9$ , Нв 112 г/л. ОАМ норма
- 22.08 – t не указана. Лейкоциты в ОАК  $5.2 \cdot 10^9$ , Нв 72 г/л. ОАМ норма
- 25.08.22- лихорадка 40 С, АД 70 и 30, профузное маточное кровотечение, макрогематурия. Перевод в перинатальный центр с диагнозом «острый пиелонефрит»
- Состояние тяжелое с отрицательной динамикой, с 13.30 переведена на ИВЛ, ДН 3, гемодинамически нестабильна – инотропная поддержка норадреналином, на этом фоне АД 80/50 мм рт ст. Лактат 14.

ОАК	
Гемоглобин	37
Эритроциты	0.93
Лейкоциты	20
Тромбоциты	25
	гематок 7.24. НФ 88, ЛФ 7.8
ОАМ	
Белок	
Лейкоциты	
Суточная протоннурия	
Б/х АК	гемолиз
Коагулограмма	гемолиз

**Из анамнеза заболевания**

Поступила в родильное отделение г. Нягань 26.01.2023 г с тянущими болями внизу живота при сроке гестации 34 недели+4дня. Учитывая наличие рубца на матке после предстоящего ранее кесарево сечения в 2020 г, начало родовой деятельности взята в операционную 26.01.2023 в 7-20 час. Операция (кесарево сечение) 07:20 час - 08:15 час, извлечена недоношенная девочка, весом 1950 гр, ростом 44, по Апгар 5/6 баллов. Технически операция без осложнений, кровопотеря интраоперационно 400 мл.

Через 2 часа эпизод гипертермии до 38,0 С, тахикардия до 120 уд в мин, диурез в раннем послеоперационном составил 100 мл, гемодинамика в раннем послеоперационном периоде 90/48. Через 2ч50 мин от момента завершения КС диагностировано маточное кровотечение 300 мл.

26.01.2023 г 11:00-14:10 Операция: Релапаротомия, удаление и дренирование подпонеуротической гематомы. Интраоперационно: имбибиция мягких тканей, кровоточащий на мышцах сосуд лигирован. Проведена ревизия брюшной полости, гематом брюшной полости малого таза и брюшной полости не выявлен, рубец на матке состоятельный. Матка гипотонична, выполнена управляемая баллонная тампонада полости матки Кровопотеря интраоперационно 1550 мл. Введен сульфасин. Начата терапия плазмообменом. Кровопотеря восполнена суммарно 7000 мл.

27.01.2023 в 00-30 перевод на ИВЛ, начата вазотропная поддержка норадреналином.

27.01.2023 05ч 30мин доставлена в реанимацию перинатального центра г. Ханты-Мансийска.

27.01.2023 08ч 00 мин проведен мультидисциплинарный консилиум.

Диагноз: Акушерский гемолитико-уремический синдром ( аГУС). Синдром полиорганной недостаточности: Острое почечное поражение III степени. Острая печеночная недостаточность. Церебральная недостаточность. Сердечно-сосудистая недостаточность. Острая дыхательная недостаточность.

По решению консилиума эффект от плазмотерапии отсутствует, решить вопрос о введении препарата – блокатора C5 системы комплемента «Экулизумаб», антикоагулянтная терапия в рамках заместительной почечной терапии, антибиотикопрофилактика на 72 часа ампициллин сульбактамом 3,0г/с, седация мидозоломом до 200мг/с, анальгезия фентонилом

## Доклад Кирсановой Т.В.

- Пациентка госпитализирована в родильное отделение 26.01.2023 г с тянущими болями внизу живота при сроке **гестации 34 недели**. На момент госпитализации **лейкоцитоз 19 000 в мкл**.
- Известно, что в **30 нед. был эпизод диареи и гипертермии на протяжении нескольких дней**, консультирована инфекционистом, от предложенной госпитализации отказалась. Диагноз ПТИ
- Родоразрешена **оперативно**. Технически операция без осложнений, кровопотеря интраоперационно 400 мл.
- **Через 2 часа эпизод гипертермии до 38,0 С, тахикардия до 120 уд в мин, олигоанурия, тенденция к гипотонии** (сепсис, септический шок?). Через 50 минут диагностировано вагинальное кровотечение. Проведена ревизия брюшной полости, отмечено профузное кровотечение (ДВС).
- Далее развитие **полиорганной недостаточности с довольно выраженной гипотонией, в связи с чем перевод в ПЦ 3 уровня. При поступлении лейкоцитоз 33 000 \*10<sup>9</sup>, СРБ достигал 430, ПКТ 12, лактат 6.**
- **SOFA 18**
- Исходно ситуация расценивалась как вероятная системная ТМА, однако на следующий день были получены результаты гистологического исследования плаценты, верифицировавшие гнойный восходящий децидуит. Диагноз пересмотрен на сепсис/ септический шок.



ВАЖНО

Доклад Кирсановой Т.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

- Без шизоцитоза не бывает ТМА

Thrombotic Microangiopathy (TMA)



Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)



Schistocytes



The Internet Book of Critical Care

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



Schistocytes are mechanically fragmented red blood cells. These suggest the presence of microangiopathic hemolytic anemia (MAHA).

# СЕПСИС — ЭТО ОПАСНАЯ ДЛЯ ЖИЗНИ ДИСФУНКЦИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВЫЗВАННАЯ НАРУШЕНИЕМ РЕГУЛЯЦИИ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ИНФЕКЦИЮ

## SEPSIS CLINICAL CRITERIA



Оцениваемые данные	Показатель	Баллы			
		1	2	3	4
Оксигенация	$p_{aO_2}/F_{iO_2}$	< 400	< 300	< 200	< 100
Коагуляция	Тромбоциты, $10^9/\text{мкл}$	< 150	< 100	< 50	< 20
Функция печени	Билирубин, мкмоль/л	20–32	33–101	102–204	> 204
Функция ЦНС	Баллы по шкале ком Глазго	13–14	10–12	6–9	< 6
Функция почек	Креатинин, мкмоль/л (олигурия)	110–170	171–299	300–440 (< 500 мл/сут)	> 440 (< 200 мл/сут)

# Доклад Кирсановой Т.В.

- **Тяжелая инфекция 1 из 1000 рожениц, сепсис 1 из 2000 (у 3-4% из них септический шок)**
- Сепсис может развиваться **фульминантно, у 40% пациентов** от момента появления первого симптома инфекции до «развернутой картины сепсиса» проходит **менее 24 часов**, из них половина умирает в первые сутки, **73% не имеют лихорадки** на момент дебюта болезни, а 25% в течение всего периода болезни [Bauer M, 2015]
- **у 75% проходит менее 9 часов между первыми признаками инфекции и сепсисом, менее 2 часов- у 50%** (национальное исследование материнского сепсиса в Великобритании [Acosta C 2014])

International Journal of Obstetric Anesthesia (2018) XXX, XXX-XXX  
0959-289X/\$ - see front matter © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.04.010>



ELSEVIER  
[www.obstetanesesthesia.com](http://www.obstetanesesthesia.com)

REVIEW ARTICLE

## Sepsis in pregnancy and the puerperium

C.E.G. Burlinson,<sup>a</sup> D. Sirounis,<sup>b,c</sup> K.R. Walley,<sup>b,d</sup> A. Chau<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesia, British Columbia Women's Hospital, Vancouver, BC, Canada

<sup>b</sup>Division of Critical Care Medicine, Department of Medicine, St. Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada

<sup>c</sup>Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

<sup>d</sup>Centre for Heart Lung Innovation, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

### ABSTRACT

Sepsis remains a leading cause of maternal morbidity and mortality. Recognition and treatment of maternal sepsis are often delayed due to the physiological adaptations of pregnancy and vague or absent signs and symptoms during its initial presentation. Over the past decade, our understanding of sepsis has evolved and maternal early warning systems have been developed in an effort to help providers promptly identify and stratify parturients who are at risk. In addition, new consensus definitions and care bundles have recently been published by the World Health Organization and the Surviving Sepsis Campaign to facilitate earlier recognition and timely management of sepsis. In this narrative review, we summarize the available evidence about sepsis and provide an overview of the research efforts focused on maternal sepsis to date. Controversies and challenges surrounding the anesthetic management of parturients with sepsis or at risk of developing sepsis during pregnancy or the puerperium will be highlighted.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

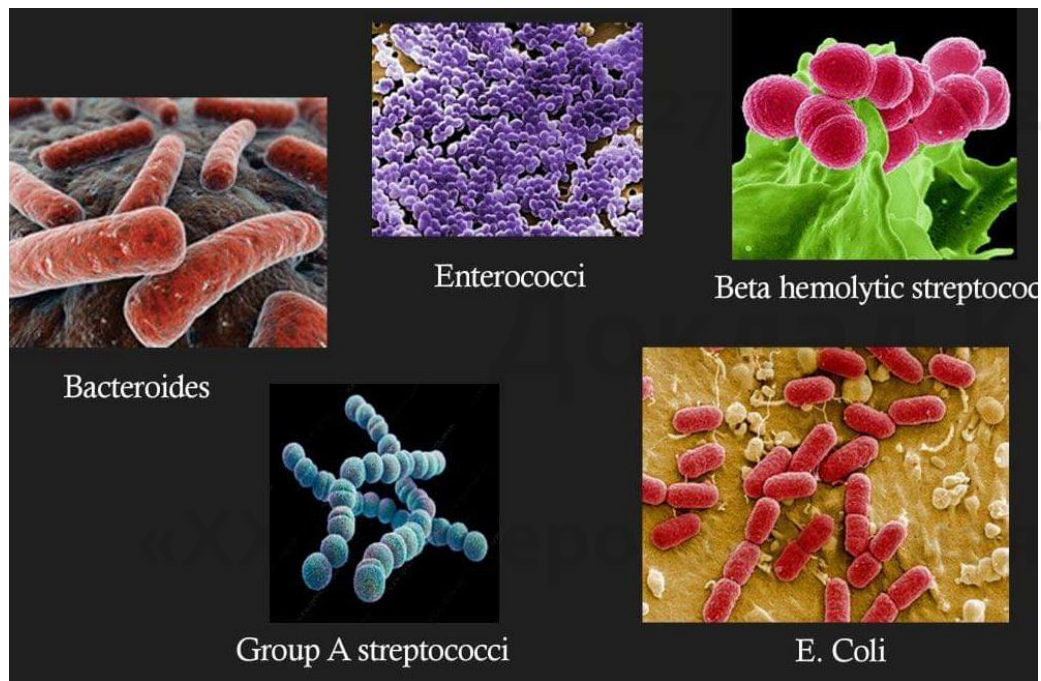
**Keywords:** Pregnancy; Sepsis; Puerperium; Obstetric anesthesia; Maternal sepsis

Burlinson CEG et al. Sepsis in pregnancy and the puerperium. Int J Obstet Anesth (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.04.010>



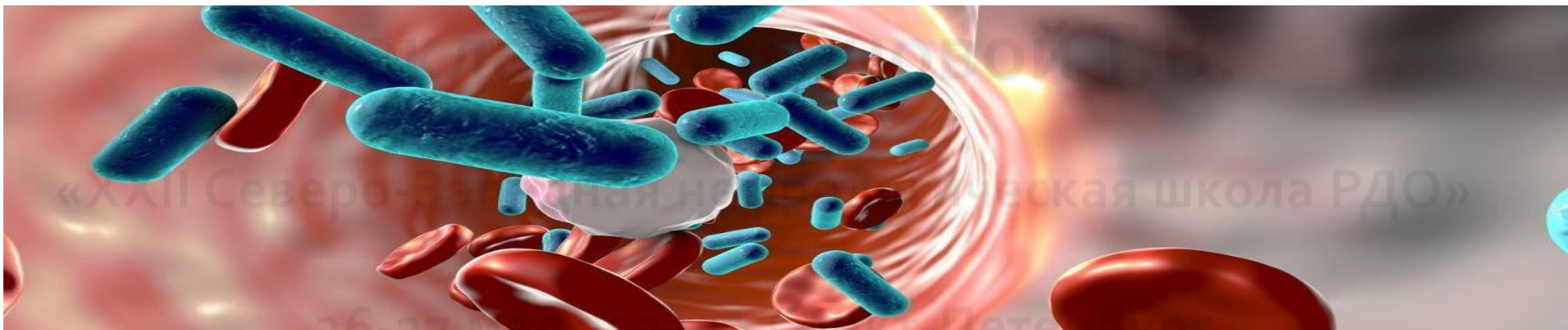
# Доклад Кирсановой Т.В.

- Физиологические гестационные изменения скрывают первые гемодинамические септические изменения (тахикардия, снижение АД)
- ↑ОЦК и индуцированная прогестероном вазодилатация позволяет женщинам более длительное время компенсировать генерализованную инфекцию



# СЕПСИС В АКУШЕРСТВЕ

- Пациенты с сепсисом **всегда имеют нарушения свертывания** разной степени выраженности (от незначительной активации до развернутого ДВС-синдрома)
- **Признаки ТМА- до 70% пациентов** с сепсисом: возможно как снижение уровня ADAMTS13 вследствие выработки антител, так и избыточная активация комплемента.
- **ТМА может выходить на первый план** в клиническом представлении болезни.





# «СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ МИКРОТРОМБИОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ»

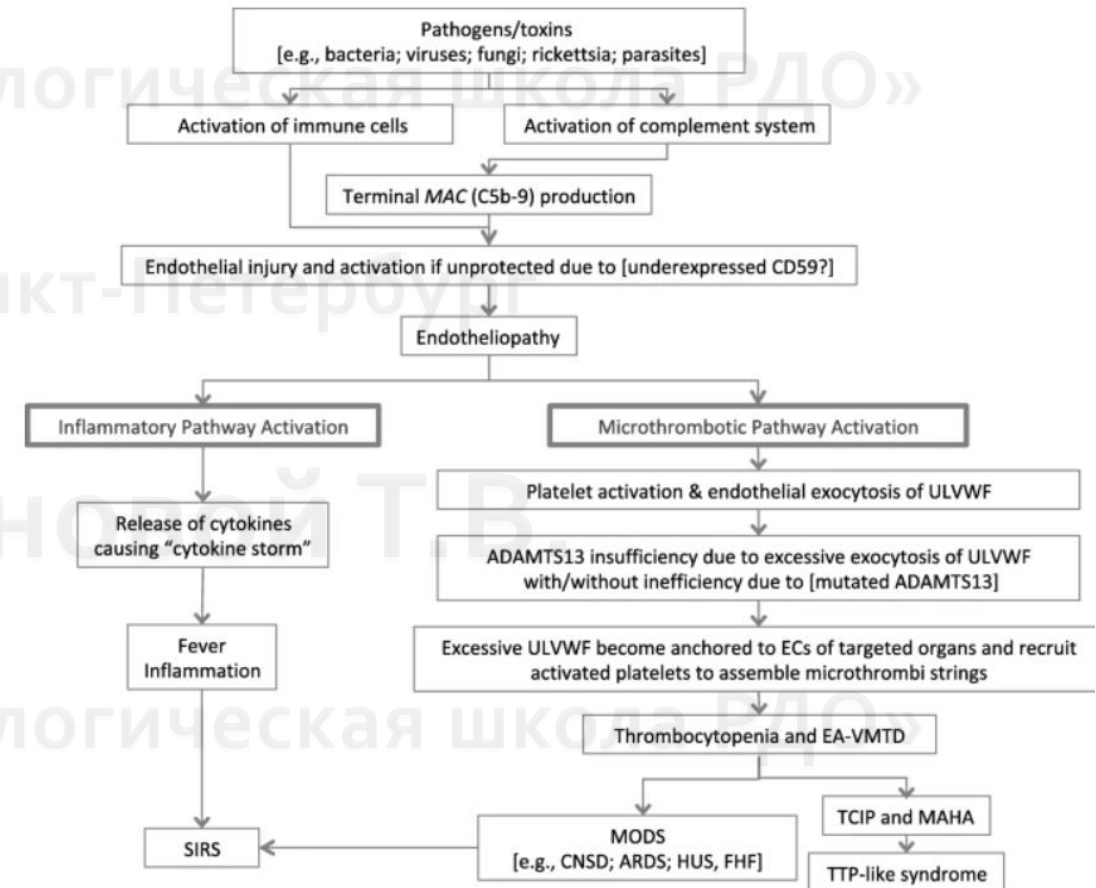
«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- В норме иммунная система уничтожает патогенный микроорганизм на ранней стадии сепсиса с помощью своевременного применения эффективной противомикробной терапии
- Если иммунная система «неэффективно» работает (или становится неэффективной), то сепсис переходит в эндотелиопатию, развивая множественные септические синдромы
- Хотя воспаление является серьезным клиническим синдромом, оно не является основным фактором, приводящим к гибели «хозяина», а вот микротромбообразование - является.
- Патогенез ТМА при сепсисе многокомпонентный: избыточное количество мультимеров фВ , активация комплемента и тд.

Chang, J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thrombosis J* **17**, 10 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0198-4>

# «СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ МИКРОТРОМБИОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ». ПАТОГЕНЕЗ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

- Полностью изменилось понимание развития ДВС при сепсисе. Если ранее считалось, что любой ДВС должен запускаться обнажением тканевого фактора (ТФ), то при сепсисе механизм иной
- Сепсис, возникающий из-за различных патогенов, вызывает генерализованное повреждение эндотелия
- Однако нарушения целостности эндотелия сосудов минимальны, и нет избыточного представления ТФ, с которого начинается типичная гиперкоагуляция
- активация собственной системы комплемента патогеном или эндотоксином провоцирует эндотелиальную дисфункцию, способствуя экзоцитозу мультимеров фВ и активации тромбоцитов
- Получается любой сепсис- это ТТП подобная коагулопатия, связанная с избытком мультимеров / недостаточной активностью ADAMTS 13.



Chang, J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thrombosis J* 17, 10 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0198-4>

# «СЕПСИС-АССОЦИИРОВАННАЯ МИКРОТРОМБИОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ»

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- Эффективность антикомплементарной терапии установлена только для аГУС
- Поскольку активация комплемента при сепсисе в самом дебюте необходима для уничтожения патогена, теоретически антикомплементарная терапия может навредить. И она должна быть противопоказана при сепсисе, пока мы не узнаем больше о точной роли комплемента на прогрессирующей стадии септической микротромбоэмболической болезни ( где возможно обсуждать ее пользу при эрадикации патогена)

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

# Staphylococcus aureus –сепсис с ОПП (стафилококковый ГУС)

Доклад Кирсановой Т.В.

- Считает себя больной с 02.11.2021, когда впервые появились жалобы на недомогание, слабость
- 13.11 и 14.11. - дважды повышение температуры до 38-40 С
- Госпитализация с АД 80 и 40
- Моча- бактерии



- Гемоглобин-101 г/л→64 г/л,
- Лейкоциты -  $9,3 \times 10^9$ /л,
- Тромбоциты до  $9-14 \times 10^9$ /л,
- Креатинин 200 мкмоль/л
- Шизоциты+
- Билирубин общий 160,8 ммоль/л,
- АЛТ 92,3 Ед/л, АСТ 171,7 Ед/л.
- Фибриноген 1,2 г/л
- Кумбс-+++

Слайд из личного архива лектора

20.11.- предварительные данные бак посева:  
обильный рост в околоплодных водах *Staphylococcus aureus*  
21.11- кровь, моча- рост *Staphylococcus aureus*

- Термин **гемолитико-уремический синдром (ГУС)** охватывает несколько форм **тромботических микроангиопатий**, поражающих преимущественно **почки**: STEC ГУС, кобаламин С-дефицитный ГУС, ГУС, ассоциированный с диацилглицеролкиназой эпсилон, атипичный ГУС и ГУС, связанный с другими заболеваниями и состояниями (злокачественные новообразования, лекарственные препараты, трансплантация, системные заболевания и инфекции, беременность)

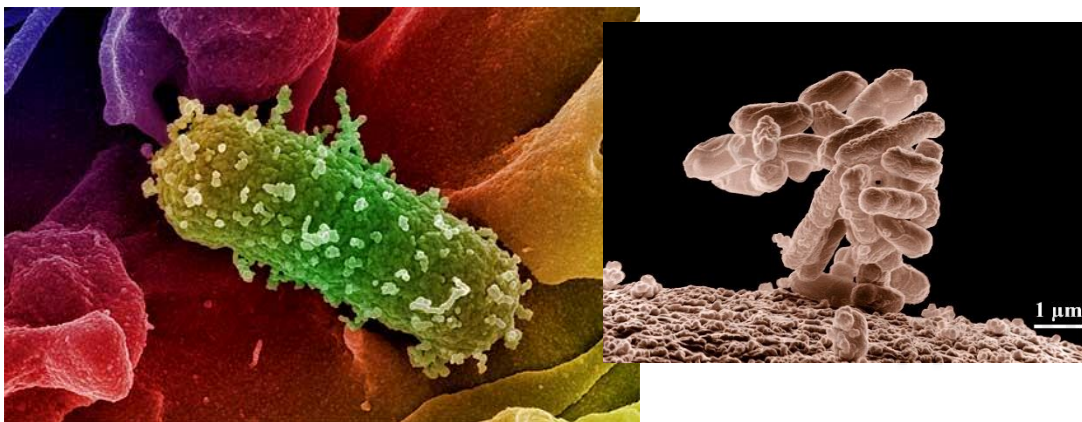
- **Эти «иные» заболевания дают основания ввести объединенный термин «вторичный ГУС».**

- Эти различные формы **гемолитико-уремического синдрома имеют различные механизмы начального повреждения эндотелиальных клеток, но общий конечный фенотип болезни**



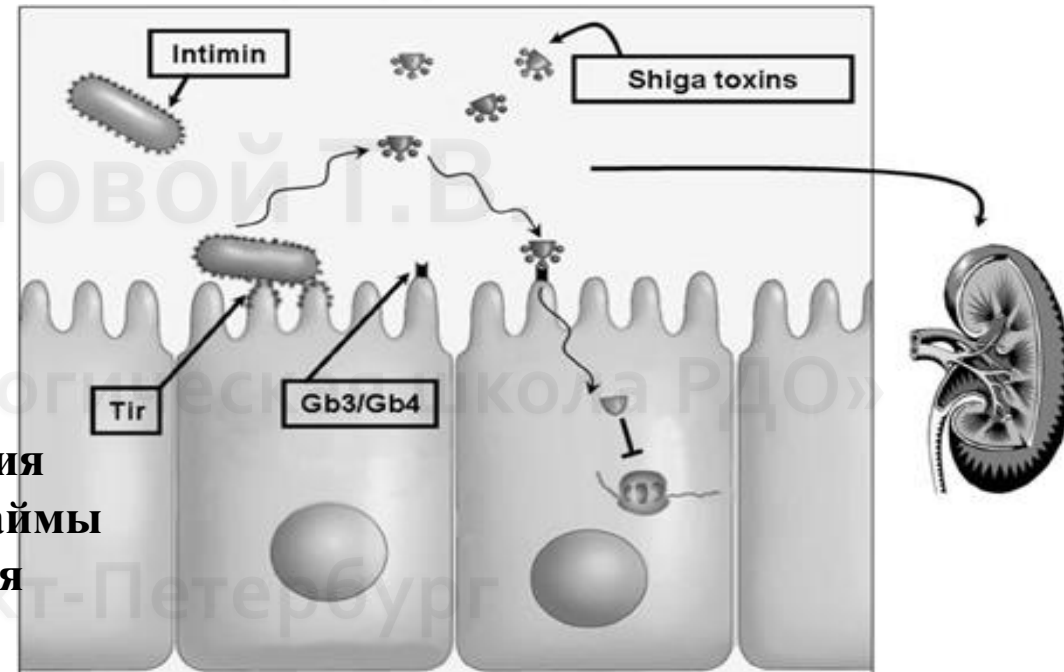
# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ

- Первоначально синдром ТМА при ОПП был выявлен в основном у детей.
- Наиболее частой причиной ТМА у детей является кишечная инфекция, вызванная бактериями, производящими шига-токсин
- Клинические проявления: дебют болезни с сильных болей в животе и «кровоавой» диареи.
- у 15% детей развивается ОПП (ST-HUS)



- Шигатоксин-продуцирующая кишечная палочка (STEC)  
(у 90% больных E.coli серотипа O157:H7)

Деструкция  
щеточной каймы  
и инвазия



# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ

- После первоначального описания типичного ГУС появились описания детей, имеющих ГУС, но не имеющих диареи
- У этих детей были выявлены рецидивы ТМА, приводящие к терминальной почечной недостаточности



- Появилось название «атипичный" ГУС ( для того, чтобы отличить его от "типичного" ГУС )
- Открыт вклад активации альтернативного пути комплемента при атипичном ГУС и разработана антикомплементарная терапия
- Почечные исходы значительно улучшились
- **Доступность антикомплементарной терапии и отсутствие специфических диагностических критериев аГУС быстро увеличили частоту этого диагноза, особенно у взрослых**
- В настоящее время почти половина пациентов с диагнозом аГУС- взрослые
- Требуется проведение дифференциальной диагностики

# ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ТМА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

- «Неакушерские»

ТТП

аГУС

КАФС

Родоразрешение не предотвращает прогрессирования

родоразрешение

- Ассоциированные с беременностью

Преэклампсия

HELLP

Родоразрешение обуславливает регресс симптомов

- Первоначальное обследование беременных должно включать оценку соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 / плацентарного фактора роста (sFlt1 / PlGF), позволяющей диагностировать преэклампсию в сомнительных случаях.
- Отношения sFlt-1 / PlGF более 85 до 34 недель беременности и более 110 после 34 недель явно указывают на ПЭ / эклампсию или HELLP-синдром, тогда как отношения ниже 38 предполагают альтернативный диагноз.

# ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ТМА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ



**HELLP-синдром и аГУС-разные стадии одной болезни**



# ДИСБАЛАНС SFLT/PLGF БОЛЕЕ ВЫРАЖЕН ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

sFlt-1/PIGF			
Тяжелая ПЭ	Умеренная ПЭ	HELLP-синдром	аГУС
Гр. 4а	Гр. 4б	Гр. 2	Гр. 1
439,08±112,29	306,62 ± 164,50	293,85 ± 53,34	264,99 ± 53,99



Доклад Кирсановой Т.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

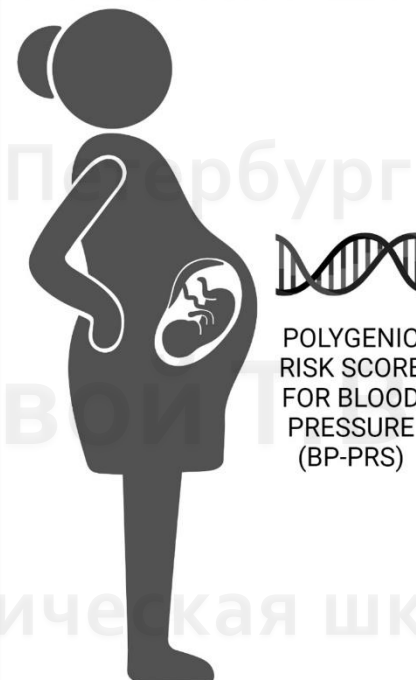
- По-видимому, преэклампсия является лишь **триггером** для развития HELLP-синдрома, а не основным патогенетическим механизмом

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург  
собственные данные



ВАЖНО

- Преэклампсия – универсальный ответ организма при беременности на любое неблагополучие



BP-PRS >95TH PERCENTILE



PREECLAMPSIA  
OR 1.7

BP-PRS ≤5TH PERCENTILE



PREECLAMPSIA  
OR 0.5

# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ: МЫ ВСЕ ЕЩЕ В ПУТИ

- Несмотря на то, что механизмы ассоциированных с беременностью ТТП и аГУС уточнены, ТМА, связанная с беременностью, все еще вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы.
- Морфологические изменения при разных заболеваниях, входящих в группу ТМА, нередко практически одинаковы. В связи с этим в большинстве случаев невозможно гистологически отличить одну форму ТМА от другой, хотя механизмы повреждения различны
- С одной стороны, ПЭ / эклампсия/HELLP-синдром, которые встречаются значительно чаще, чем ТТП и аГУС, могут проявляться клиническими и лабораторными признаками ТМА, с другой стороны, пациенты с аГУС, связанным с беременностью (и в меньшей степени пациенты с ТТП) часто имеют АГ, ПУ и ОПП что имитирует ПЭ / эклампсию HELLP.
- Более того, беременность у пациентов с верифицированным аГУС или ТТП может быть осложнена ПЭ/эклампсией или HELLP-синдромом

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# ЭВОЛЮЦИЯ ПОНИМАНИЯ БОЛЕЗНИ: МЫ ВСЕ ЕЩЕ В ПУТИ

- **Объединенная группа тромботических микроангиопатий была определена как основная причина ОПП при беременности**
- При этом, длительное время считалось, что почки поражаются только при аГУС, тогда как при ТТП и HELLP синдроме данное осложнение диагностируется казуистически редко
- Однако, почти 60% пациентов ТТП развивают ОПП различной степени выраженности, в том числе 46% - 3 стадию. До 30% из них имеют протеинурию вплоть до нефротического уровня и 45% гемоглобинурию.
- С HELLP-синдромом несколько сложнее. В одних исследованиях сообщалось об относительно небольшой частоте ОПП при HELLP синдроме 7,7–25%, тогда как другие исследования сообщают о возникновении ОПП в 54–65% случаев

Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):247-257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011>

Naqvi R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury. *Pak J Med Sci.* 2020;36(6):1153-1157.

Haroon F, Murtaza F., Dhrolia Qureshi R., Imtiaz S., Ahmed A. Frequency of Pregnancy-Related Complications Causing Acute Kidney Injury in Pregnant Patients at a Tertiary Care Hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):194-201.

Bruel A., Kavanagh D., Norris M., Delmas Y., Wong E.K., Bresin E. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237-1247. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>

Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., Canet E., Merceron S., Boutboul D., Veyradier A. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380-9. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12826>

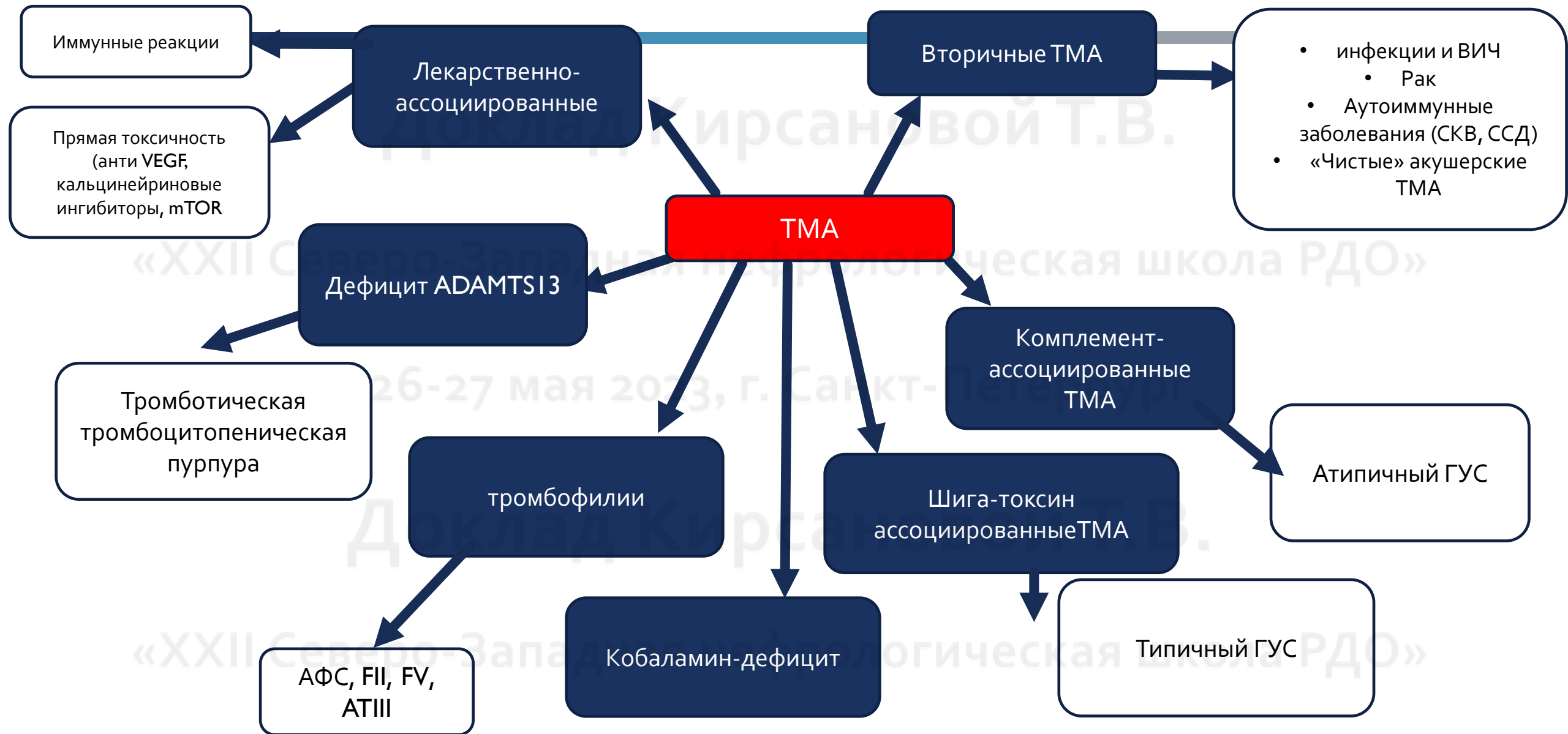
Erdemoglu M., Kuyumcuoglu U., Kale A., Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2019;37(3):213-216. <https://ceog.imrpress.com/EN/Y2010/V37/I3/213>

Gedik E., Yucel N., Sahin T., Koca E., Colak Y.Z., Toga T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(1):21-29. doi: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>

Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000-1006. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-i](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-i)

Gul A., Aslan H., Cebeci A., Polat I., Ulusoy S., Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Fail.* 2004;26(5):557-562. doi: <https://doi.org/10.1081/jdi-200031750>

Martinez de Ita A.L., Garcia Caceres E., Helguera Martinez A.M., Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecologia y obstetricia de Mexico.* 1998;66:462-468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823704/>



**ТМА характерна для ряда болезней с множественной этиологией, как наследственных, так и приобретенных, при которых имеется повреждение эндотелия микроциркуляторного русла с развитием микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и тромбоцитопении**

537 женщин, наблюдаемых и консультированных, в том числе по каналу телемедицины, в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ с 2012 по 2021 год

10 группа контроль (n=35)

Связанные с беременностью специфические причины ОПП

Группы риска ОПП при беременности

1 группа аГУС, (n=71)

2 группа HELLP-синдром (n=124)

6 группа Острая жировая печень (n=3)

8 группа Гломерулярные болезни (n=97)

3 группа другие ТМА (n=24)

7 группа Массивная кровопотеря (n=32)

8 а волчаночный нефрит (n=26)

8 б другие (n=71)

3 а Сепсис (n=19)

3 б ТТП (n=5)

9 группа нефротрансплантат (n=81)

4 группа тяжелая ПЭ (n=35)

5 группа Умеренная ПЭ (n=35)



## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОПП

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

- Поскольку консенсусное определение ОПП при беременности не установлено (физиологические изменения при беременности не учитываются ни в одних из них), мы использовали следующие критерии для диагностики (любой из трех), рекомендованные Prakash J и соавт. для диагностики ОПП в акушерской практике: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина  $> 1$  мг / дл или  $90$  мкмоль/л, (2) темп диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение  $6$  ч / анурия и (3) необходимость диализа

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# У ВСЕХ БОЛЬНЫХ С ТМА ВЫЯВЛЕНЫ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

## Признаки острого повреждения почек (ОПП) у пациенток с ТМА

	1 ГРУППА АГУС n = 71	2 ГРУППА HELLP- СИНДРОМ n = 124	3 ГРУППА ДРУГИЕ ТМА n = 25	4А ГРУППА ТЯЖЕЛАЯ ПЭ n = 35	4Б ГРУППА УМЕРЕННАЯ ПЭ n = 35
<b>ОПП</b>	<b>100%</b>	<b>39%</b>	<b>54%</b>	<b>11%</b>	<b>0%</b>
Креатинин, 53-90 мкмоль/л	378,91 ±52,86	104,26 ±9,79	269,06 ±139,99	73,26 ±5,55	71,73 ±6,16
Потребность в ЗПТ	95%	2%	46%	-	-
Олигурия / анурия	100%	19%	64%	9%	0%

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Артериальная гипертензия

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Среднее АД	175±12/99±6 мм рт. ст.	162±11/98±8 мм рт. ст.	157±10/98±9 мм рт. ст.	170±9/104±8 мм рт. ст.	150±10/96±7 мм рт. ст.
------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

26-27 мая 2023 г. Санкт-Петербург

■ АД 140-160/90-100 мм рт. ст.

■ АД 160-180/100-110 мм рт. ст.

■ АД >180/100-110 мм рт. ст.

Доклад Кирсановой Т.В.



«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023 г. Санкт-Петербург

Пациентка З., 1989 г.р.

В анамнезе 2 беременности, на сроке 22-23 нед. ПЭ/HELLP синдром: Нв 65 г/л, тромбоциты 13 000 в мкл, ЛДГ 1300, ПУ до 8 г/л, АД 170 и 140 мм рт ст.

Между беременностями обследована, исключен АФС, СКВ, наследственная тромбофилия.

В настоящий момент стоит вопрос о беременности

ОАК: тромбоциты 263 000 в мкл, Нв 133 г/л, креатинин 112 мкмоль/л

ОАМ: белок 0.56 г/л, эритроциты 10-12 в п/зр.

ADAMTS13- 5.5%, ингибиторные антитела 0.7 (отр)

# ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПНГ КАК ПРОТОТИП ПОВРЕЖДЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ ТМА: ДАЖЕ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПРОРЫВНОМ ГЕМОЛИЗЕ ПОРАЖЕННЫМИ ОКАЗЫВАЮТСЯ БОЛЕЕ 30-50% КАНАЛЬЦЕВ

Всего 6 нефробиопсий пациентов с аГУС  
У всех есть признаки выраженного  
повреждения канальцев

Препарат представлен более 100 клубочков. Клубочки эндокапиллярной гиперклеточны за счет набухания эндотелиальных клеток без сопутствующей эндотелиальной пролиферации (эндотелиоз).

Интерстиций не изменен, интерстициальная инфильтрация не выявлена. Во многих канальцах отмечается повреждение канальцевой эпителиальной клетки с частичной утратой «щеточной каймы» с отслоением канальцевого эпителия и отслоением базальной мембраны.

Артерии и артериолы – без особенностей

**Заключение:** Острый канальцевый некроз.

Комментарий: Явления эндотелиоза могут быть следствием либо проявлением ранней стадии тромботической микроангиопатии.

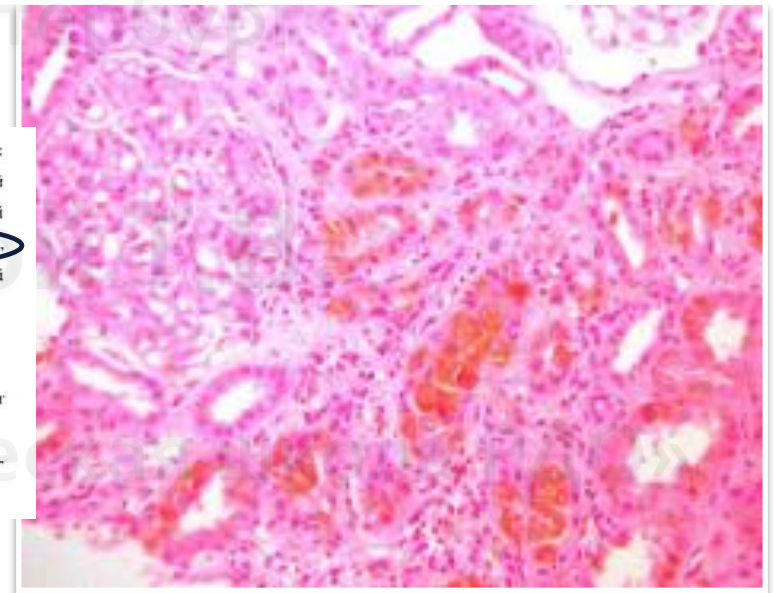
Дата: 11.06.21

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Остаточные очаговые острые и хронические микроангиопатические изменения ткани почки: очаговый умеренный эндотелиоз капилляров, артериол и мелких артерий; очаговый умеренный субэндотелиальный отек стенок артериол и мелких артерий; полный (14%) и вторичный ишемический «периферический» сегментарный (12%) гломерулосклероз; **очаговое острое повреждение эпителия канальцев;** очаговое слабовыраженное тубуло-интерстициальное воспаление; незначительный субкапсулярный ишемический тубуло-интерстициальный фиброз (10%); БЕЗ артериоло-артериосклероза.

**Комментарий:**

- Учитывая анамнез, клинико-лабораторные данные и их динамику, гистологическая картина не противоречит клинической концепции аГУС и может соответствовать разрешению его острой атаки.

- (!) В материале отсутствуют признаки ДВС-синдрома любой степени давности и признаки инфекционно-ассоциированного поражения.





# Протеинурия и мочево́й осадок

	1 ГРУППА АГУС n = 71	2 ГРУППА HELLP- СИНДРОМ n = 124	3 ГРУППА ДРУГИЕ ТМА n = 25	4А ГРУППА ТЯЖЕЛАЯ ПЭ n = 35	4Б ГРУППА УМЕРЕННАЯ ПЭ n = 35
Эритроцитурия	70%	32%	60%	0%	0%
Лейкоцитурия	39%	6%	20%	0%	0%
Протеинурия, г/л	100% 4,48±2,03	94% 2,19±0,42	92% 2,07±1,67	100% 3,09±0,42	100% 1,07±0,29



# Маркеры острого повреждения почек

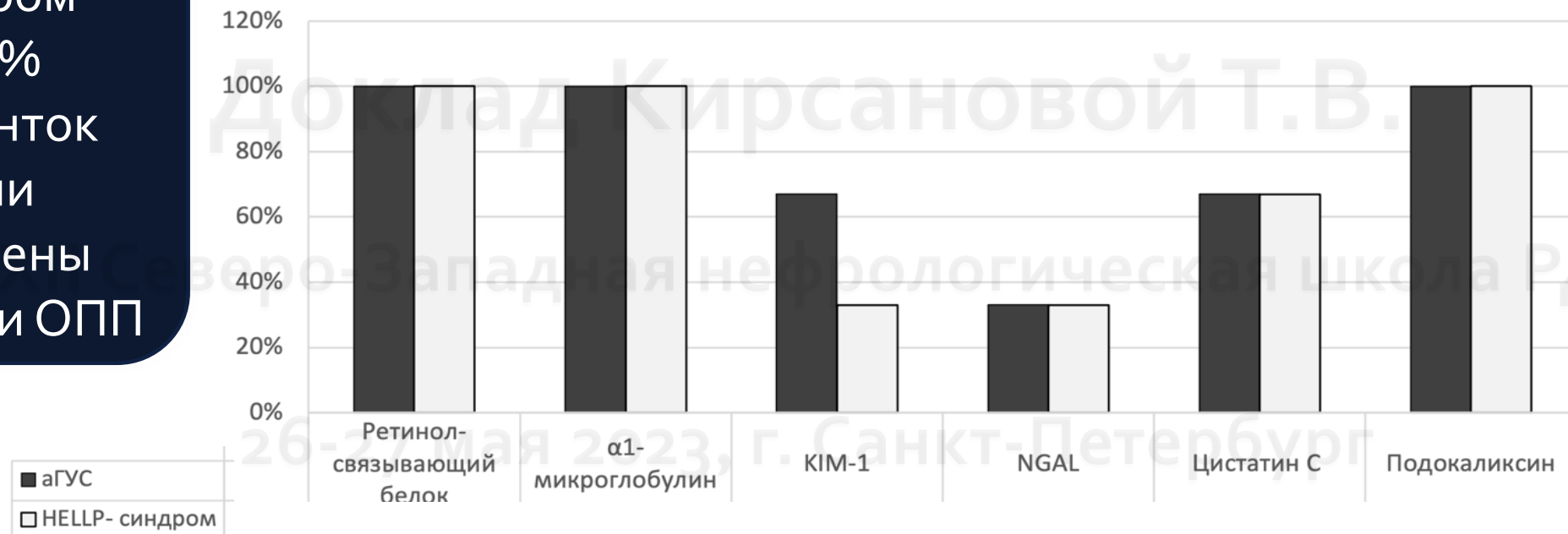
Маркеры ОПП: 6 пациенток с HELLP-синдромом и 3 пациентки с аГУС

аГУС

у 100% пациенток были выявлены признаки ОПП

HELLP-синдром у 50% пациенток были выявлены признаки ОПП

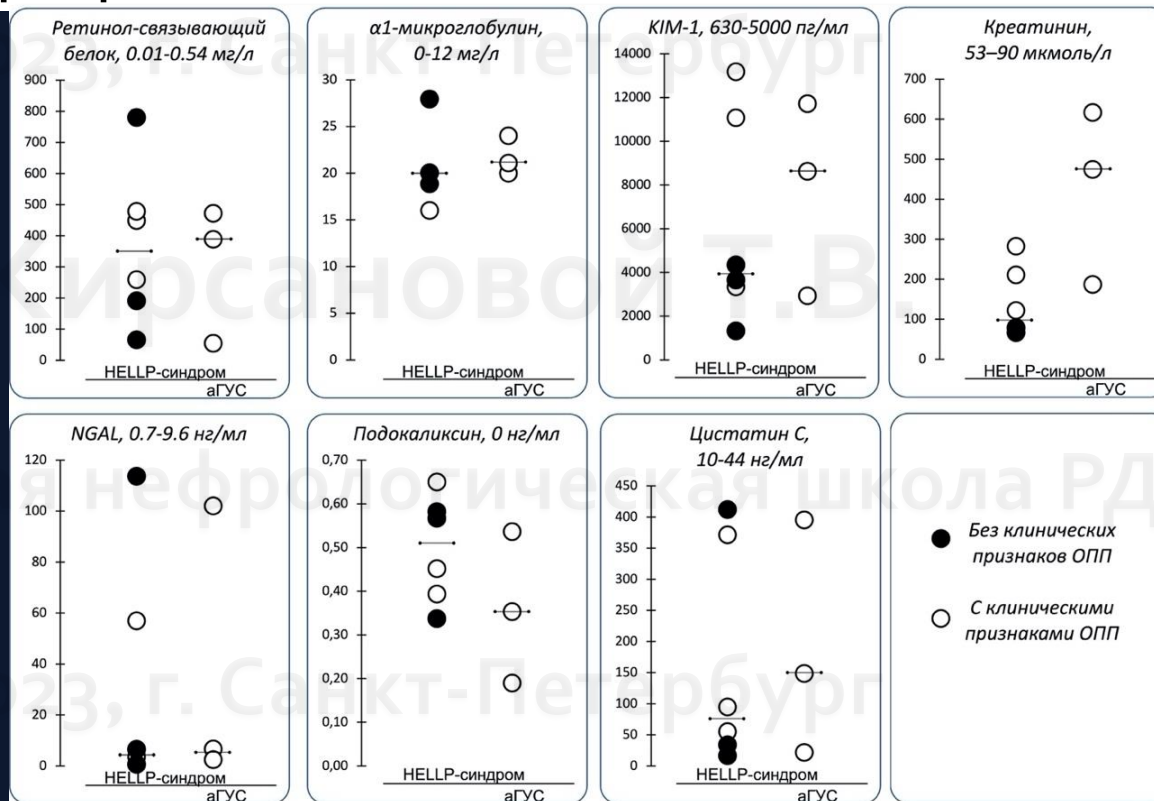
КОЛИЧЕСТВО ПОВЫШЕННЫХ МАРКЕРОВ ОПП У ПАЦИЕНТОК С АГУС И HELLP-СИНДРОМОМ



# Взаимосвязь выраженности секреции маркеров ОПП с клиническими проявлениями повреждения почек

Частота развития клинического ОПП была прямо ассоциирована с числом одновременно повышенных биомаркеров

Пациентки с клиническими признаками ОПП имели повышение:



## Доклад Кирсановой Т.В.

### «XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- Среди пациенток с HELLP-синдромом и неблагоприятными перинатальными исходами (анте- или ранняя неонатальная смерть) частота развития ОПП достигала 39% (9 из 23)

**ОПП- риск неблагоприятных перинатальных исходов**

## Доклад Кирсановой Т.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

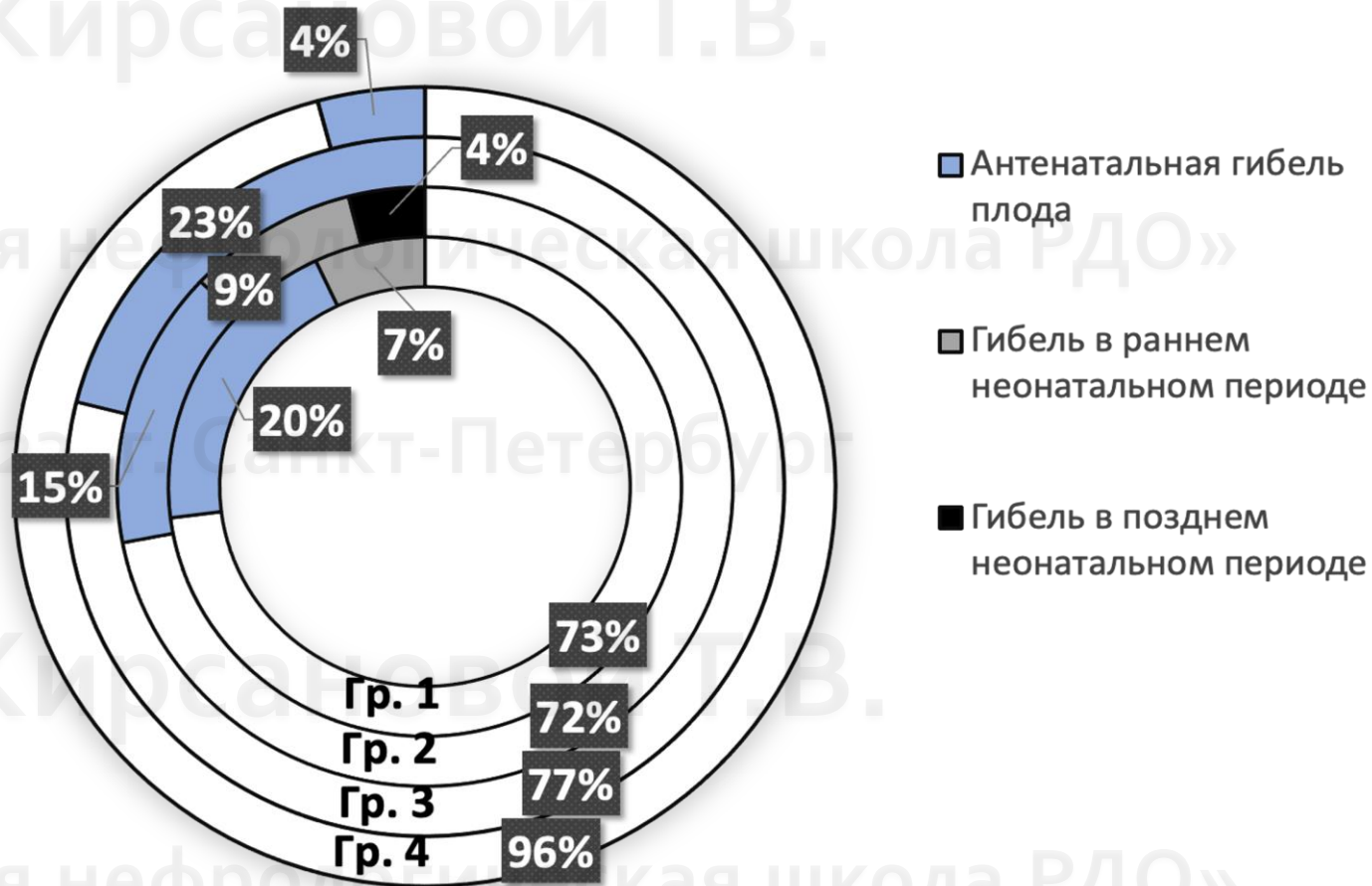
- HELLP –синдром неблагоприятные перинатальные исходы 18.55% (23 ребенка).

- При аГУС и других вариантах ТМА 17,14% и 15,38% соответственно

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

**ОПП при ТМА является независимым фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов**

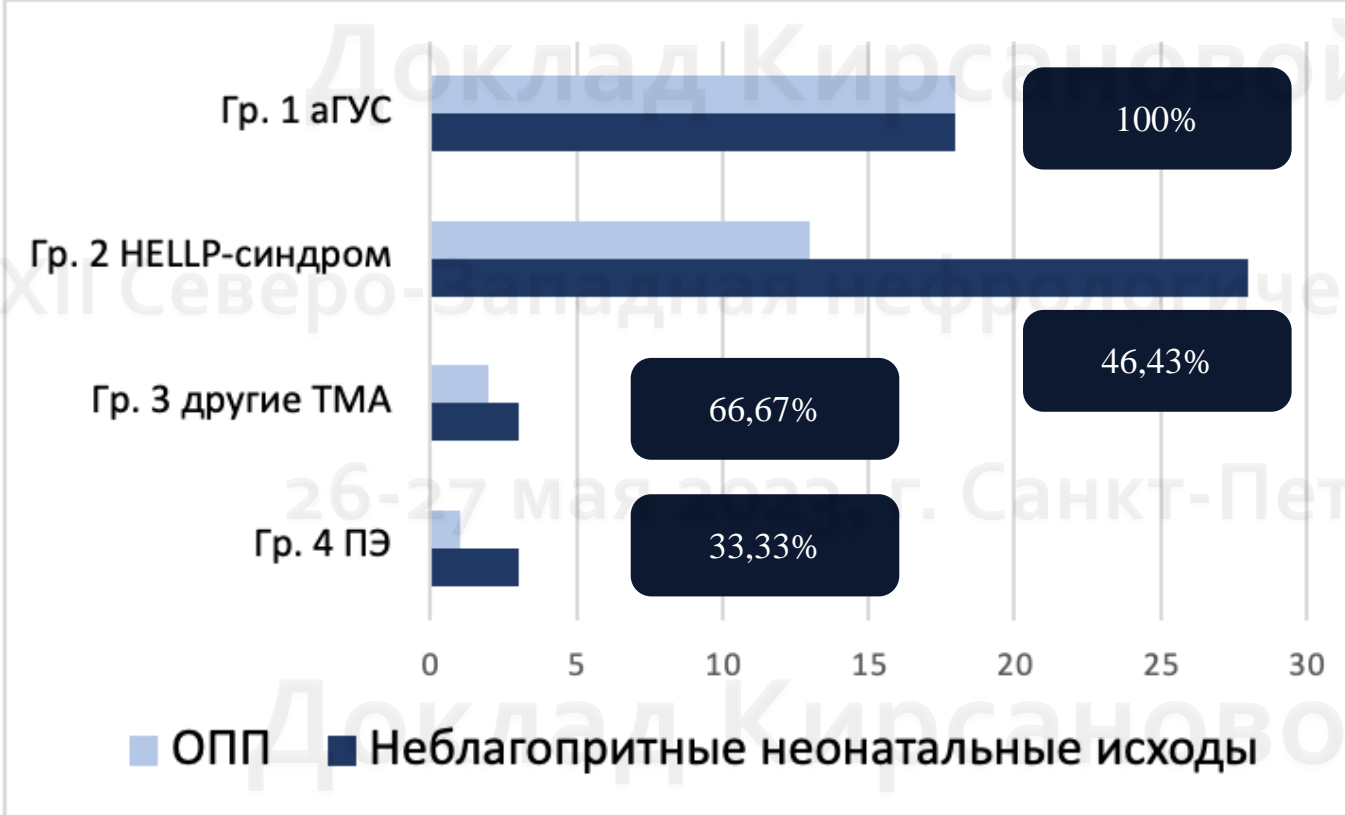
**Диаграмма распределения исходов беременностей у пациенток с различными вариантами ТМА**



	Благоприятный исход беременности	Антенатальная гибель плода	Гибель в раннем неонатальном периоде	Гибель в позднем неонатальном периоде
Гр. 1. аГУС, n = 71	73%	20%	7%	-
Гр. 2. HELLP-синдром, n = 124	72%	15%	9%	4%
Гр. 3. Другие ТМА, n = 13	77%	23%	-	-
Гр. 4. ПЭ, n = 70	96%	-	4%	-



# ОПП является фактором риска неблагоприятных неонатальных исходов



Выявлена прямая достоверная корреляция ( $r=0,66$ ,  $p<0,01$ ) между уровнем креатинина и исходом беременности

При уровне креатинина более 100 мкмоль/л процент неблагоприятного перинатального исхода - **39,39%**, при уровне менее 100 мкмоль/л - **13,64%**

	Вес ребенка, г	Рост ребенка, см
Гр. 1, аГУС, n=71	2338,00±221,46	45,43±2,29
Гр. 2, HELLP-синдром, n=124	2947,00±173,95	45,00±1,48
Гр. 3, Другие ТМА, n=25	2316,50±763,96	44,50±6,08
Гр. 4а, Тяжелая ПЭ, n=35	1599,85±198,41	42,00±1,98
Гр. 4б, Умеренная ПЭ, n=35	2585,00±297,89	48,50±1,88
Гр. 5, Контроль, n=35	3376±158,35	51,1±0,72

# МАТЕРИНСКИЕ ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- Только у пациенток с аГУС (1 гр.) отмечался летальный исход матери (в 12 случаях из 71 (16,90%)
- В одном случае (8,3 %) причиной смерти стала массивная ТЭЛА
- А в остальных (92.7%) прогрессирующая полиорганная недостаточность с развитием острой сердечно-легочной недостаточности. Все эти пациентки находились на ИВЛ, им проводилась заместительная почечная терапия.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Тромботические микроангиопатии



аГУС- всегда диагноз  
исключения!

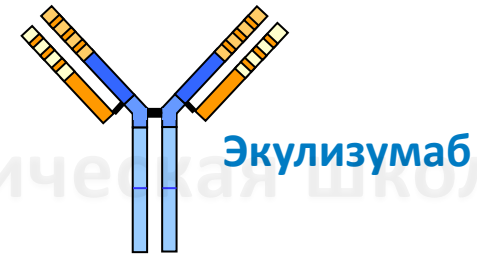
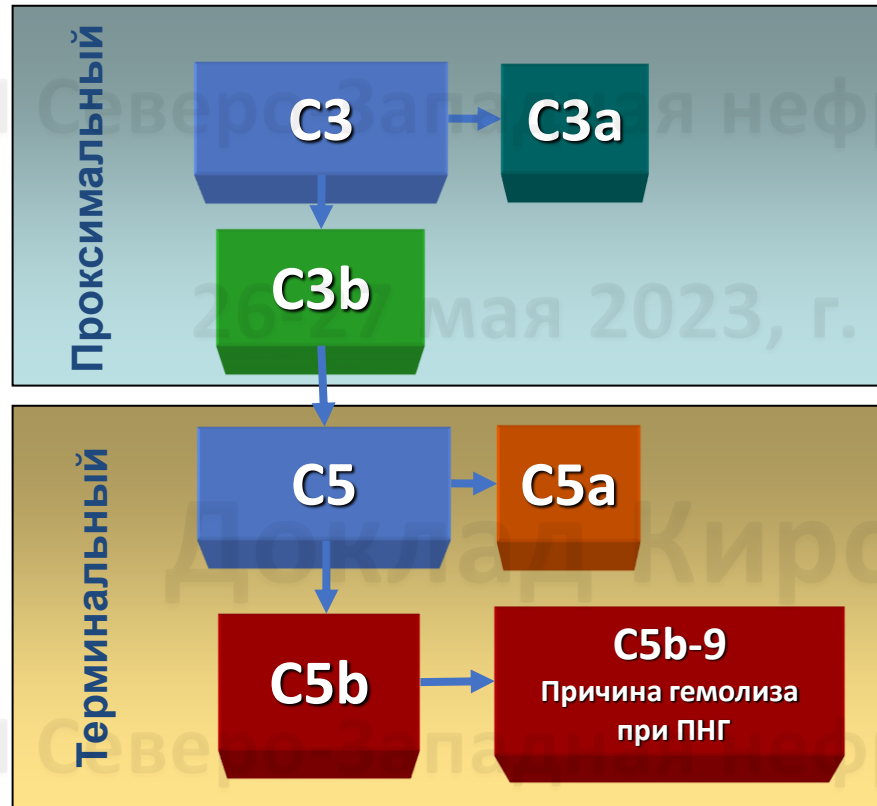
[www.aHUSallianceAction.org](http://www.aHUSallianceAction.org)



Atypical HUS - Rare Disease Advocacy

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Экулизумаб – моноклональное антитело к C5-компоненту



# Плазмообмен при атипичном гемолитико-уремическом синдроме

категория	
I	Показан в качестве терапии 1-ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии ( антитела к фактору H, 2C)
II	Терапия 2ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии (мутации генов белков-регуляторов комплемента, 2C)
III	Роль ПО неясна, принятие решение о начале терапии индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации
IV	Плазмообмен не эффективен, может быть вреден (мутация MCP, 1C)

## Thrombotic microangiopathies treated with plasma exchange

Disorder <sup>a</sup>	Pathophysiology	Patient Population	Signs and Symptoms	ASFA Category <sup>2</sup>	ASFA Recommendation Grade <sup>2</sup>
aHUS (complement-mediated TMA)	Endothelial damage due to unregulated complement activation	Adults or children	MAHA, thrombocytopenia, and acute kidney injury	Complement gene Mutations—II Membrane cofactor mutations—IV Factor H autoantibodies—I	Complement gene Mutations—2C Membrane cofactor mutations—1C Factor H autoantibodies—2C



## Доклад Кирсановой Т.В.

- 45% пациенток (10) получали экулизумаб.
- **В 9 из 10 случаев экулизумаб был назначен из-за недостаточного ответа на плазмотерапию**
- 100% пациенток имели положительный ответ на терапию экулизумабом, как со стороны гематологических параметров, так и со стороны функции почек

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Терапия	Пациенты N (%)	Гематологический ответ	Ответ со стороны почек
Плазмообмен	17 (77%)	47%	18%
Инфузии СЗП	3 (14%)	100%	67%
Экулизумаб	10 (45%)	100%	100%

## Доклад Кирсановой Т.В.

«Хиберо-Западной нефрологической школы РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# ПЛАЗМООБМЕН ПРИ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

категория	
I	Показан в качестве терапии 1-ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии ( антитела к фактору H, 2C)
II	Терапия 2ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии (мутации генов белков-регуляторов комплемента, 2C)
III	Роль ПО неясна, принятие решение о начале терапии индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации
IV	Плазмообмен не эффективен, может быть вреден (мутация MCP, 1C)

## Thrombotic microangiopathies treated with plasma exchange

Disorder <sup>a</sup>	Pathophysiology	Patient Population	Signs and Symptoms	ASFA Category <sup>2</sup>	ASFA Recommendation Grade <sup>2</sup>
aHUS (complement-mediated TMA)	Endothelial damage due to unregulated complement activation	Adults or children	MAHA, thrombocytopenia, and acute kidney injury	Complement gene Mutations—II Membrane cofactor mutations—IV Factor H autoantibodies—I	Complement gene Mutations—2C Membrane cofactor mutations—1C Factor H autoantibodies—2C

# Заключение

- Острое повреждение почек, возникающее во время беременности или в послеродовом периоде, является серьезным акушерским осложнением
- Различные варианты ТМА - основные причины акушерских ОПП, которые могут иметь долгосрочные почечные, сердечно-сосудистые и нейрокогнитивные последствия
- Клинические, лабораторные и инструментальные данные, полученные в нашем исследовании подтверждают тот факт, что поражение почек является характерным признаком различных вариантов ТМА у беременных женщин, в том числе HELLP-синдрома
- АГУС является одним из наиболее грозных вариантов ТМА в акушерской практике как по тяжести нефропатии, так и по формированию полиорганной недостаточности с увеличением риска неблагоприятных осложнений для рожениц, и обязательно характеризуется развитием ОПП у женщин
- ОПП является основным фактором риска перинатальной смерти плода
- Остается важной верная и быстрая верификация варианта ТМА, а также более раннее распознавание ОПП в случаях HELLP-синдрома для правильного и своевременного начала лечения