

Первый МГМУ им И.М. Сеченова
Клиника нефрологии им. Е.М. Тареева

Особенности акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома

Профессор Н.Л. Козловская

Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
XVI Северо-Западная нефрологическая школа
Санкт-Петербург, 18-20 мая 2017г.

Смертность от преэклампсии в структуре материнской смертности

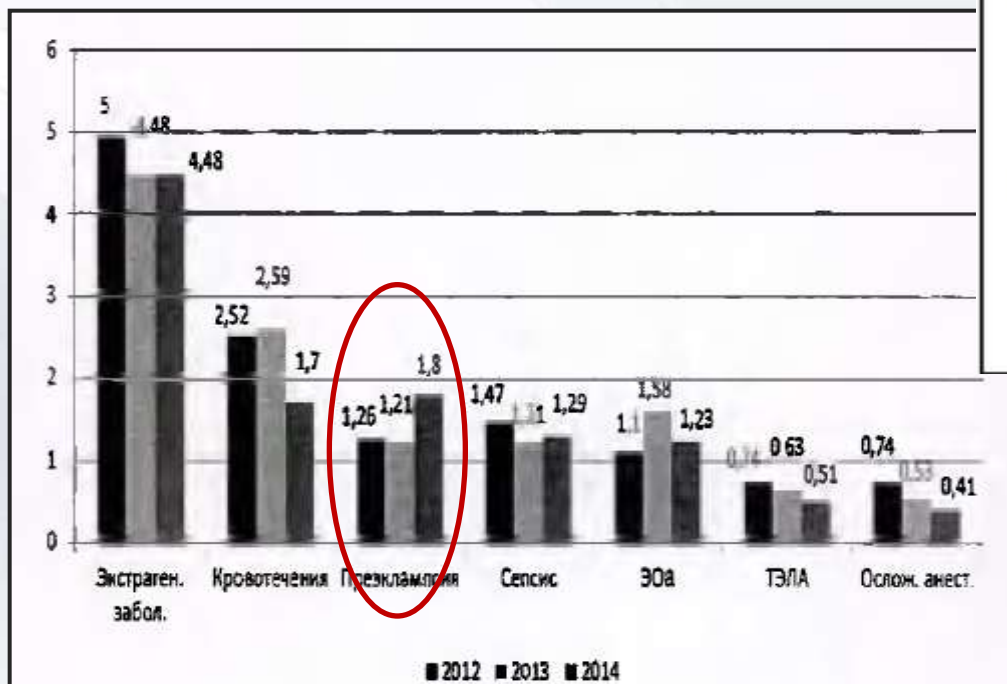


Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2012–2014 гг.



CA-PAMR causes of death 2002-2004

Grouped Cause of Death, per CA-PAMR Committee	Pregnancy-Related Deaths N (%)
Cardiovascular disease	29 (20)
Cardiomyopathy	19 (13)
Other cardiovascular	10 (7)
Preeclampsia/eclampsia	25 (17)
Obstetric hemorrhage	16 (11)
Amniotic fluid embolism	15 (10)
DVT/ PE	15 (10)
Other	45 (31)
TOTAL	145

Pregnancy-Related Mortality Rate: 1.6 deaths /100,000 live births

Имитаторы тяжелой преэклампсии

1000: 100000 бер.

HELLP

1: 100000 бер ?

аГУС

Беременность

Острая ТМА

Дифференциальная диагностика ТМА в акушерстве – сложная задача. Ее решение затрудняют:

- Сходство клинико-лабораторных признаков
- Относительное значение сроков беременности

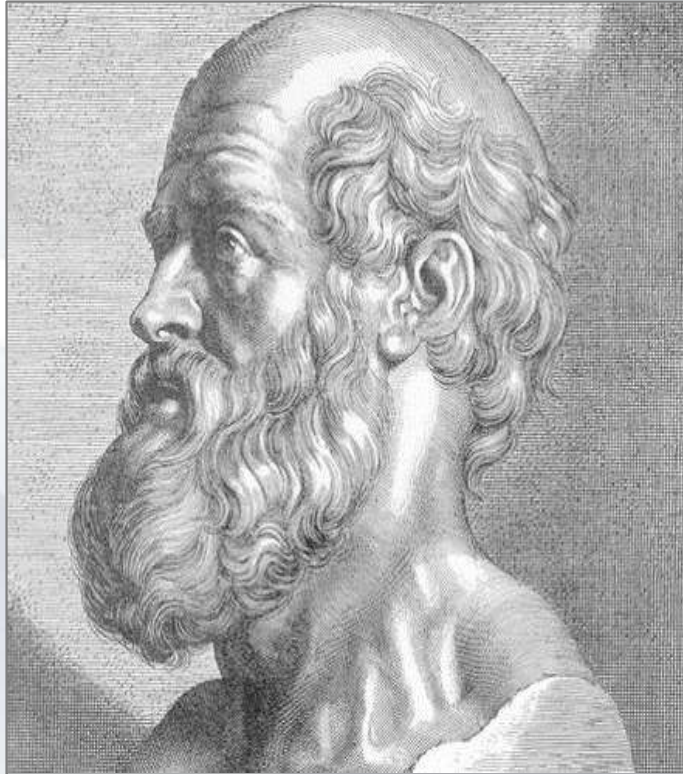
Дифференциальная диагностика ТМА в акушерстве должна быть обязательной и быстрой из-за различных терапевтических подходов к разным нозологическим формам ТМА, что определяет прогноз

КАФС

ТТП

1: 100000 бер.

Первое описание ТМА (?!)



Эклампси́я (др.-
греч. ἔκλαμψις — вспышка,
внезапное возникновение)

Заболевание, известное нам сегодня
как преэклампсия/эклампсия, впервые
было описано Гиппократом около
400 лет до н.э.

Тромботическая микроангиопатия:

Гетерогенная группа заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов

Клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР)

Клинические проявления

ТМА

Гистологическая картина

Микроангиопатический гемолиз: (Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким уровнем гаптоглобина и шизоцитозом)

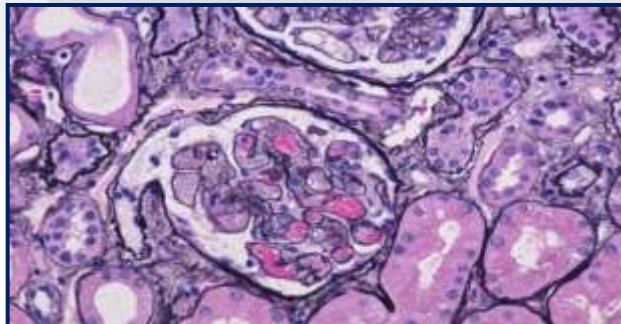
Тромбоцитопения (потребления)

Поражение почек

Поражение ЦНС

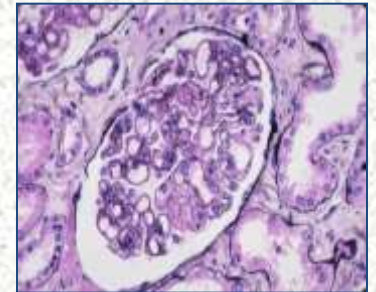
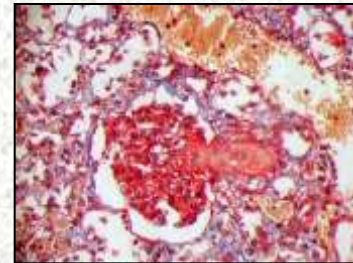
Лихорадка

- Отек эндотелиальных клеток с отслойкой от БМ
- Расширение субэндотелиального пространства с отложением в нем детрита клеток и фибриногена
- Утолщение стенок сосудов, пролиферация клеток интимы
- Тромбы в просвете мелких артерий, артериол, капилляров вплоть до полной окклюзии



Тромботическая микроангиопатия :

- ТМА – особый тип поражения мелких сосудов, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием, начинающимся в поврежденных участках, где происходит контакт тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции с обнажившимся субэндотелием
- Патоморфологически ТМА включает в себя два феномена:
 - ✓ Микроангиопатия – отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, некроз, деструкция , расширение субэндотелиального пространства
 - ✓ Тромбоз



Основные причины МАГА и тромбоцитопении во время беременности и после родов

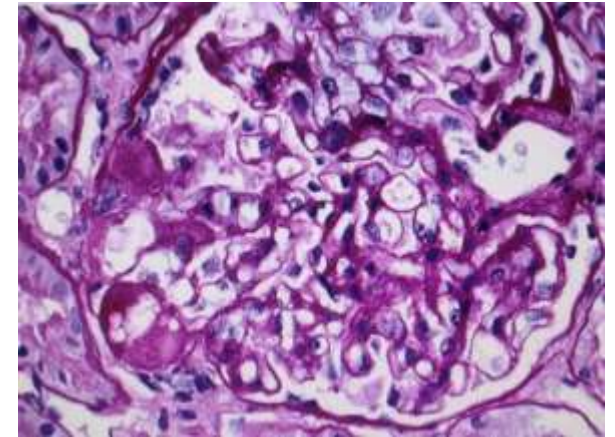
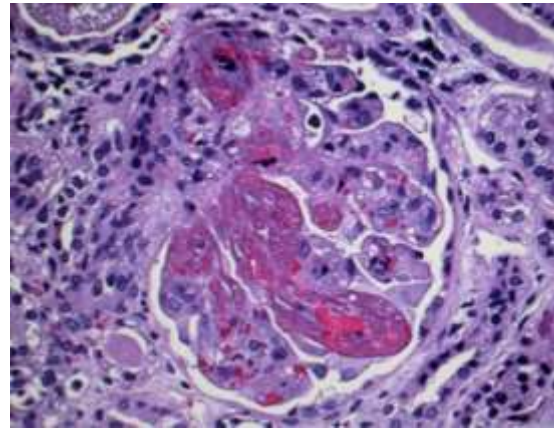
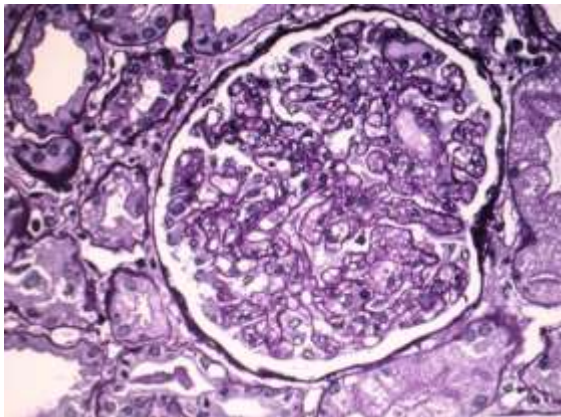


Основные формы ТМА в акушерской практике

ПЭ – вариант ТМА

Гломерулярный эндотелиоз (ГЭ):

- Отек эндотелиальных клеток
- Утрата фенестр
- Окклюзия просвета капилляров набухшим эндотелием



Особенность гломерулярного эндотелиоза – редкость острого тромбоза капилляров клубочка и мелких внутрипочечных сосудов

Родоразрешение обуславливает регресс симптомов

Дисрегуляция системы комплемента играет важную роль в патогенезе некоторых болезней

Атипичный гемолитико-уремический с-м

С3 гломеруллопатия
и другие первичные и вторичные
гломерулонефриты

Катастрофический АФС

Системная красная волчанка

Дерматомиозит

Преэклампсия

Миастения



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Возрастная макулярная дегенерация

Зрительный нейромиеелит

Мультифокальная моторная
нейропатия

Б-нь холодовой агглютинации

Парциальная липодистрофия

Наследственная ангиоEDEMA

Атипичный гемолитико-уремический синдром:

Хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В его основе лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента вследствие мутаций в генах регуляторных белков. Результатом этого является повреждение эндотелия, ведущее к генерализованному тромбообразованию в сосудах МЦР - так называемой комплемент-опосредованной ТМА

- В начале 1970х гг. впервые установлена связь между активацией APC (низкий C3) и аГУС
- 1981г.: описан первый случай аГУС у больного с дефицитом CFH

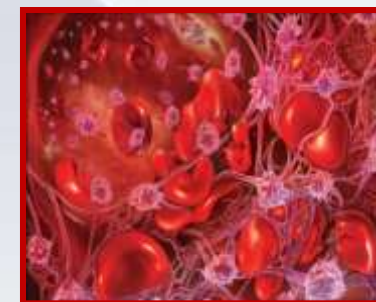
Распространенность аГУС составляет 2-7 случаев на 100000 населения).
40% больных аГУС - взрослые

Классификация аГУС:

Семейный - по крайней мере 2 случая в одной семье (10%)
Спорадический – наследственный анамнез отсутствует (90%)

Классическая триада проявлений ГУС

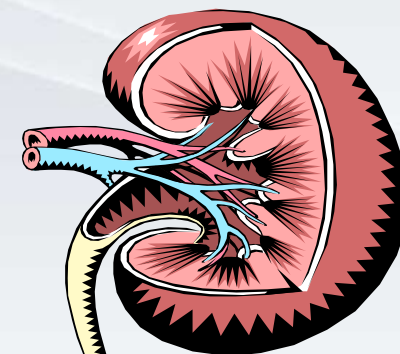
- ❑ Микроангиопатический гемолиз (МАГА): Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким гаптоглобином и шизоцитозом
- ❑ Тромбоцитопения (потребления)
- ❑ Острое почечное повреждение



**При ГУС почки – основной «плацдарм»
микротромбообразования**

Возможные причины:

- Фенестрированный эндотелий
- Зависимость структурной и функциональной целостности эндотелия от баланса VEGF
- Особые физико-химические свойства ткани почки (РН, электрический заряд, ионное равновесие и т.п.)



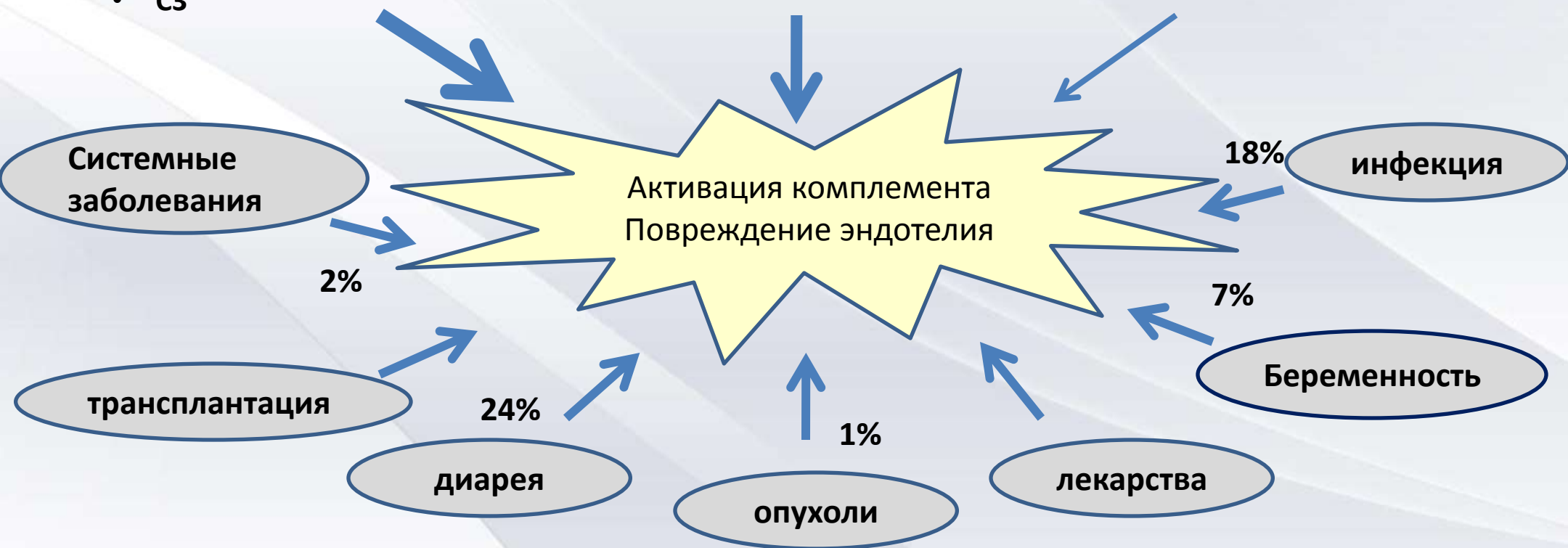
Взаимодействие мутаций в генах системы комплемента с факторами внешней среды

мутации

- фактор H (CFH)
- CFHR1
- фактор В (CFB)
- С3

- изолир. CFI
- комбинир. MCP
- положит. анти-CFH –антитела

- отр. анти-CFH –антитела
- изолир. MCP (CD46)



Комплемент-активирующие состояния

Атипичный гемолитико-уремический синдром и беременность:

- У 21% (21/100) женщин с аГУС заболевание дебютировало во время беременности или после родов
- 81% (17/21) пациенток нуждались в гемодиализе в момент острого эпизода
- У 62% (13/21) пациенток с аГУС в течение первого месяца после манифестации ТМА развилась терминальная ХПН

История заболевания

Пациентка 32 лет, г. Владивосток

Наследственный анамнез не отягощен. В 2005 г. 1-ая беременность, протекавшая без особенностей.

Анамнез и манифестация заболевания:

Настоящая беременность вторая. На сроке 34-35 недель - повышение АД до 150/100 мм.рт.ст, диагностирована преэклампсия.

22.09.14 на сроке 35-36 недель преждевременные оперативные роды (девочка 2749 г, 49 см), кровопотеря 500 мл.

Дата	Нв, г/л	Тр, $\times 10^6$	Сг, мкмоль/л	ЛДГ, ЕД/л	АсТ, ЕД/л	АлТ, ЕД/л	Билирубин мг/дл
18.09	126	230	61,8	нет	8,2	8,7	3,1
25.09	108	313	76,6	нет	12,8	10,4	6,7

30.09.14 была запланирована выписка пациентки

30.09.14 в 09.00 внезапное ухудшение состояния:

- резкая слабость, боли в эпигастрии, потеря сознания.

Переведена в ОРИТ. Диагноз: **HELLP-синдром?**

Дата	Нв, г/л	Тр, $\times 10^6$	Сг, мкмоль/л	ЛДГ, ЕД/л	АсТ, ЕД/л	АлТ, ЕД/л	Билирубин мг/дл
30.09	122	39	238	8464	1645	1453	91,6



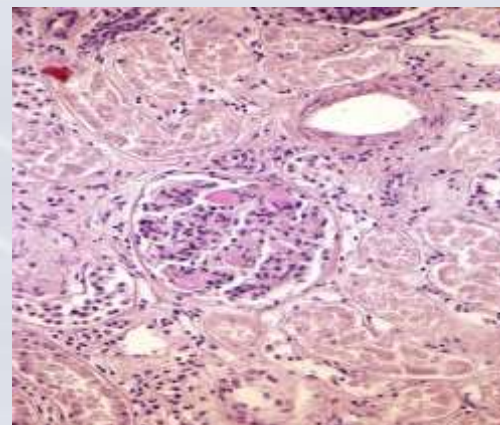
При поступлении



Через 2 часа

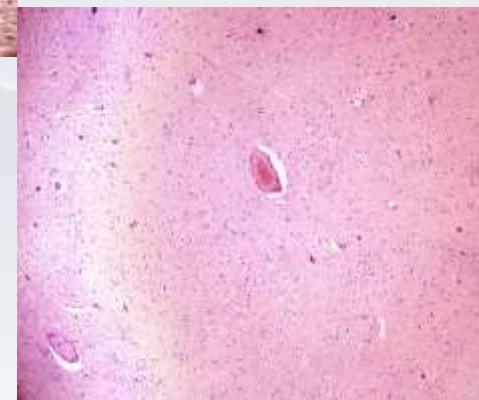
Проводимая терапия неэффективна
Через 9 часов: смерть пациентки

По результатам аутопсии:
Тромбы в капиллярах клубочков



Тромбы в сосудах
МЦР и отек
головного мозга

Препараты О.Г. Полушина



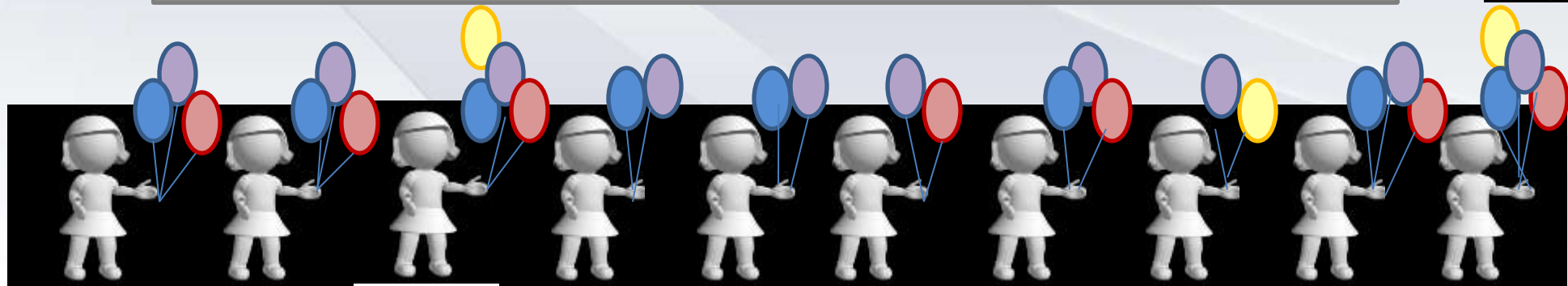
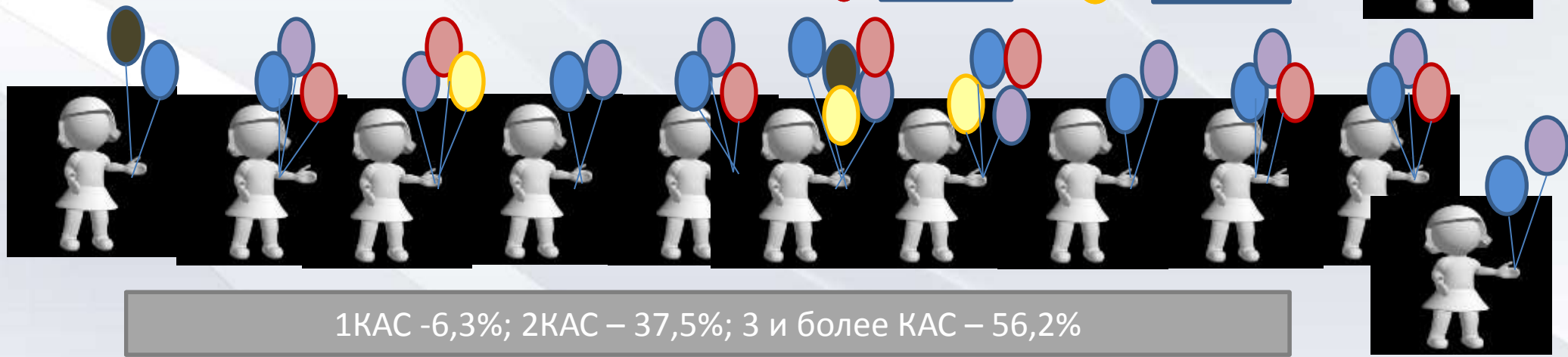
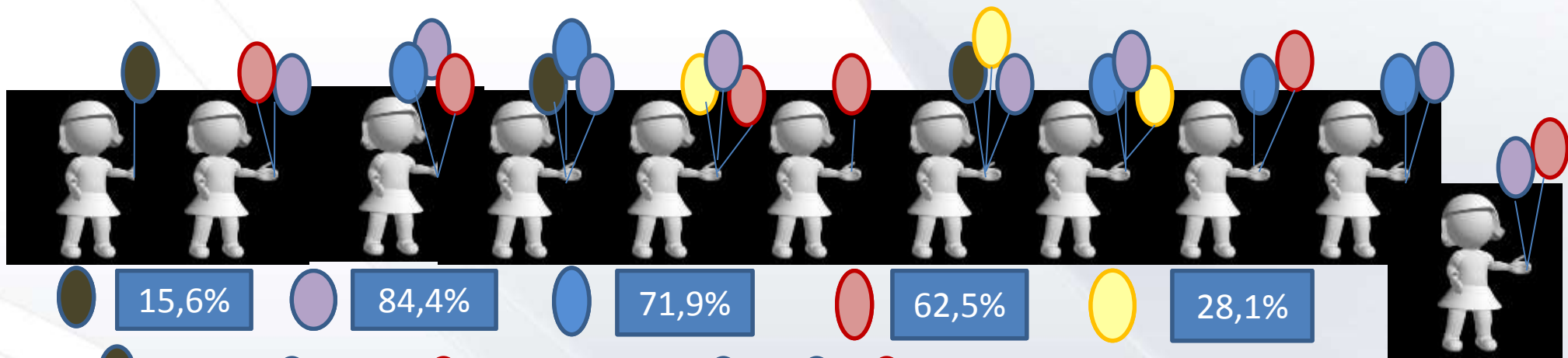
Этиологическая классификация



Дополнительные комплемент-активирующие состояния (КАС) при акушерском аГУС



Комплемент-активирующие состояния в развитии аГУС при беременности (n=32)



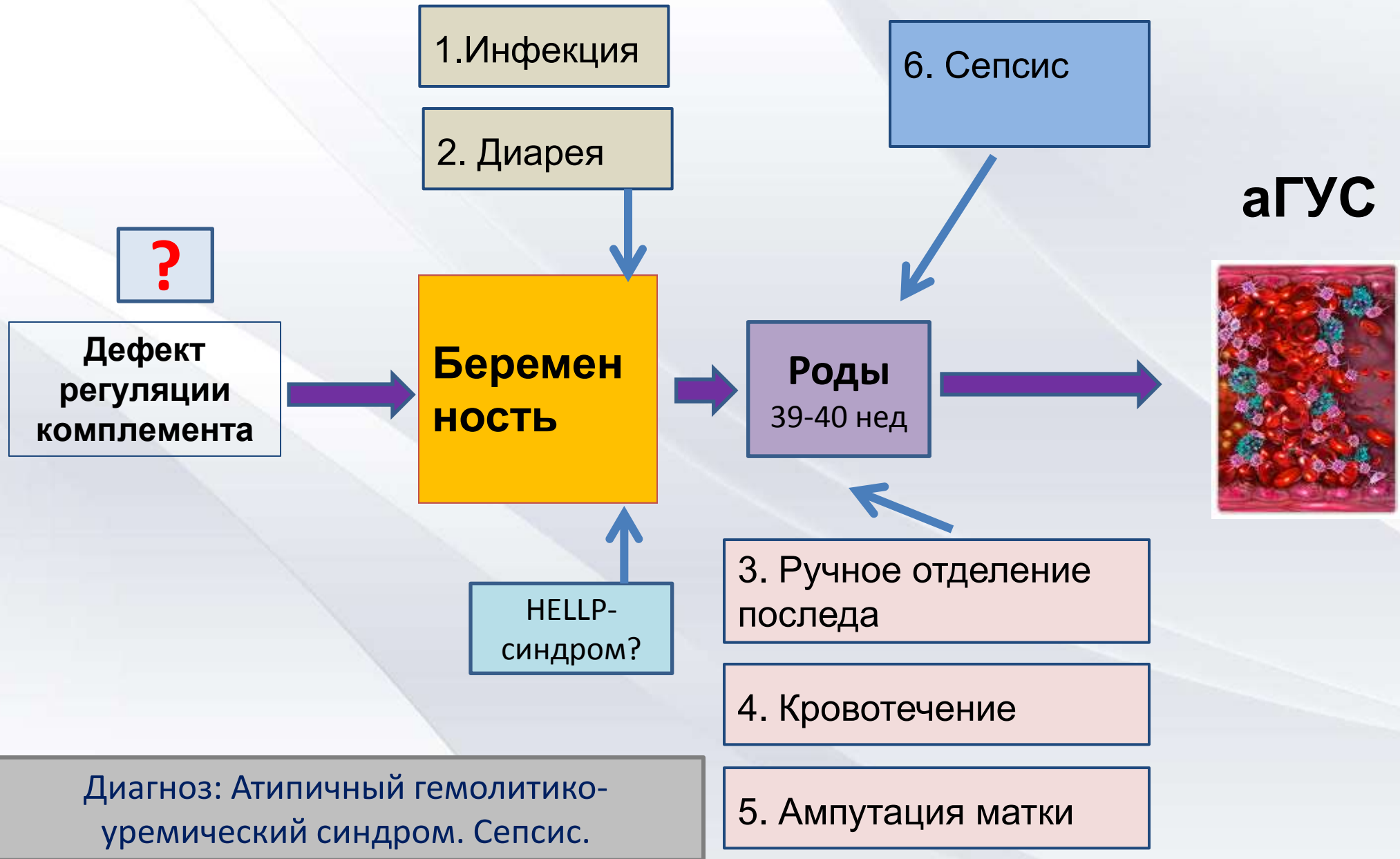
Диарея
 операции
 ПЭ/HELLP
 кровотечение
 инфекция

Беременность – фактор риска развития аГУС



Мутации в генах регуляторных белков системы комплемента predispose to the development of preeclampsia. Из 40 пациенток с преэклампсией, которым было выполнено генетическое исследование, у 7(18%) обнаружены гетерозиготные мутации генов комплемента, причем в 5 случаях – мутации гена MCP

Пациентка К., 23 года, 2-я беременность.



Факторы, способствующие развитию аГУС



100%

33%

100%

Генетический профиль и дополнительные комплемент-активирующие состояния у пациенток с акушерским аГУС (n=5)

	Комплемент-активирующие состояния	патогномоничные для аГУС мутации	Полиморфизмы генов системы комплемента <i>высокого риска</i>	<i>значение не определено</i>
1	ПЭ, КС	CFHс.1548T>A гет		CFH с.2016A>G гомо, CFH с.2808G>T гомо, THBD с.1418C>T гет, CFHR5 с.1067G>A гет,
2	диарея			CFH с.2016A>G гомо, CFH с.2808G>T гомо, ADAMTS13 с.2699C>T гет
3	Диарея, ПТИ, HELLP-синдром, кровотечение, ручное отд. плаценты, ампутация матки, сепсис		C3 с.941C>T гет, C3 с.304C>G гет	CFH с.1419G>A гет
4	HELLP-синдром, ручное отд. плаценты		C3 с.941C>T гет, C3 с.304C>G гет	CFH с.2016A>G гомо, ADAMTS13 с.1342C>G гет
5	ПЭ, КС, кровотечение, ампутация матки	CFI с.719C>G гет		CFH с.2016A>G гомо, CFH с.2808G>T гомо, CFH с.1419G>A гет, CFH с.184G>A гет, ADAMTS13 с.1342C>G гет, THBD с.1418C>T гет,

Роль активации/дисрегуляции комплемента при акушерском аГУС, HELLP -синдроме и преэклампсии/эклампсии (ПЭ/Э)

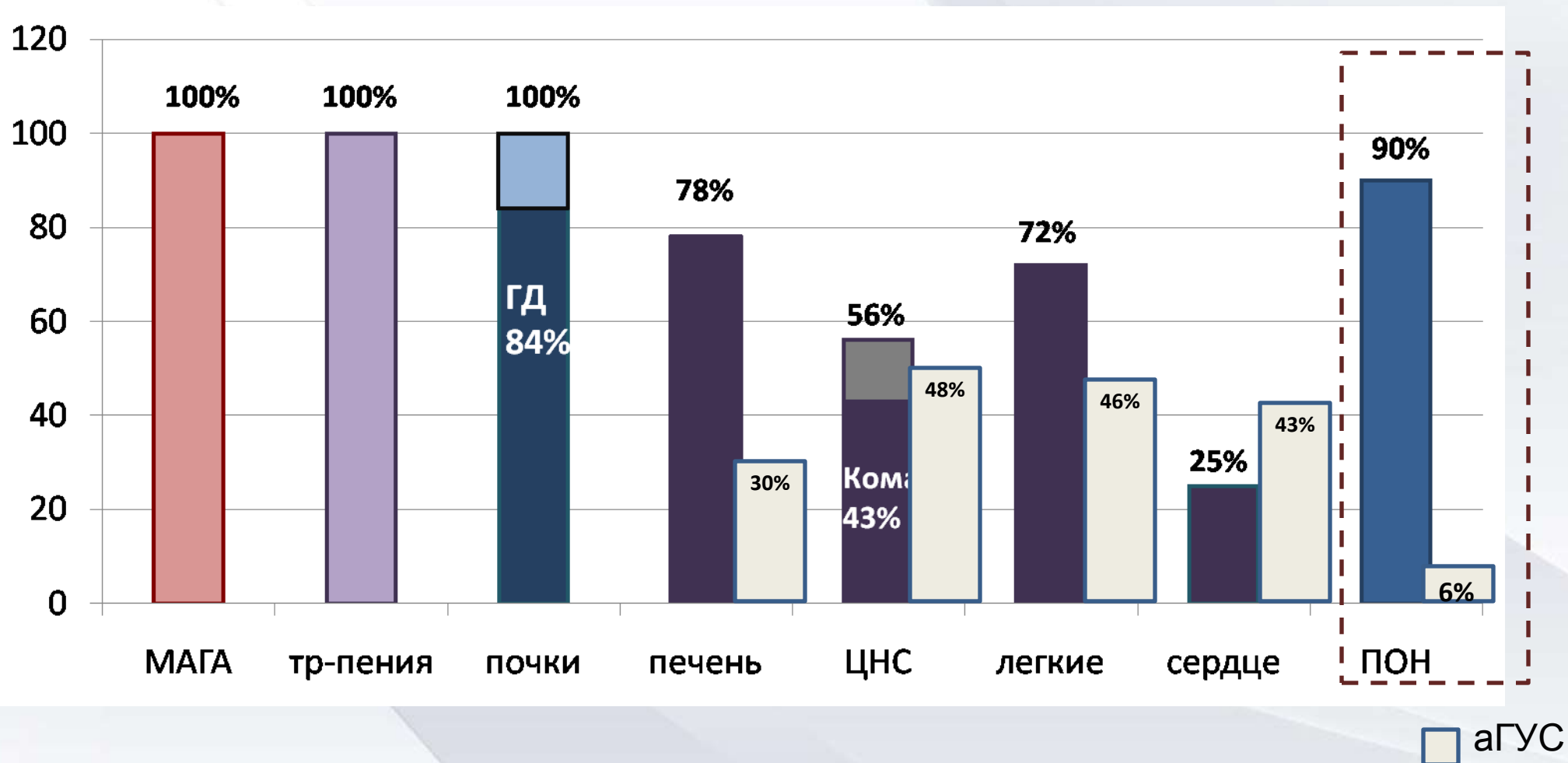
ПЭ/Э

Н
Е
L
L
P

аГУС

активация/дисрегуляция комплемента

Характеристика больных акушерским аГУС (n=32)



Материнская смертность – 25%
Перинатальная смертность – 34%

Диагностический алгоритм при ТМА

1 этап: Диагностика ТМА у беременной или родильницы

- ↓ Нв (<100 г/л);
- ↓ тромбоцитов (> чем на 25% от исходного уровня);
- органное поражение

↓

• Шизоцитоз > 1%; ↓ гаптоглобина; ↑ ЛДГ; Реакция Кумбса отрицательна

Предложение нефролога:

Комплекс лабораторных исследований для диагностики ТМА должен выполняться сразу при поступлении в роддом всем женщинам с предварительным диагнозом ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Лечебно-диагностический алгоритм при ТМА

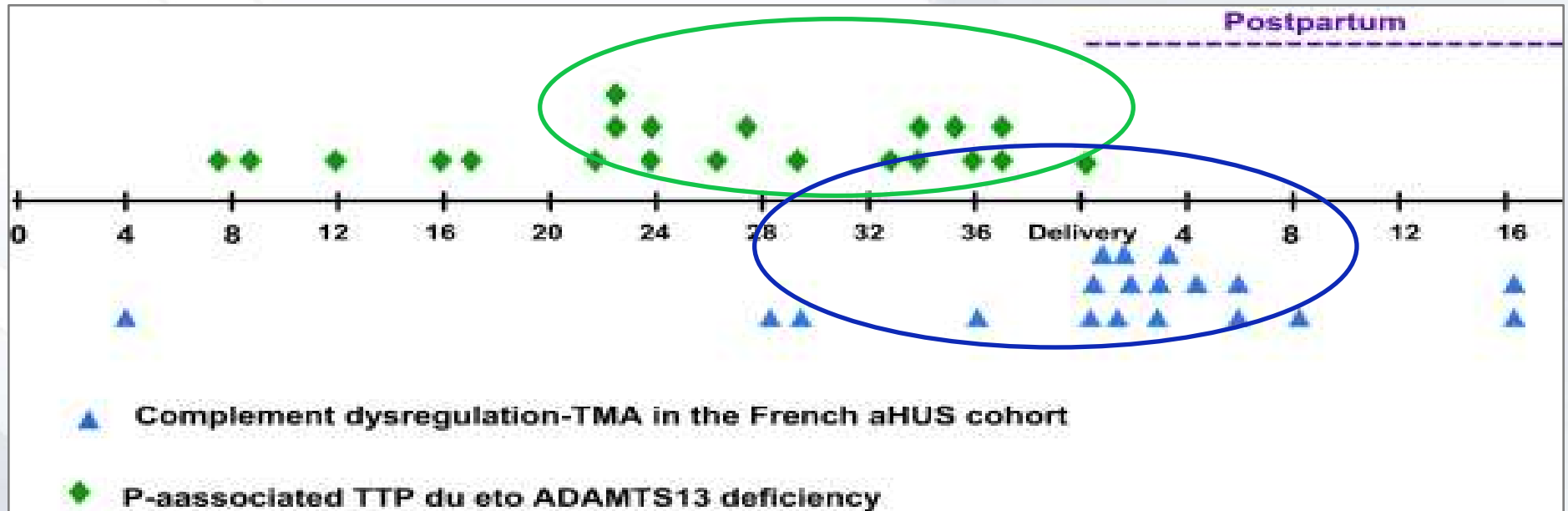
2 этап: дифференциальная диагностика ТМА



Диагноз аГУС – диагноз исключения:

Это клинический диагноз, подтвержденный лабораторными данными, исключающими другие ТМА

Сроки развития аГУС и ТТП при беременности



ТТП

- Более чем у 80% пациенток во 2-3 триместрах
- Причина : максимально высокие в этих сроках гестации показатели фактора фон Виллебранда (200-500%) и минимальные значения активности ADAMTS13 (50%)

аГУС

- в 79% случаев развивается после родов: от нескольких суток до 4х мес.
- Причина : системная активация АПК после родов вследствие воспаления, инфекции, попадания в материнский кровоток клеток плода, кровотечения
- Элиминация локальных плацентарных регуляторов активации комплемента

Дифференцированный подход к основным формам системной ТМА

- ❑ *аГУС и ТТП – жизнеугрожающие заболевания нередко фульминантного течения, требующие немедленного вмешательства*
- ❑ *Таргетная патофизиологически обоснованная терапия аГУС и ТТП сегодня доступна и должна начинаться как можно раньше*

Тяжелый дефицит активности
ADAMTS13 (< 10%)

Подавление
В-клеток
(Ритуксимаб)

Активность ADAMTS13 > 10%

Блокаторы
комплемента
(Экулизумаб)

Диагноз ТТП практически исключают:

- Уровень креатинина сыворотки более 150-200мкмоль/л (1.7-2.3мг/дл)
- Число тромбоцитов более 30000 в 1мкл

HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet Count):

- Форма тяжёлой преэклампсии, проявляющаяся поражением печени, почек, АГ, развитием микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении
- Частота: осложняет 5-8% всех случаев преэклампсии
- Одна из ведущих причин акушерского ОПП: в 3-15% случаев HELLP развивается ОПП; до 40% всех случаев акушерского ОПП и до 60% случаев тяжелого ОПП приходится на долю HELLP-синдрома
- В 70% случаев развивается в дородовом периоде, реже – через 24-48 час. после родов
- Кроме ОПП, может осложняться полиорганной недостаточностью и ДВС-синдромом (у 25% больных)
- Характеризуется неблагоприятным прогнозом для плода
- В большинстве случаев функция почек восстанавливается полностью. Прогрессирование с исходом в ХБП отмечено у 10% б-х

Что общего между HELLP-синдромом и аГУС

- HELLP-синдром принадлежит к группе ТМА. В неосложненных случаях его можно рассматривать как специфическую «печеночную» ТМА, ассоциированную с беременностью
- Морфологические изменения в печени при HELLP-синдроме полностью соответствуют гистологической картине ТМА; в почках при этом признаки гломерулярного эндотелиоза, свойственного преэклампсии и рассматриваемого как особая форма ТМА
- Сроки развития:

HELLP-синдром

в 70% случаев развивается в дородовом периоде, но в 30% возможно развитие через 24-48час. после родов

аГУС

в 79% случаев развивается после родов (в сроки от нескольких суток до 4х мес), но может манифестировать и во II-III триместре

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика HELLP-синдрома и акушерского аГУС

	HELLP-синдром	Акушерский аГУС
Микроангиопатический гемолиз	+++	+++
Тромбоцитопения	+++	+++
ТМА печени	+++	++
ОПП	3-15%, умеренное	100%, тяжелое
Гломерулярный эндотелиоз	++	+++
ПОН	++	+++
Частота АГ	80%	80-100%
Темп регрессирования	В течение 48 час. после родов	Прогрессирует

Сравнение сроков развития аГУС и HELLP при беременности



- 17 пациенткам с аГУС был первоначально установлен диагноз HELLP-синдрома
- Признаки поражения печени имелись у 20 пациенток с аГУС

Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л. 2016

Sagava N., Kariya M., Kanzaki H et al. Obst. Gynecol., 1985

История заболевания

Пациентка 25 лет, г. Владивосток

Наследственный анамнез не отягощен. В 2005 (14 лет) г. 1-ая беременность, протекавшая без особенностей.

Анамнез и манифестация заболевания:

Настоящая беременность вторая, протекала без изменений

Тр 233 тыс в мкл, НВ 113-110 г/л., б/х, гемостазиограмма без особенностей,

ОАМ в норме, АД 120/80 мм рт ст.

11.06.2016 23.40 - на сроке 35-36 недель преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Дородовое кровотечение. ХФПН. Острая внутриутробная гипоксия плода.

12.06. 16г 00.02- родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке живым плодом мужского пола с оценкой по Апгар 1 б, массой 2490 г, 48 см. Технически операция б/о, кровопотеря 900,0 мл, общая кровопотеря 1300 мл, произведено дренирование брюшной полости.

После родоразрешения в течение 12 час:

- ✓ОПП (олигурия – анурия, гипергидратация)
- ✓Поражение ЦНС (сопор-кома).
- ✓Дыхательная недостаточность: в 15.30 перевод на ИВЛ.
- ✓Поражение печени

Гемоглобин 95-74-61 г/л

Тромбоциты 140-68-48 тыс.в мкл

АЛТ 16,3-29,4-144,9 ЕД/л

АСТ 66,1-158,3-305,5 ЕД/л

Креатинин 101,9-190,5-232,0 мкмоль/л

шизоциты>1%

ЛДГ 1995 ЕД/л

гаптоглобин <8 мг/дл (35-250)

р-ция Кумбса отр.

Переведена в ОРИТ ПККБ № 1.

Диагноз: аГУС

Дополнительно:

С3 58,2 мг/дл (90-180);

С4 13,2 мг/дл (10-40)

ЕНА-профиль отр;

АТ к кардиолипину -N



Лечение

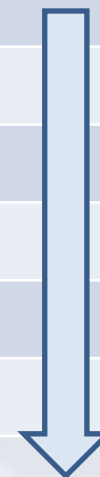
- ГД
- Преднизолон
- Инфузионная терапия

ПО 50мл/кг

Экулизумаб



	12.06	13.06	15.06	16.06	17.06	19.06	20.06
Гемоглобин, г/л	58	80	92	114			
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	29	48	40	61		170	304
Креатинин, мкмоль/л	250	306	227	176			
АСТ, ЕД/л	305	127	55	34			
АЛТ, ЕД/л	145	66	31	25			
ЛДГ, ЕД/л	1995		1803	1255			



- Восстановилось сознание
- Прекращена ИВЛ
- Диурез 19.06 -900 мл/д, 20.06 – за 8 час -700 мл

Роль активации/дисрегуляции комплемента при акушерском аГУС, HELLP -синдроме и преэклампсии/эклампсии (ПЭ/Э)

ПЭ/Э

Н
Е
L
L
P

аГУС

- Акушерский аГУС может манифестировать HELLP-синдромом
- Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС, если после родоразрешения ТМА персистирует, вследствие чего их состояние не улучшается или ухудшается !!!
- У пациенток с генетической предрасположенностью к развитию ТМА (мутации генов факторов АПК?) возможна быстрая генерализация микроангиопатического процесса с фульминантным развитием тяжелой системной патологии (СПОН)
- В подобных случаях безотлагательное назначение экулизумаба может спасти жизнь пациентке

Долгосрочный прогноз после перенесенной преэклампсии, ТТП и аГУС

заболевание	долгосрочный прогноз
преэклампсия	<ul style="list-style-type: none">• Повышение риска развития ПЭ при следующих беременностях• Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (эквивалентно рискам при ожирении и курении (АГ, ОИМ, хроническая сердечная недостаточность))
ТТП	<ul style="list-style-type: none">• Риск рецидива острого эпизода• Повышение риска развития незначительных когнитивных нарушений, депрессии, АГ, протеинурии, СКВ
аГУС	<ul style="list-style-type: none">• При отсутствии эффективного лечения большинство пациенток прогрессирует в терминальную почечную недостаточность (риск возрастает при наличии некоторых мутаций системы комплемента, в первую очередь CFH)

Алгоритм действий при подозрении на ТМА



Подходы к терапии при верификации ТМА в акушерской практике

- Инициальная терапия: СЗП в режиме ПО или инфузий (патогенетическая при ТТП, при аГУС «подготовительная», при HELLP с-ме дополнительная)
 - Коррекция анемии
 - Устранение гипергидратации
 - Антикоагулянты (при отсутствии кровоточивости и умеренной тромбоцитопении)
 - Заместительная почечная терапия
 - В случае верификации диагноза аГУС – экулизумаб
 - **При ТМА тромбоконтрат противопоказан!!!**

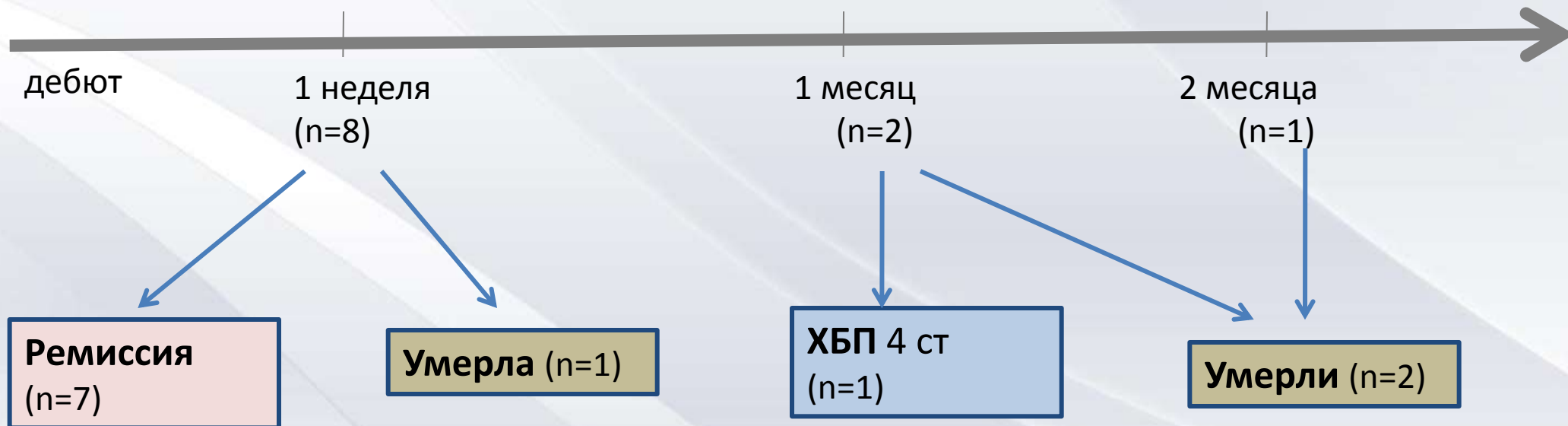
Цель терапии СЗП: роль ПО

- при ТТП: устранение дефицита ADAMTS 13
- При аГУС: устранение дефицита регуляторов системы комплемента (факторы H, I, C3)
- Элиминация измененных (мутантных) эндогенных ингибиторов комплемента
- Удаление антител к фактору H
- Удаление продуктов активации внутрисосудистого свертывания крови

Гепарины в сочетании с СЗП усиливают ее антитромботический эффект, способствуют купированию тромбоцитопении потребления

Результаты лечения Экулизумабом акушерского аГУС в зависимости от сроков начала терапии (n=11)

Сроки начала терапии по отношению к дебюту аГУС



Заключение (1)

- ❖ Любая акушерская ТМА – важная причина ОПП/ синдрома полиорганной недостаточности при беременности и после родов, ассоциированная с высоким риском материнской и перинатальной смертности, неблагоприятным общим и почечным прогнозом
- ❖ Имитаторами тяжелой преэклампсии являются HELLP-синдром, аГУС, ТТП и КАФС, которые требуют незамедлительного разграничения из-за различия в подходах к терапии
- ❖ Не только и не столько сама беременность, сколько любые дополнительные комплемент-активирующие состояния - инфекция, диарея, а также акушерская патология (кровоотечение, ручное отделение последа, оперативное родоразрешение и др.), а тем более – их сочетание, могут стать триггерами развития аГУС у женщин с генетической предрасположенностью
- ❖ Акушерский аГУС характеризуется высокой частотой системного поражения и крайней быстротой генерализации ТМА
- ❖ Возможна манифестация акушерского аГУС развернутыми признаками HELLP-синдрома.

Заключение (2)

- ❖ СЗП – основа лечения большинства акушерских ТМА, в т.ч. аГУС, ТТП, КАФС и, возможно, HELLP-синдрома. Раннее начало плазмотерапии в режимах ПО или ИП способствует улучшению прогноза при акушерских ТМА
- ❖ Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС и начинать терапию **экулизумабом**, если в течение 48-72 час. после родоразрешения ТМА персистирует, вследствие чего их состояние не улучшается или ухудшается
- ❖ Пациентки с аГУС и полиорганной дисфункцией должны быть подготовлены к введению **экулизумаба** путем своевременно начатой адекватной органопротективной заместительной терапии и плазмотерапии

Междисциплинарный подход к проблеме акушерских ТМА – путь к улучшению прогноза для пациенток и их потомства



Спасибо за внимание!