

УРГЕНТНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ: ОТ ПРЕЭКЛАМПСИИ ДО АГУС. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТМА

**Нефролог, старший научный сотрудник
ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова
к.м.н. Кирсанова Т.В.**



15 марта 2018

11 октября, RT на русском

В США отмечен рекордно высокий уровень материнской смертности



Фото: Коммерсантъ



США (2015): 26 на 100 000 живорожденных

РФ(2013-14): 11 на 100 000

Москва(2015)-17 на 100 000

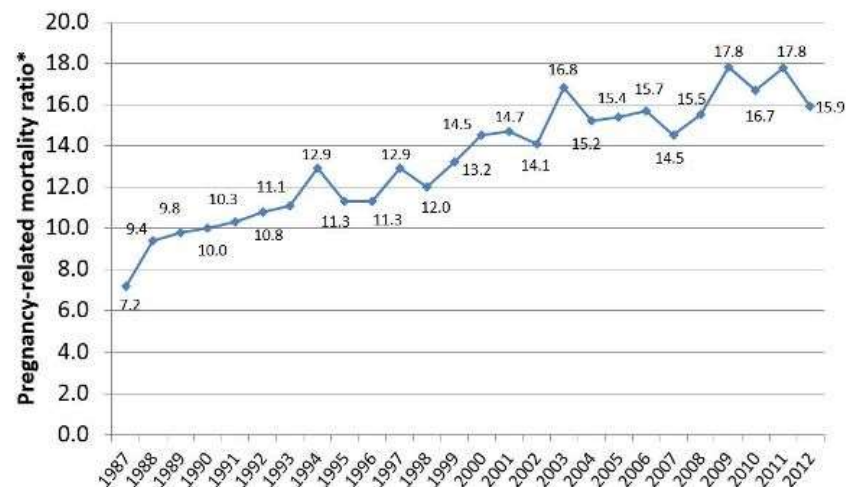
В США в 2016 году был отмечен рекордно высокий коэффициент материнской смертности: этот показатель превысил даже уровень материнской смертности в Ливии, Пакистане и Саудовской Аравии.

Согласно данным, опубликованным в медицинском журнале The Lancet, коэффициент материнской смертности в США достиг 26,4 на 100 тыс. родов, в то время как во Е Саудовской Аравии — 15,7, в Ливии — 22,8.

Всего в 2015 году в США было смертей, что более чем в три смертей во всей Западной Евр

статистике, в США ч 389. В России же, 655 до 340.

Trends in pregnancy-related mortality in the United States: 1987–2012



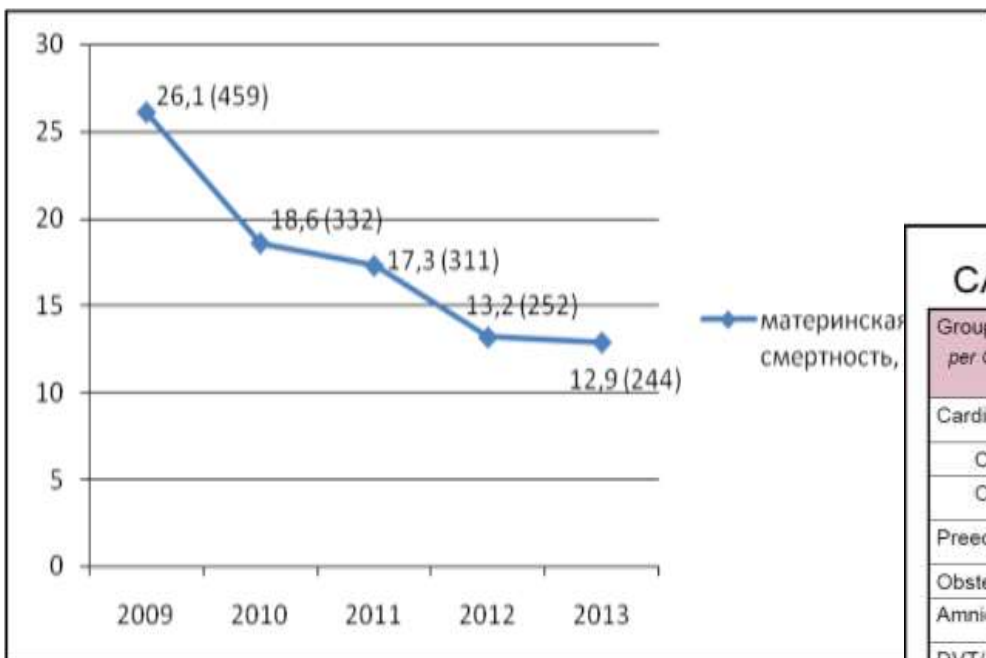
*Note: Number of pregnancy-related deaths per 100,000 live births per year.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ В СТРУКТУРЕ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

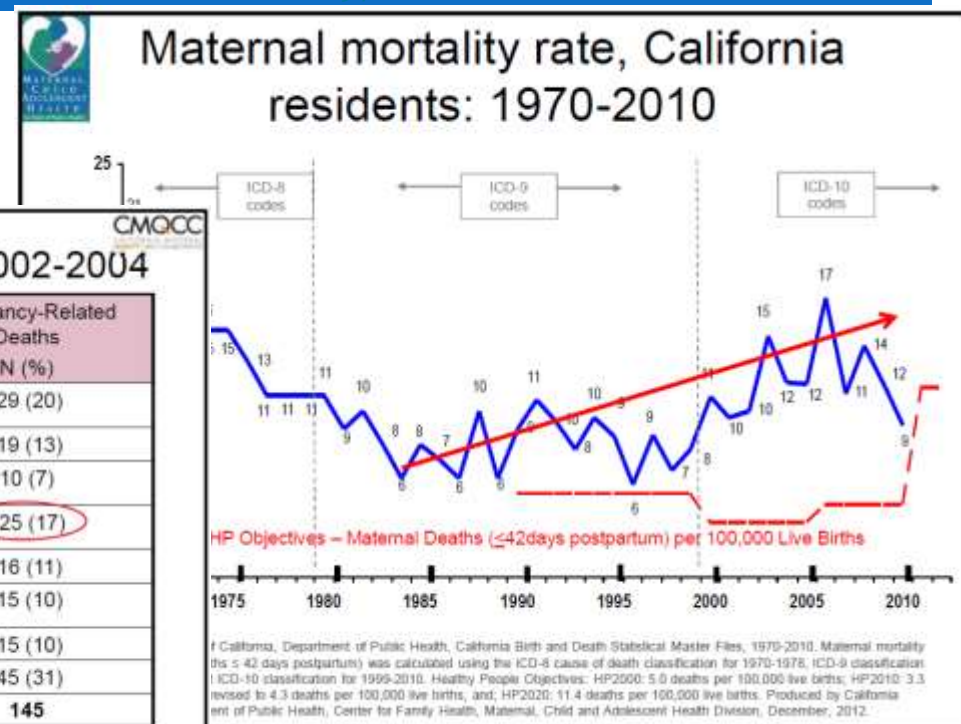
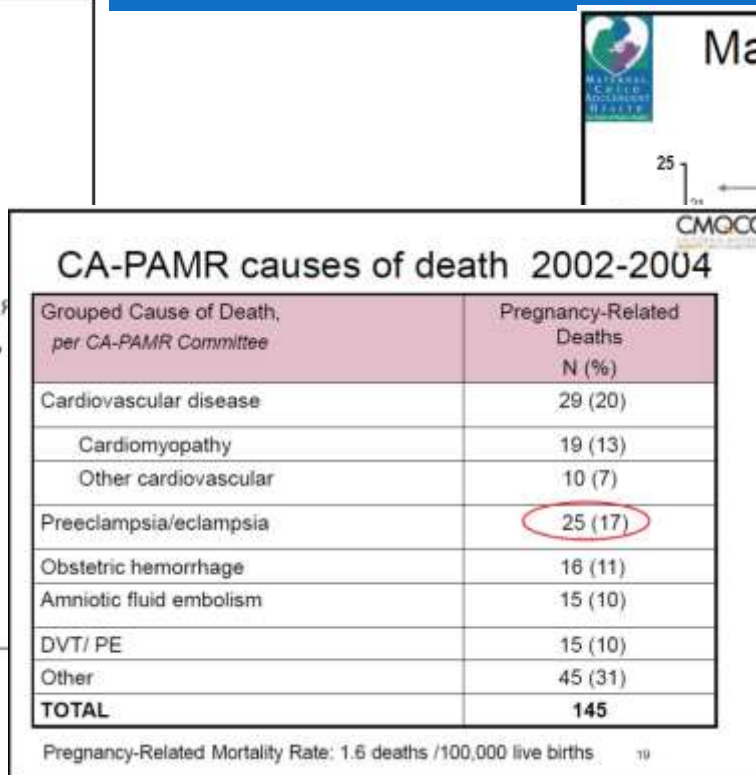
Российская Федерация
2009-2013

Штат Калифорния, США

1970-2010



Причина смерти 2009-2013	N(%)
ПЭ	70(8,4)
Всего	824



РФ (2015) - 207 случаев материнской смертности

34 случая смерти от преэклампсии (16%)

2009–2013 преэклампсия 8.4%

СМЕРТЬ ОТ ПРЕЭКЛАМПСИИ

- Каждые 2 минуты в мире умирает роженица или родильница
- Каждые 8 минут от ПЭ и ее осложнений умирает 1 женщина

	Diagnosis	Years				Total
		2012	2013	2014	2015	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Direct causes (n=415, 51.1%)	Obstetric hemorrhage	35 (18.2)	42 (18.8)	41 (19.2)	28 (15.3)	146 (18.0)
	Hypertensive disorders	33 (17.2)	38 (17.0)	29 (13.6)	26 (14.2)	126 (15.5)
	Obstetric embolism	37 (19.3)	19 (8.5)	26 (12.2)	11 (6.0)	93 (11.5)
	Pregnancy-related infection	5 (2.6)	9 (4.0)	14 (6.6)	4 (2.2)	32 (3.9)
	Other direct causes	3 (1.6)	4 (1.8)	3 (1.4)	8 (4.4)	18 (2.2)
Indirect causes (n=372, 45.8%) (Disease complicating pregnancy, childbirth and the puerperium)	Diseases of the circulatory system	42 (21.9)	54 (24.1)	44 (20.7)	40 (21.9)	180 (22.2)
	Mental disorders and acute stress reactions					
	Indirect maternal deaths due to system infections					
	Other specified diseases					
	Undiagnosed					
	Total					

«All deaths occurred during the postpartum period. 23% of deaths occurred in the first 48 hours postpartum, 23.8% occurred between 2-7 days, and 51.6% (n=65) between 8-42 days»

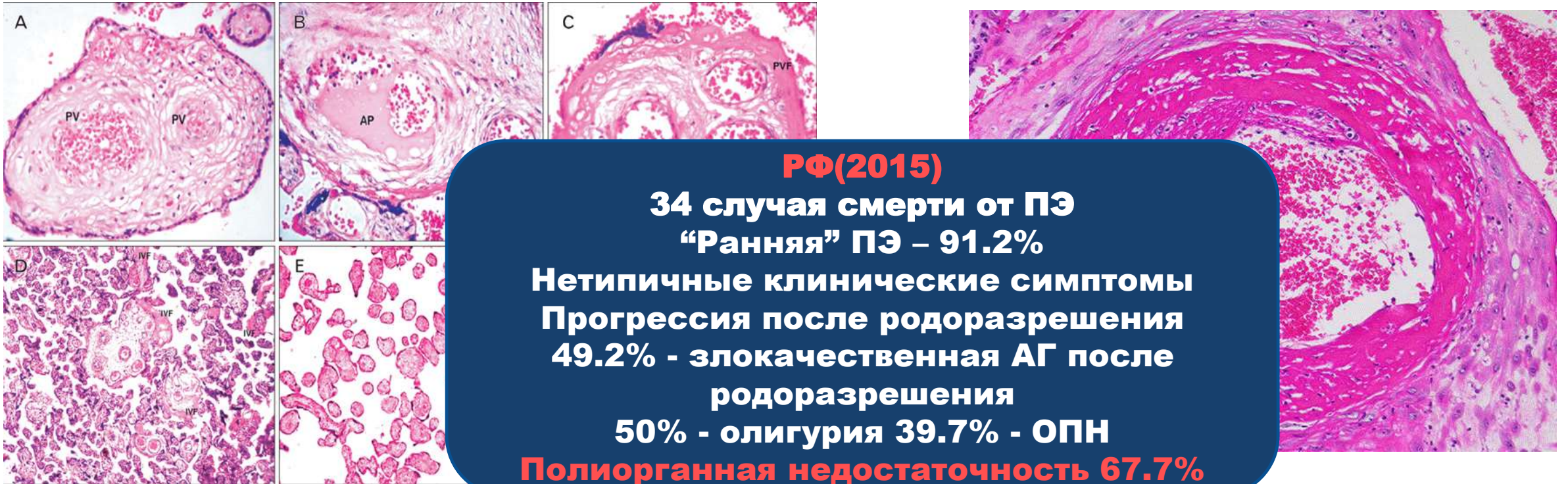


ПРИЧИНЫ РОСТА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ПРЕЭКЛАМПСИИ

- Уменьшение абсолютных противопоказаний к беременности
- Увеличение доли гипертензивных расстройств в популяции
- Новые подходы к терапии экстрагенитальных заболеваний, улучшен глобального прогноза практически при любом экстрагенитальном заболевании во время беременности
- Отсутствие патогенетической терапии преэклампсии
- **ИМИТАТОРЫ преэклампсии**



СМЕРТЬ ОТ ПРЕЭКЛАМПСИИ



РФ(2015)

34 случая смерти от ПЭ

“Ранняя” ПЭ – 91.2%

**Нетипичные клинические симптомы
Прогрессия после родоразрешения
49.2% - злокачественная АГ после
родоразрешения**

50% - олигурия 39.7% - ОПН

Полиорганная недостаточность 67.7%

- Histological sections of stem and terminal villi of preeclamptic placentas stained with hematoxylin and eosin. (A) perivasculitis of fetal vessels. (B) thrombosis and atheromatous plaque (AP) formation in fetal vessels. (C) perivillous fibrin deposition. (D) A placental section showing intervillous fibrin (IVF) deposition. (E) Avascular terminal villi of preeclampsia. (F) Placental villi showing the clusters or sprouts of syncytiotrophoblast, that is, syncytial knots

- Фибриноидный некроз сосудистой стенки децидуальных материнских сосудов

© 1996 Johns Hopkins School of Medicine.

Anat Cell Biol. 2013;46:285–90.

Methodical letter, audit of maternal mortality in the Russian Federation 2015

ПАЦИЕНТКА К., 1981Г.Р.

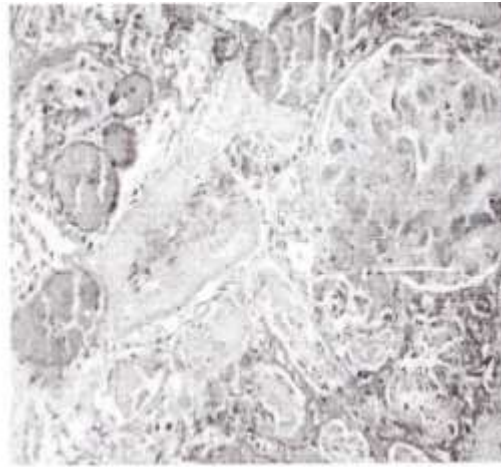
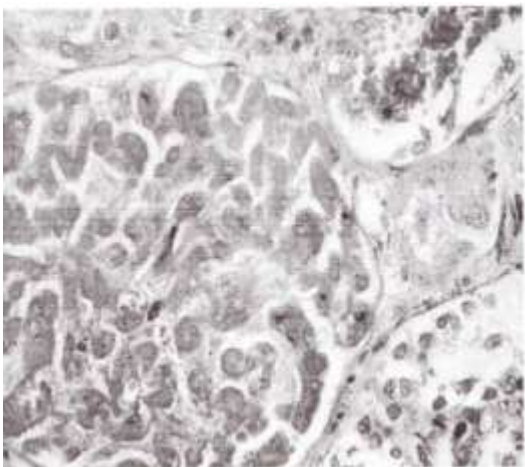
- 36 нед.
- Больная доставлена СП 02.02.2016 в 03:50 с жалобами на боли внизу живота, необильные кровянистые выделения из половых путей (данные жалобы возникли в 03:00). АД 130 и 90 мм рт ст.
- Диагностирована антенатальная гибель плода, экстренное КС.
- Интраоперационно АД 200 и 150 мм рт ст, кровопотеря 1200 мл.
- Из анамнеза: в течение последней недели эпизоды повышения АД до 140 и 100 мм рт ст, частые носовые кровотечения, головная боль, боль в подреберье и отеки нижних конечностей, ПУ не исследована.
- **Акушерский анамнез:**
- 2010г.-1ая беременность, роды в срок, без особенностей.
- 2012-м/а без особенностей.

Преэклампсия?

Состояние крайне степени тяжести, на ИВЛ, АРАСНЕII 22 бала
Сатурация-55-88%, оглушение 2, парез ЖКТ, анурия

показатели	До родоразрешения	1 сутки	3 сутки	5 сутки	8	10
креатинин	78	83-64	346	400	580	
Нв г/л	110	83	60	66	48	32
Тромбоциты *10(9)/л	222	130	56	70	42	
ЛДГ	-	11 360	7530	6600	12 180	-
АЛТ	-	N	173	149	560	600
АСТ	-		329	222	280	780

смерть



Микроскопически: генерализованная тромботическая микроангиопатия



Тромботическая микроангиопатия- клинико-морфологический синдром, проявляющийся микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) и тромбоцитопенией, которые развиваются вследствие окклюзии сосудов микроциркуляторного русла различных органов, в том числе почек, тромбами, содержащими агрегированные тромбоциты и фибрин

- **Вторая половина беременности**
- **Ранний послеродовый период**

Гемолитическая анемия

Особый вид тяжелой преэклампсии

тромбоцитопения

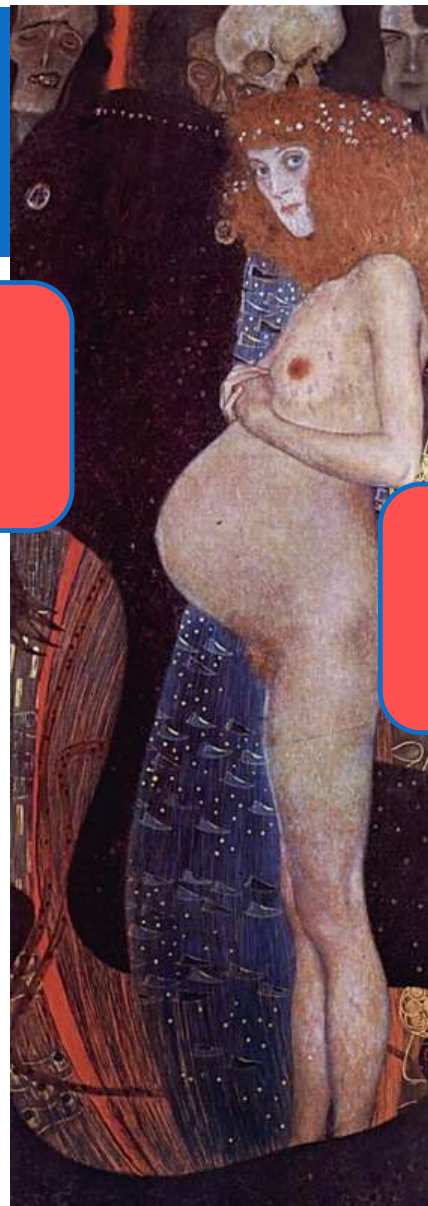
Hemolysis – микроангиопатический гемолиз.

Elevated Liver enzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина.

Low Platelets – Тромбоцитопения

- **ELLP** и **HEL** – парциальные формы

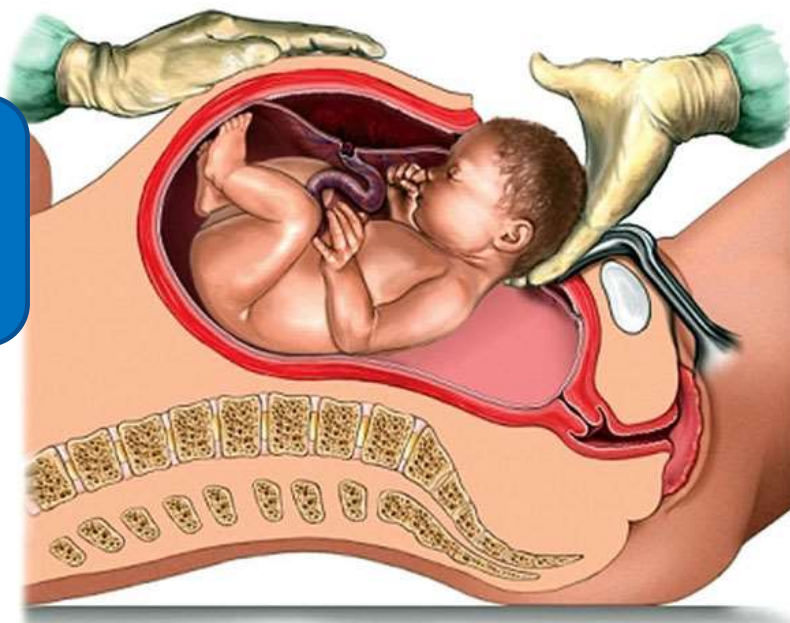
HELLP-синдром



родоразрешение

До 30%

регресс



прогрессирование

• **Анемии**

• **Тромбоцитопении**

• **Цитолиза**

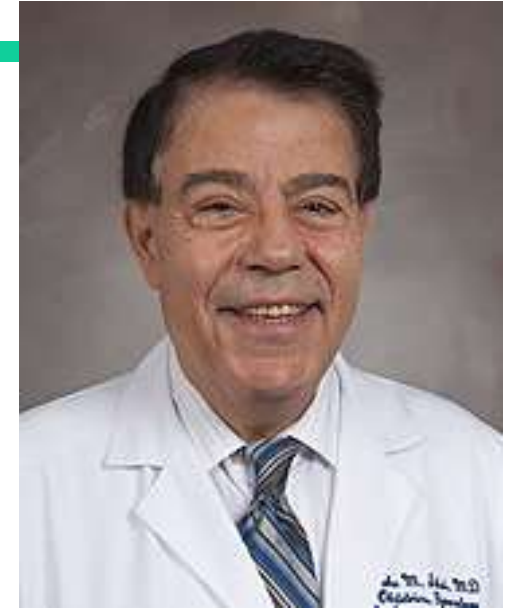
• **Почечной
недостаточности**

**Полиорганная
недостаточность**

Материнская смертность

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.**



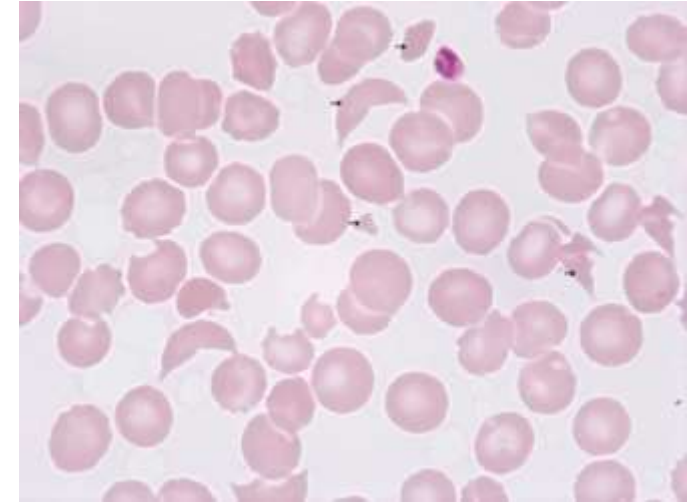
Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169: 1000-1006.

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.

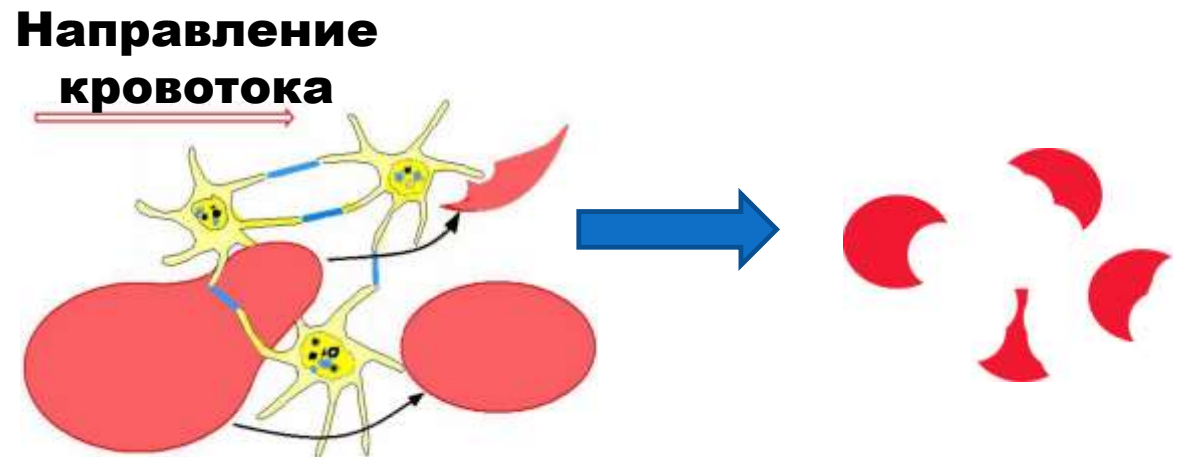
Тромбоцитопения

- Количество тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$
- Или снижение количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен).



Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)

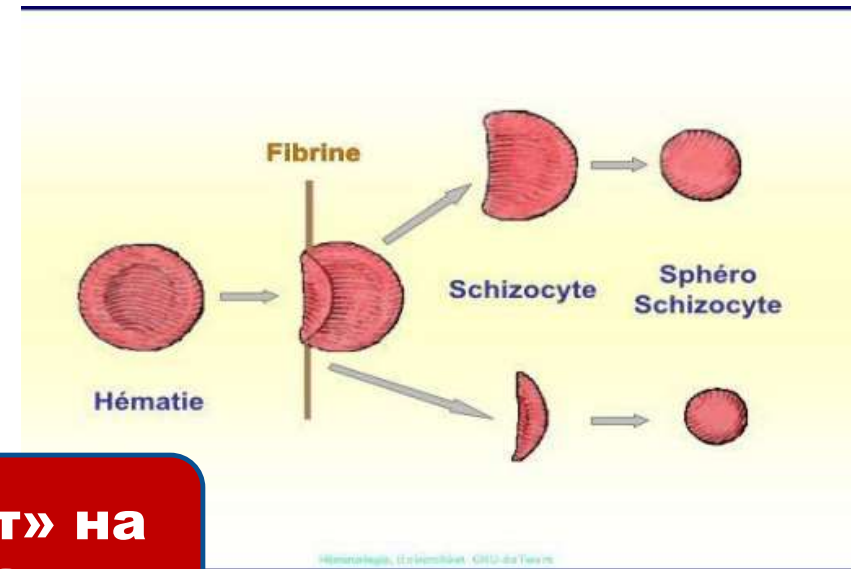
- шизоцитоз и/или
- повышение уровня ЛДГ и/или снижение гаптоглобина



- **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-Corróns 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

Шизоциты в мазке периферической крови

есть

нет

Шизоцитоз-доминантный признак мазка крови
(±полихромазия, нормальные эритроциты,
тромбоцитопения)

Сохраняется подозрение на ТМА или есть
другие критерии ТМА (ЛДГ, анемия,
тромбоцитопения)

да

нет

ТМА

Изучить мазок на
другие заболевания

да

нет

Повторное
исследование через
день

Не надо повторного
исследования

Беременность

- Фактор Виллебранда 200-500%
- Активность ADAMTS 13- снижена в 2 раза
 - Активация комплемента

- Преэклампсия и HELLP-синдром- триггеры для активации комплемента



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЮБОЙ ТМА

Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения



Основные формы ТМА в акушерской практике

- «Неакушерские»

ТТП

аГУС

КАФС

- Ассоциированные с беременностью

Преэклампсия

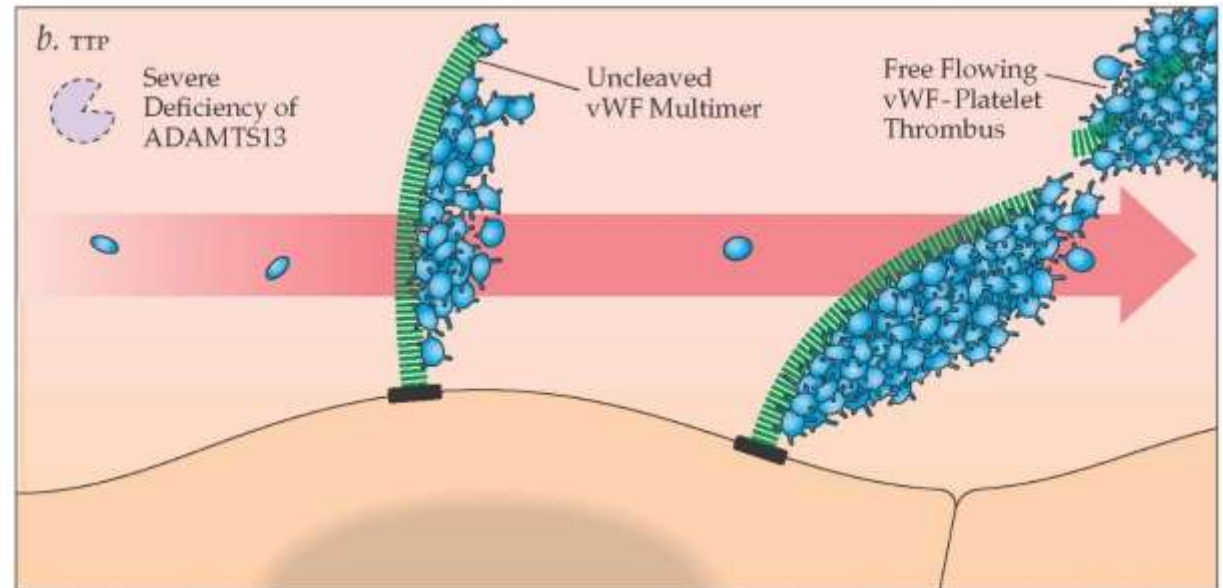
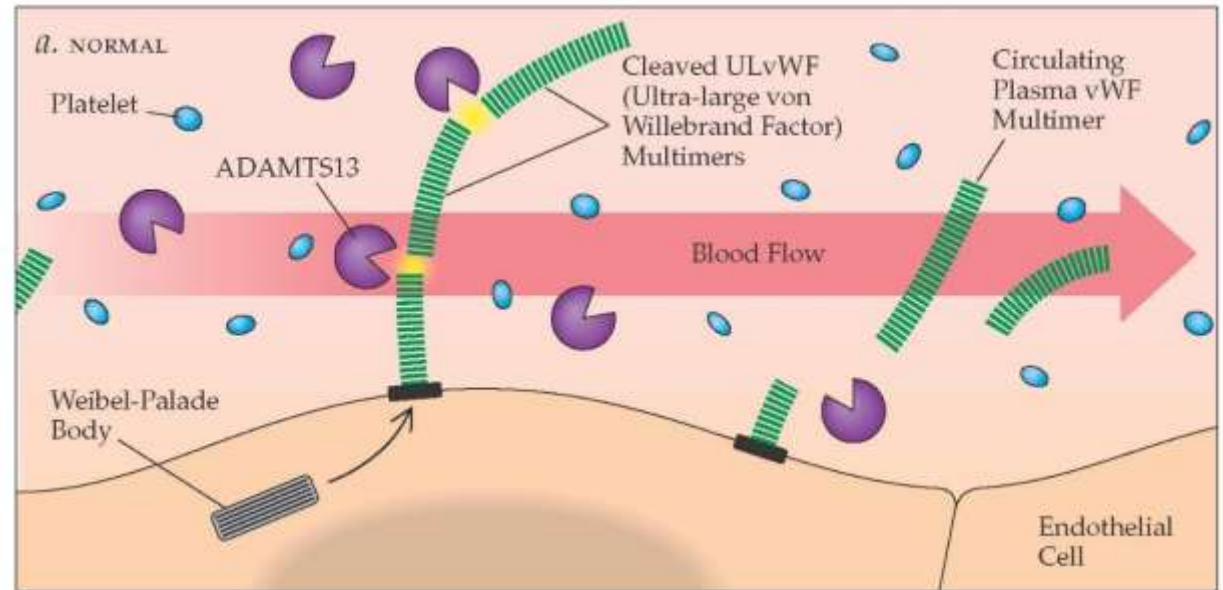
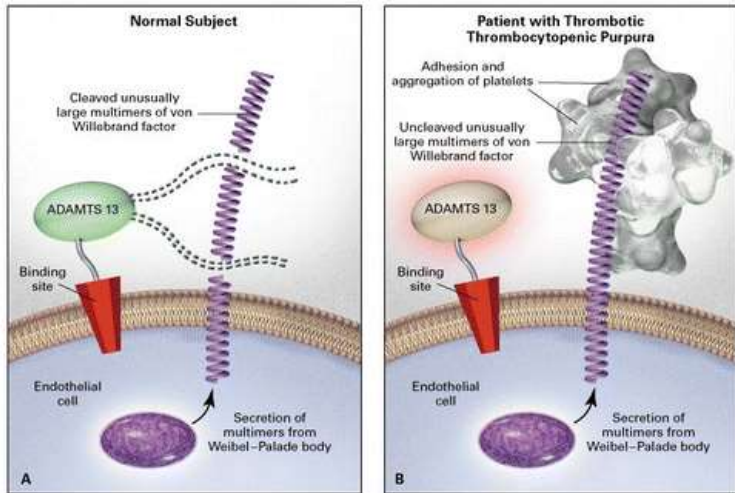
HELLP

родоразрешение

Родоразрешение не предотвращает прогрессирования

Родоразрешение обуславливает регресс симптомов

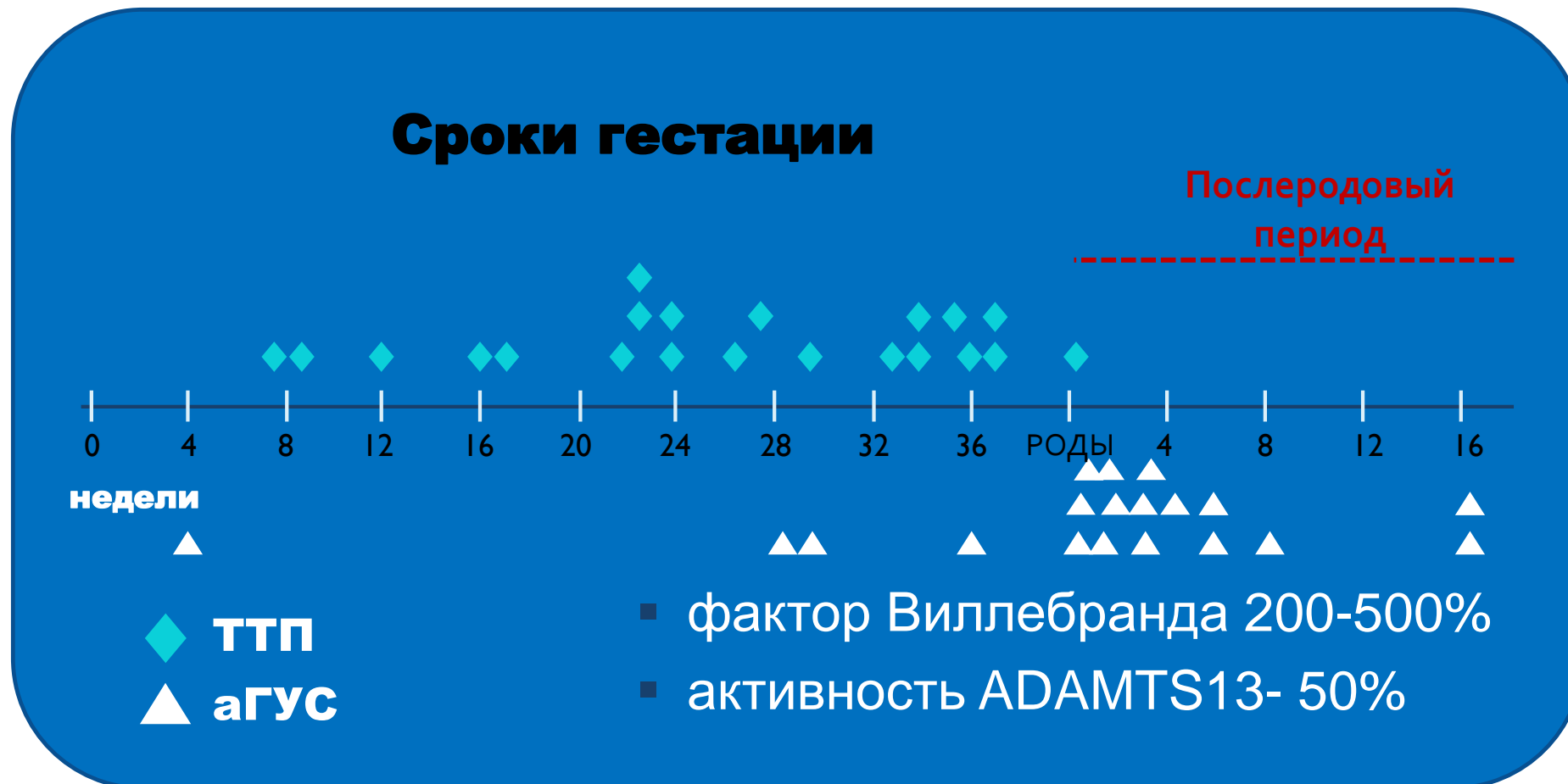
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ ПРИ ДЕФИЦИТЕ АДАМТС 13 < 10%



ГУС
(атипичный
СТЕС,
вторичный

**Анемия
(МАГА) с
фрагментацией
эритроцитов**

ТТП, АССОЦИИРОВАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ



КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТМА СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМОЙ

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



Прекращение плазмообмена: нормализация гематологических показателей

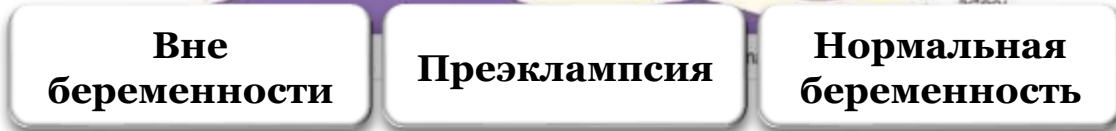
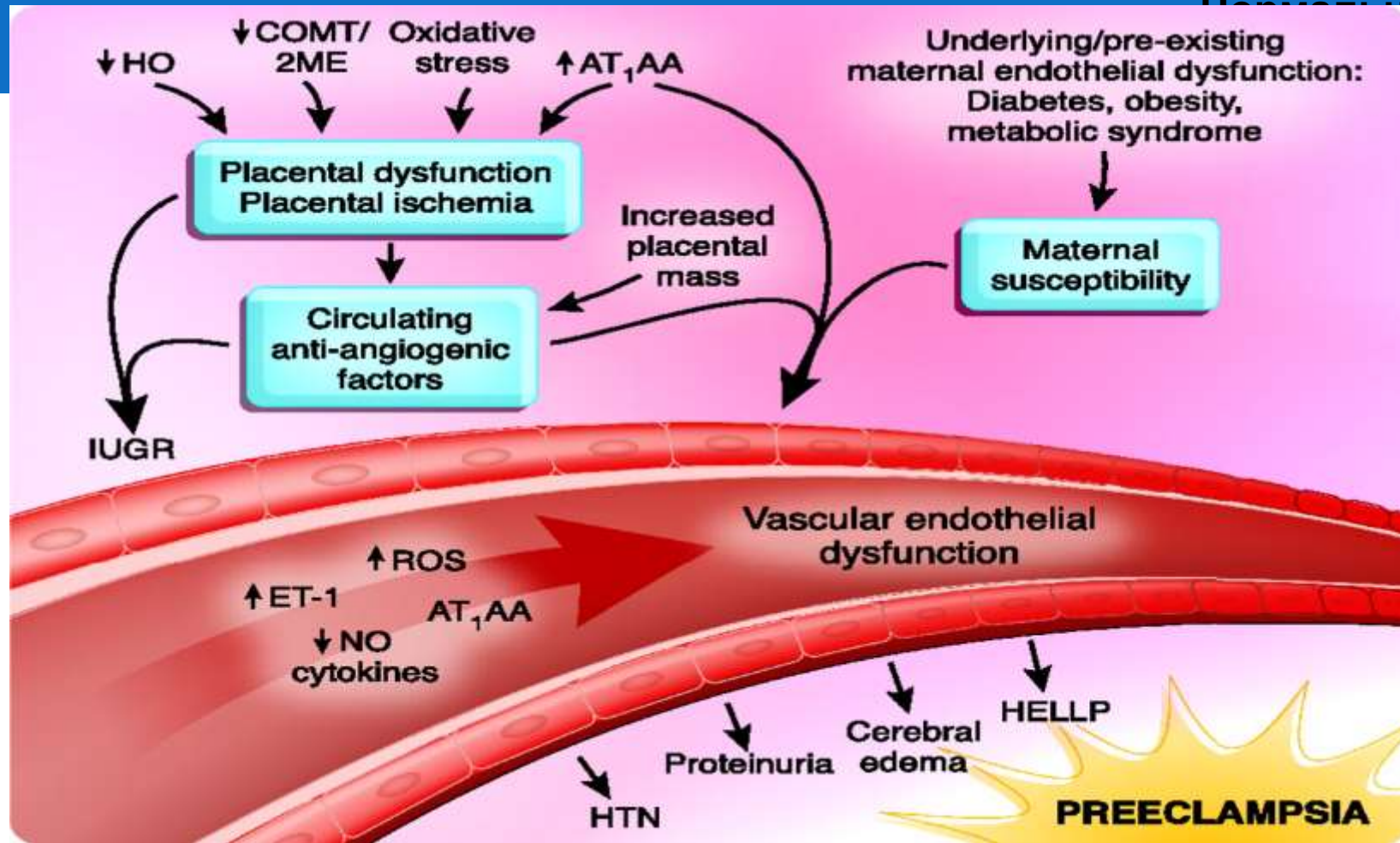
(нормальный уровень ЛДГ, тромбоциты более 150 тыс в течение 3 последующих дней)

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



Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. Aguiar CL, Erkan D. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Dec; 5(6):305-14.

ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЭКЛАМПСИИ



Нормальная беременность:
 инвазия децидуального сегмента,
 его клетками трофобласта
 вение гладкомышечных
 спиральных артерий
 вение сосудистой
 способности
 ПСИЯ
 инвазия трофобласта в
 спиральных артерий (только
 вальном участке,
 вальный участок сохраняет
 ГМК, чувствительные к прессорам)

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

преэклампсия

Атипичный
ГУС

HELLP

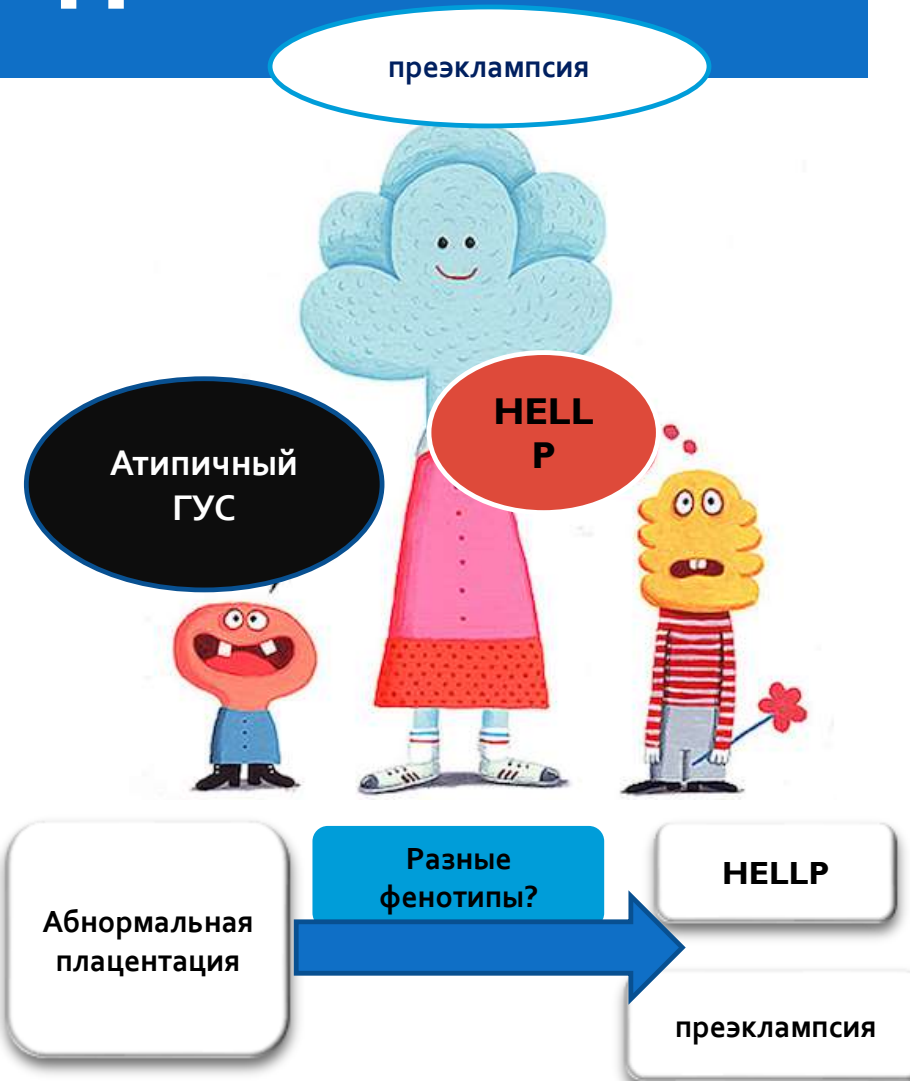
Неполная инвазия
трофобласта в клетки
спиральных артерий

Абнормальная
плацентация

Разные
фенотипы?

HELLP

преэклампсия

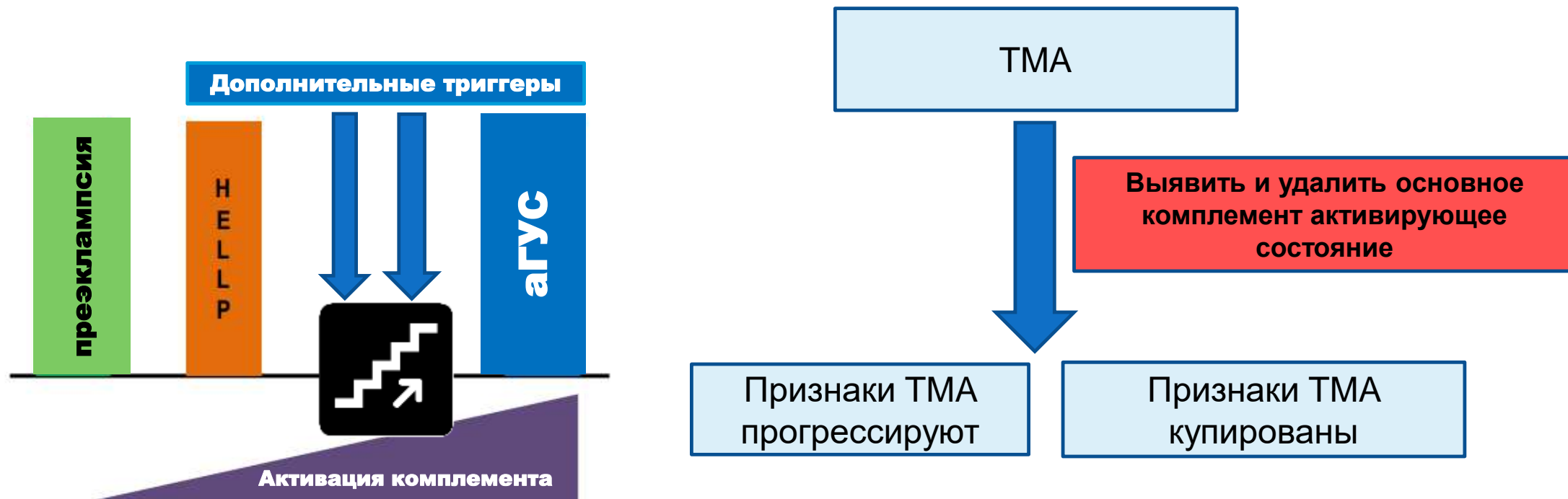


Классификация HELLP-синдрома

Класс HELLP	Классификация Mississippi	Классификация Tennessee
I	Тромбоциты < 50 000 ⁹ /л АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л	Тромбоциты < 100 000 ⁹ /л АСТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л
II	Тромбоциты 50 000-100 000 ⁹ /л АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л	
III	Тромбоциты 100 000-150 000⁹/л АСТ, АЛТ > 40 ЕД/л ЛДГ > 600 ЕД/л	

Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A BMC Pregnancy Childbirth. 2009; 9: 8

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
преэклампсия
439.08 ± 112.29



sFlt-1/ PIGF
Умеренная
преэклампсия
306.62 ± 164.5



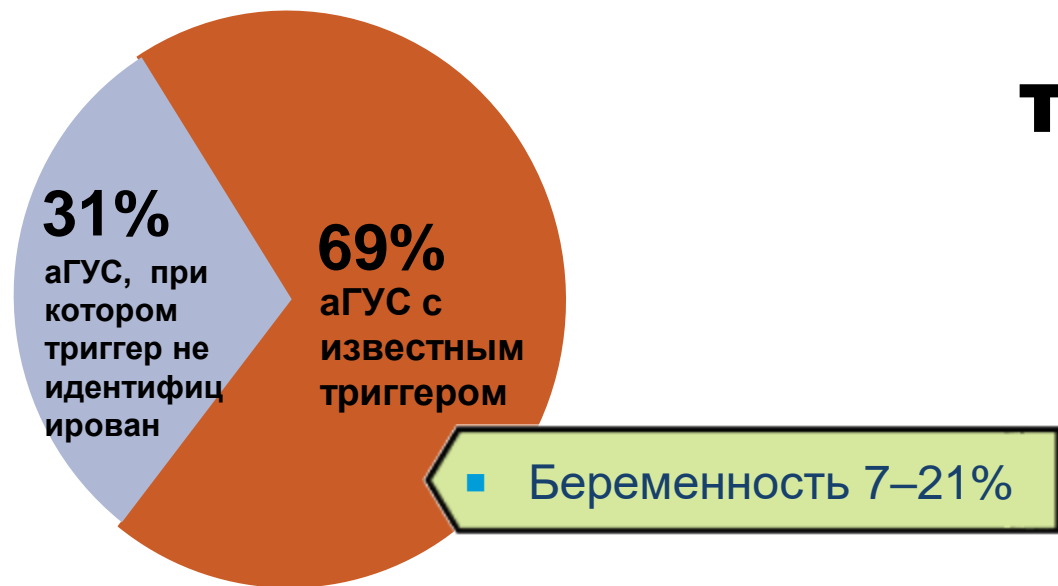
sFlt-1/ PIGF
HELLP-синдром
254 ± 93.51

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

Атипичный ГУС в акушерстве

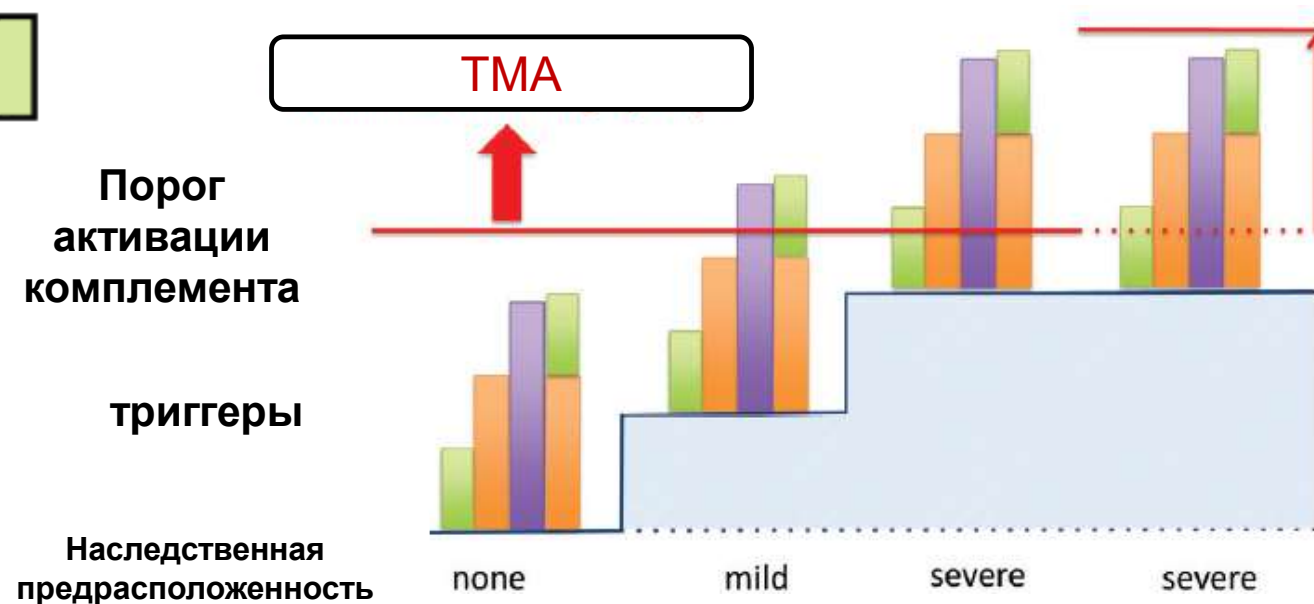
- 8-18% в структуре всех форм ТМА
- **Распространенность – 1/100 000 беременностей**
- Одна из основных причин акушерского ОПП и острого кортикального некроза в развитых странах
- Чаще всего развивается вместе/после преэклампсии
- **Ассоциирован с высокой материнской и перинатальной смертностью**
- Характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом:

75% больных, выживших после акушерского аГУС, в течение года достигают терминальной почечной недостаточности и нуждаются в лечении гемодиализом



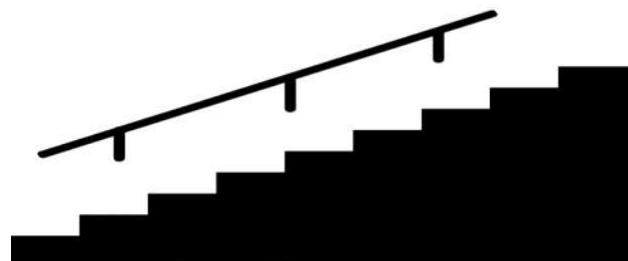
Только беременности недостаточно для развития аГУС

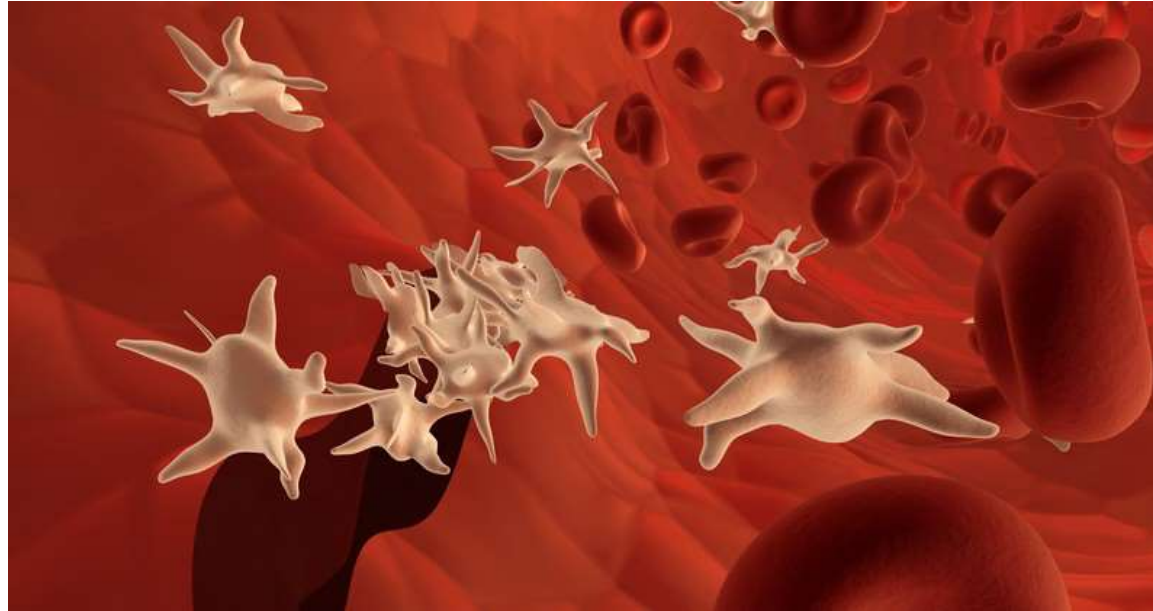
- Беременность *per se* является комплемент-активирующим состоянием
- Все беременные находятся в группе риска, независимо от возраста и социального статуса



Лабораторные показатели пациентов с HELLP-синдромом и Б-аГУС

	HELLP-синдром (n=34)	Б-аГУС (n=36)	контроль (n=25)
АЛТ/АСТ	173,28/198,79	485/518	20,3±2,89
Тромбоциты/ммЗ	87,8 (17-256)	38,5 (4-128)	214,44±23,23
Нв, г/л	88,6 (55-116)	59,7 (37-101)	119,20±4,39
Креатинин, мкмоль/л	105,963 (53,2-225)	485 (150-1020)	67,69±5,12
ЛДГ, МЕ/л	1108,1 (537-2888)	2984 (854-11360)	182,05±6,38
Шизоциты(%)	0,12±0,065	1,7±0,1	0



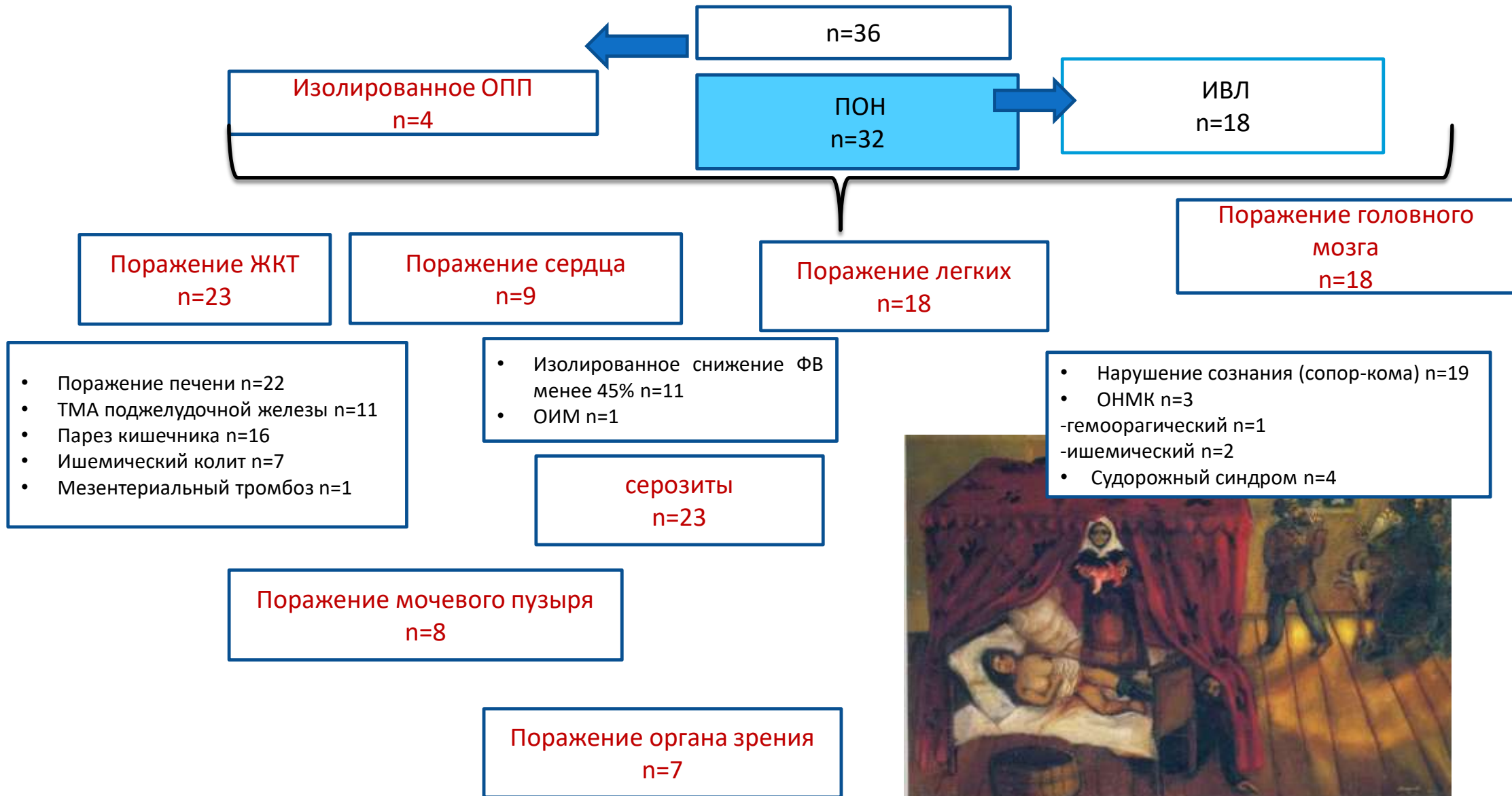


В **неосложнённых** случаях, т. е. без продолжающихся патологических состояний, связанных с активацией комплемента, которые спровоцировали манифестацию аГУС, количество тромбоцитов $> 30\ 000/\text{мм}^3$ и/или креатинин выше 2,3 мг/дл указывает в большей степени на аГУС, а не на ТТП

Laurence J, Haller H, Mannucci PM Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis.

Clin Adv Hematol Oncol. 2016 Nov;14 Suppl 11(11):2-15.

Органная дисфункция у пациентов с аГУС



Соответствие критериям предварительной диагностики аГУС

n=36

Тромбоциты менее $30 \cdot 10^9$
n=16

Креатинин менее
200 мкмоль/л
n=15

ADAMTS 13 более 10%

Соответствие критериям
предварительной диагностики аГУС
20/36 (55%)



**СЗП (плазмообмен или инфузии)
30-40 мл/кг
затем 10 мл/кг**



Категории рекомендаций ASFA по плазмообмену

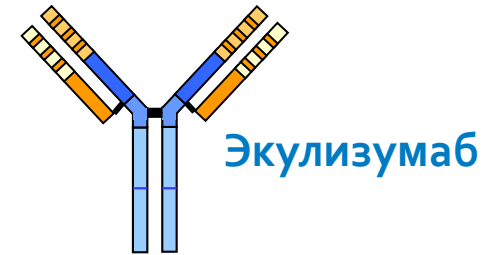
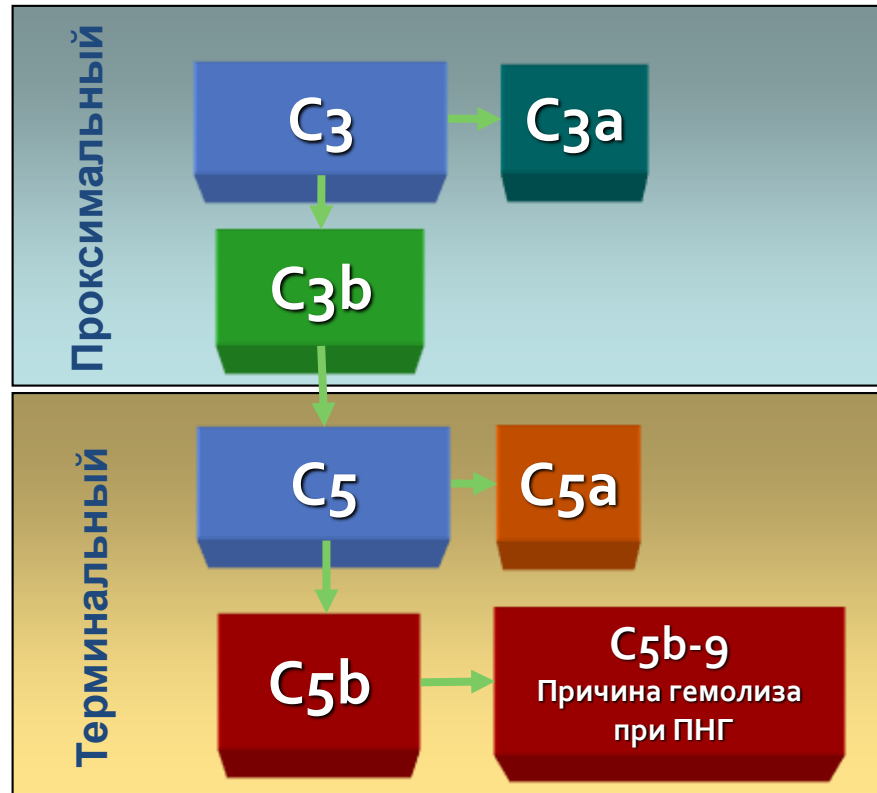
категория	
I	<i>Показан в качестве терапии 1-ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии</i>
II	<i>Терапия 2ой линии, один или в сочетании с другими видами терапии</i>
III	<i>Роль ПО неясна, принятие решение о начале терапии индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации</i>
IV	<i>Плазмообмен не эффективен, может быть вреден</i>

Thrombotic microangiopathies treated with plasma exchange

Disorder ^a	Pathophysiology	Patient Population	Signs and Symptoms	ASFA Category ²	ASFA Recommendation Grade ²
aHUS (complement-mediated TMA)	Endothelial damage due to unregulated complement activation	Adults or children	МАНА, 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

ЭКУЛИЗУМАБ – МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО К С5-КОМПОНЕНТУ

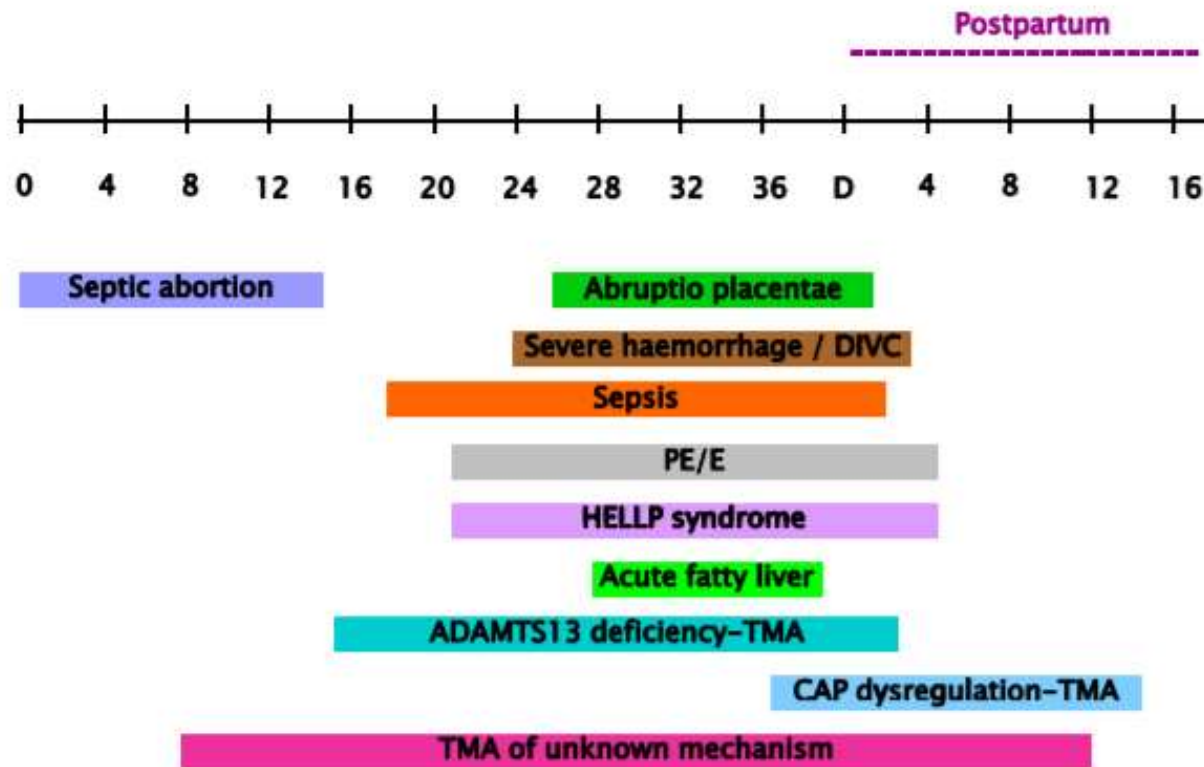
Каскад комплемента



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

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

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И БЕРЕМЕННОСТЬ



Fakhouri, F., Vercel, C. and Frémeaux-Bacch, V. (2012) Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7, 2100-2106.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И БЕРЕМЕННОСТЬ

	Preeclampsia/ HELLP	TTP	Atypical HUS	AFLP	APS	Lupus Flare
Timing in pregnancy	>20 weeks	Higher incidence in 2nd trimester	Higher in postpartum	Higher incidence in 3rd trimester	All gestational ages	All gestational ages
Blood pressure	3+	0 to 3+	2+	0 to 2+	0 to 3+	0 to 3+

Overlap клинических проявлений

(more than 1%)						
Low platelet count (cells/ μ L)	0 to 3+	2+ to 3+	3+	1+ to 2+	2+	1+ to 2+
Elevated liver enzymes	0 to 3+	0 to 1+	0 to 1+	2+ to 3+	0 to 1+	0
Proteinuria*	1+ to 3+	1+ to 3+	1+ to 3+	1+	0 to 3+	1+ to 3+
Low ADAMTS13 activity (<10%)	0 to 1+	3+	1+	0	0	0
Treatment	Delivery of fetus	Plasma exchange	Plasmapheresis/ eculizumab	Delivery of fetus	Aspirin + anticoagulation	Immunosuppression

МОЖЕТ ЛИ ПОМОЧЬ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТМА?

Морфологические признаки

- Отек эндотелиальных клеток с отслойкой от базальной мембраны;
- Расширение субэндотелиального пространства с отложением в нем детрита клеток и фибриногена;
- Утолщение стенок артериол/капилляров;
- Тромбоз сосудов микроциркуляторного русла;

HYPERTENSION IN PREGNANCY
<https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1329430>



The pathology of eclampsia: An autopsy series

Jonathan L. Hecht^a, Jaime Ordi^b, Carla Carrilho^c, Mamudo R. Ismail^d, Zsuzsanna K. Zsengeller^d, S. Ananth Karumanchi^e, and Seymour Rosen^a

^aDepartment of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Boston, Massachusetts, USA; ^bDepartment of Pathology, Hospital Clinic, ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^cDepartment of Pathology, Maputo Central Hospital, Maputo, Faculty of Medicine, Eduardo Mondlane University, Maputo, Mozambique; ^dDepartment of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Boston, Massachusetts, USA; ^eDepartments of Medicine, Obstetrics and Gynecology, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Boston, Massachusetts, USA

ABSTRACT

Objective: We describe the main lesions in the liver, brain, and kidney from autopsies of women who died of eclampsia and characterize the endothelial injury.

Methods: Cases were identified from a study involving 317 maternal deaths (2003–2006) conducted at the Maputo Central Hospital (Maputo, Mozambique) in association with ISGlobal (Barcelona, Spain). Histology slides along with stains for endothelial, histiocyte, and platelet markers (CD31, CD34, CD68, CD42B) were reviewed to identify the relevant lesions. Malondialdehyde stain was performed to demonstrate free radical generation.

Results: Brain lesions were characterized by perivascular "edema" (68.4%), hemorrhage (36.8%), hemosiderin (31.6%), small vessel thrombosis (10.5%), and parenchymal necrosis (15.8%). Liver sections

showed periportal

necrosis (44.4%)

highlighted cases

were positive for

positive as evidence

Conclusion: Pathologic

injury in vulne

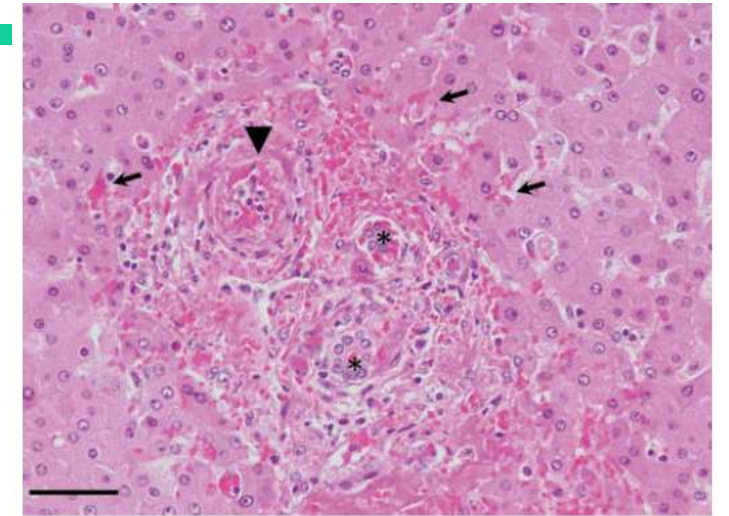
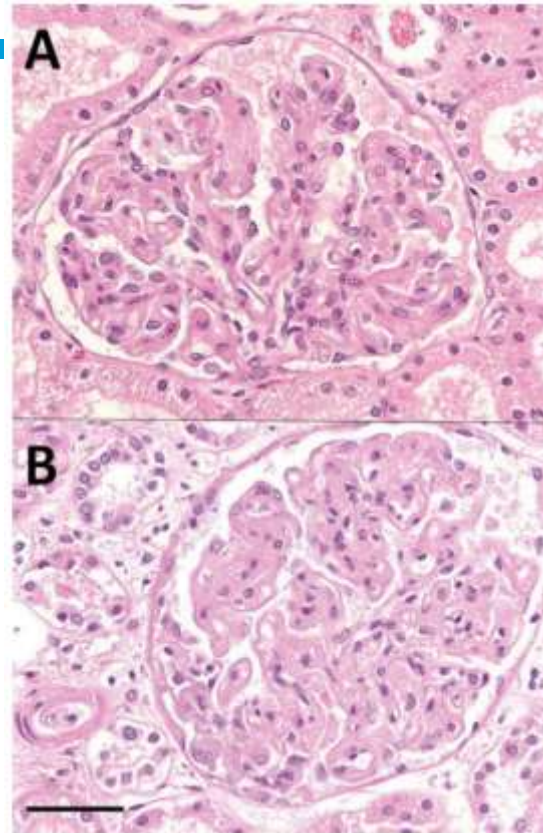
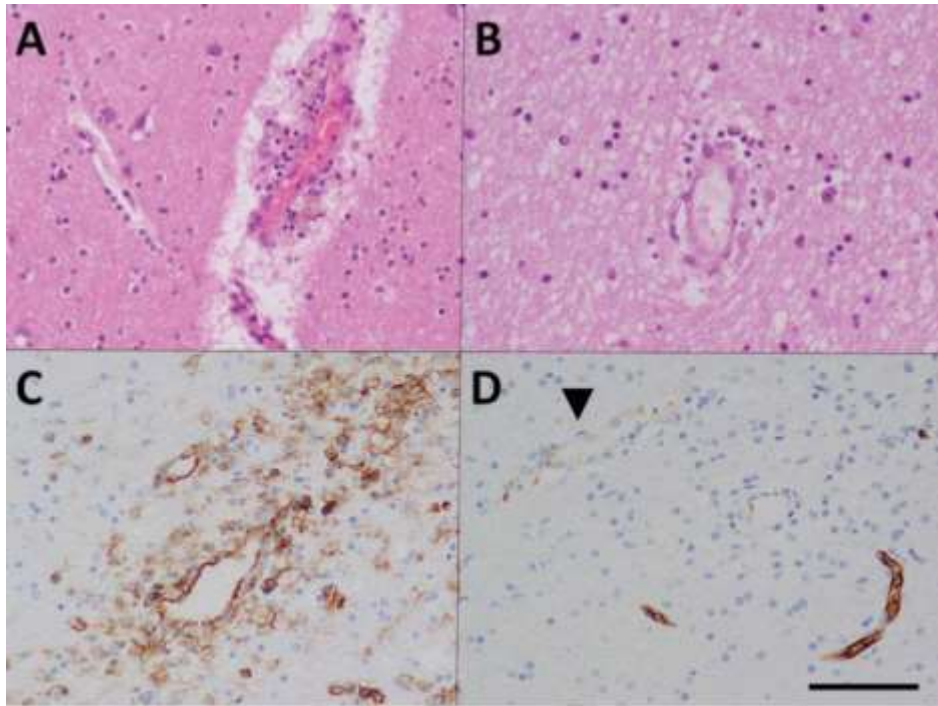
ARTICLE HISTORY

Received 16 March 2017
Accepted 07 May 2017

KEYWORDS

Angiogenic factors; placenta;
preeclampsia

317 умерших от эклампсии (2003-2006)
Maputo Central Hospital (Maputo,
Mozambique) in association with ISGlobal
(Barcelona, Spain).



«Все женщины, умершие от эклампсии имели разную степень выраженности **эндотелиального повреждения** *ткани печени, головного мозга и почек*. Характерными признаками этого были отёк, отложение фибрина, субэндотелиальные кровоизлияния и некроз окружающих тканей в результате спазма или окклюзии поврежденных сосудов.

Однако, в отличие от децидуальной плацентарной васкулопатии, в сосудах печени, почек и головного мозга редко регистрировался тромбоз (10,5% наблюдений)»

«Морфологическая картина преэклампсии лучше всего описывается в контексте патологических закономерностей, наблюдаемых при ТМА.

ТМА - это термин, используемый для описания группы клинически разнообразных заболеваний, которые характеризуются первичным поражением эндотелия с последующим тромбозом и сосудистым повреждением»

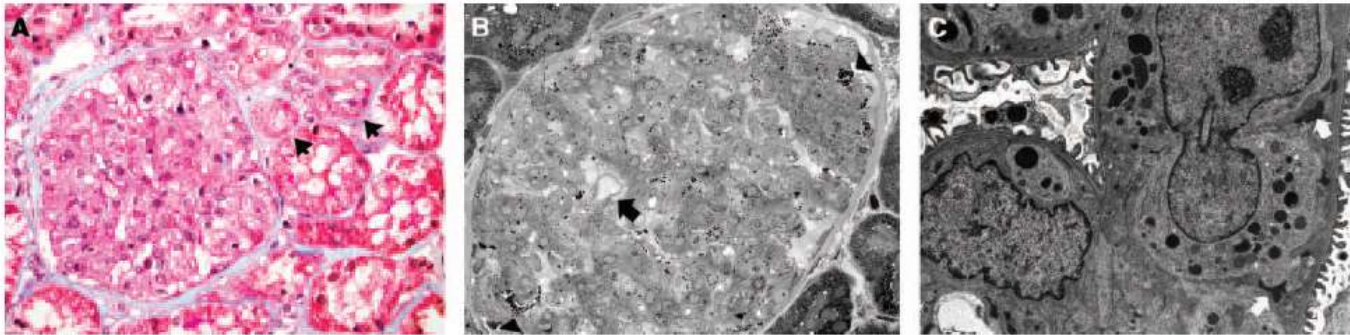


Figure 1. Renal biopsy findings in a 30-yr-old with preeclampsia. The patient had twin pregnancy after *in vitro* fertilization. Biopsy was done at 15 wk gestational after new onset of hypertension and nephrotic-range proteinuria. Glomerular endotheliosis: (A) Glomerulus showing occlusion of capillary lumens by swelling of endocapillary cells. There is no appreciable increase in cellularity. Note nearby arterioles (arrows), which are unremarkable. No glomerular or arteriolar thrombosis is seen. (B) Arrow points to the only open capillary loop in this glomerular tuft with otherwise severe capillary occlusion. Note prominent epithelial cells (podocytes) that show protein reabsorption granules (arrowheads). (C) Marked cellular swelling involving mesangium and endothelial cells leading to loss of endothelial fenestrations and capillary lumen occlusion is seen. The lamina densa of the basement membrane is intact. Only focal electron lucent expansion of *rara interna* was seen (data not shown). Immunofluorescence studies showed no significant Ig deposition. Electron-dense material noted (arrows) is likely fibrin related. Podocytes, despite their protein reabsorption droplets, show relatively well-preserved foot processes. Magnifications: $\times 40$ in A (Masson Trichrome) and B (Giemsa-stained Epon-embedded section); $\times 3200$ in C (transmission electron microscopy).

Stillman IE, Karumanchi SA.

The glomerular injury of preeclampsia.

J Am Soc Nephrol. 2007 Aug;18(8):2281-4. Epub 2007 Jul 18.

Преэклампсия и HELLP-синдром - TMA, ассоциированные с беременностью

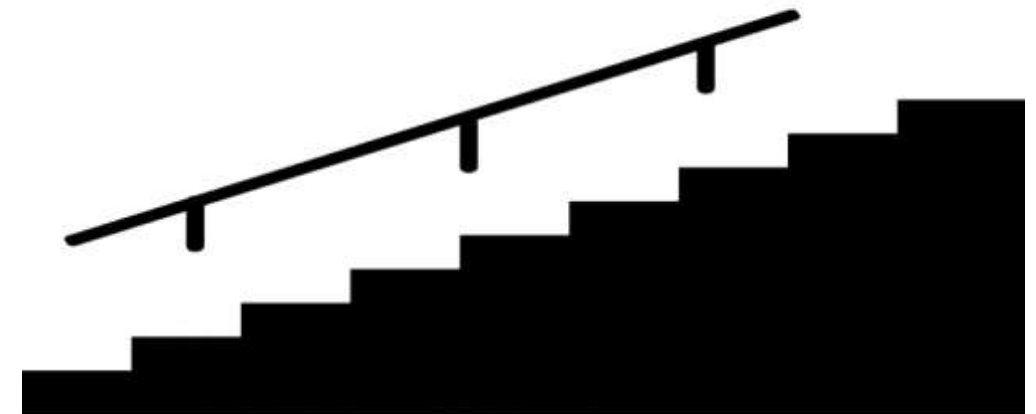
Дополнительные триггеры

преэклампсия

HELLP

P-HUS

Активация комплемента



Format Abstract

Send to

J.Thromb.Haemost. 2017 Feb;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571. Epub 2017 Jan 30.

Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies.

Scully M¹, Cataland S², Coppo P³, de la Rubia J⁴, Friedman KD⁵, Kremer Hovinga J⁶, Lämmle B⁷, Matsumoto M⁸, Pavenski K⁹, Sadler E¹⁰, Sarode R¹¹, Wu H¹², International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

Collaborators (7)

Author information

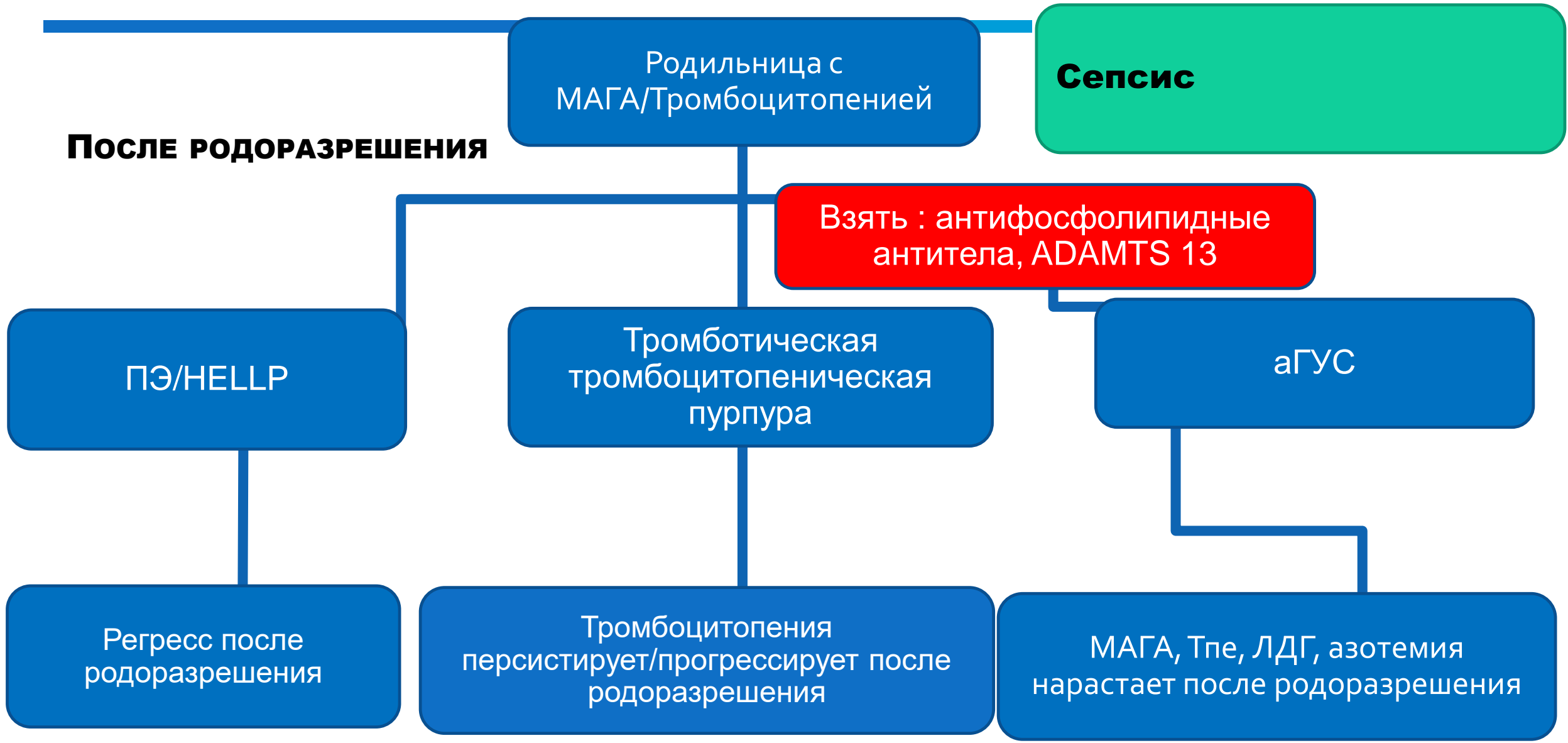
Abstract

Essentials An international collaboration provides a consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). The consensus for ADAMTS-13 are given.

SUMMARY: Background Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a life-threatening condition to diagnose. Thrombotic microangiopathy (TMA) is a group of conditions characterized by anemia and thrombocytopenia, and involves capillary and small vessel thrombosis, which may be differentiated by abnormal microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia, in pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count presentations, TTP and HUS have distinct pathophysiologies. International Working Group on TTP and associated thrombotic microangiopathies proposed definitions and terminology based on published information. This consensus aims to aid clinical decisions, but also future studies and trials in TMA, and criteria for clinical response, remission and relapse.

© 2016 International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Pregnancy associated TMA	Pre-eclampsia and HELLP occur in the second half of pregnancy or early post partum.	Complement activation in HELLP or pre-eclampsia may trigger the development of TMA. Complement abnormalities have been identified in some cases of HELLP/pre-eclampsia [68].
A. HELLP syndrome	There are no specific diagnostic clinical or laboratory factors. ADAMTS-13 activity is typically normal. HELLP can be divided into type 1, 2 and 3 based on the platelet count (<50 x10 ⁹ /L, 50-100 x10 ⁹ /L, 100-150 x10 ⁹ /L) [69].	May be associated with complications such as DIC, and placental abruption.



Все пациентки с ТМА имеют высокий риск инфекционных осложнений

CASE REPORT

Brain abscess due to *Listeria monocytogenes* after HELLP syndrome in a patient with antiphospholipid syndrome

A Fervienza¹, M Bodro², P Cast³
¹Maternal Fetal Medicine Department, Hospital Clinic, Catalonia, Spain; ²Medical Intensive Care Unit, Hosp

Objective: To illustrate an case. A 32-year-old pregnant woman corticotherapy for two weeks of syndrome. After delivery the p MRI scan confirmed the presen in blood cultures. **Conclusion:** *L. monocytogenes* patients with fever and sepsis corticotherapy. *Lapin* (2016)

Key words: Antiphospholipid s

Introduction

Listeriosis is a relatively rare disease. *Listeria monocytogenes*, an intracellular positive bacillus that has been recogn cause of sepsis, meningitis, meningoc and less frequently (<10% of *Listeria*

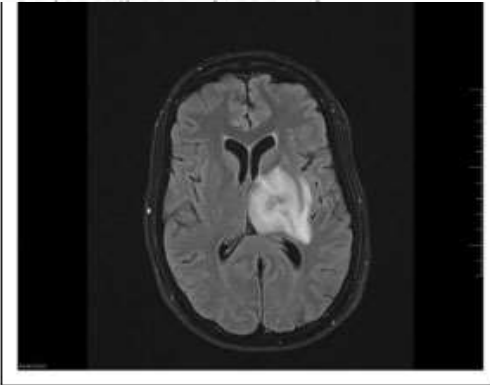


Figure 1 Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI showing a heterogeneous lesion, with associated haemorrhage in the left temporal lobe, with perilesional oedema reaching the brainstem and optic nerve that conditions mass effect compatible with brain abscess.

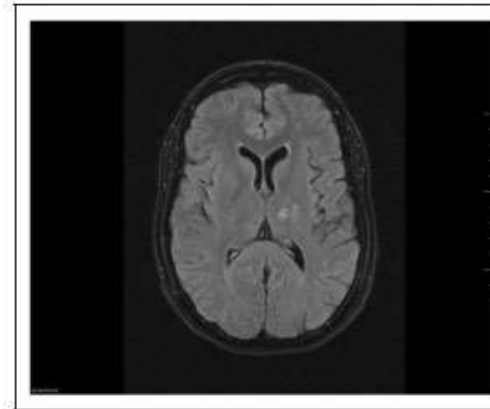
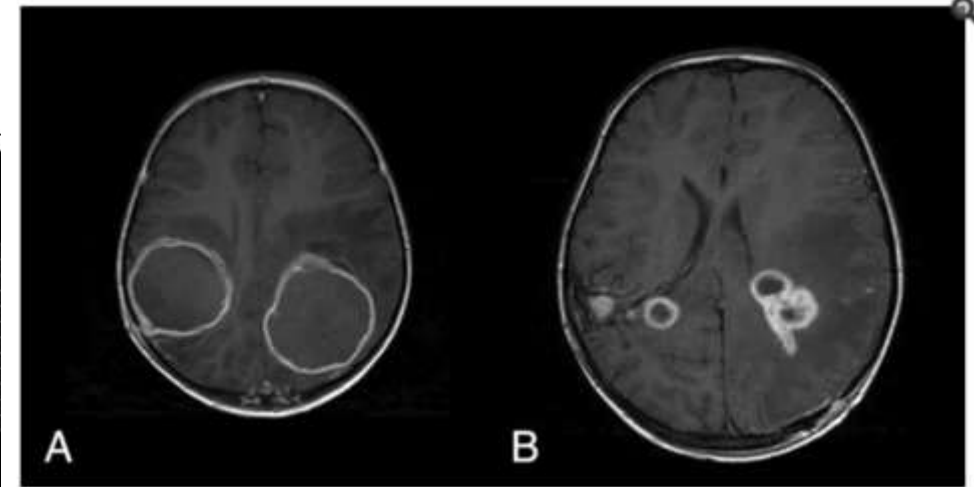


Figure 2 FLAIR MRI control at six months, which shows a significant decrease in lesion size and vasogenic oedema.



Точные механизмы этого неизвестны.

Возможно предположить, что нарушение в системе регуляции комплемента сопровождается патологической толерантностью организма к пребыванию в нем антигенов с торможением выработки специфических антител, уничтожения и элиминации патогена.

Волнообразное течение ТМА при Б-аГУС

есть данные по 10
пациенткам

интервалы между волнами
4-39 дней

ПОН n=9
Мочевой катетер
ЦВК
Гемодиализ
ИВЛ n=9

Min Hb 52-101, г/л
тромбоциты 4-100 тыс в мкл
ЛДГ 658-6600, Ед/л
лейкоциты 6-24 тыс в мкл

Min Hb 37-89, г/л
тромбоциты 58-460 тыс в мкл
ЛДГ 2200-12600, Ед/л
лейкоциты 3,47-39 тыс в мкл

ПОДОЗРЕНИЕ НА АГУС

Тромбоцитопения
Анемия
Повышение ЛДГ

Доказанная
инфекция

Сепсис

Получает терапию - инфузионно - трансфузионную терапию от ЦВД седативную, антигипертензивную, антианемическую, метаболическую терапию.
Заключение - На данном этапе, на основании вышеперечисленных исследований, не исключается наличие атипического гемолитико-уремического синдрома (АГУС).



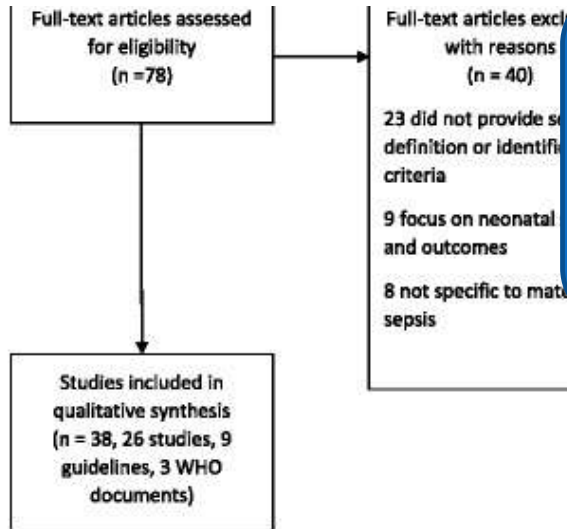
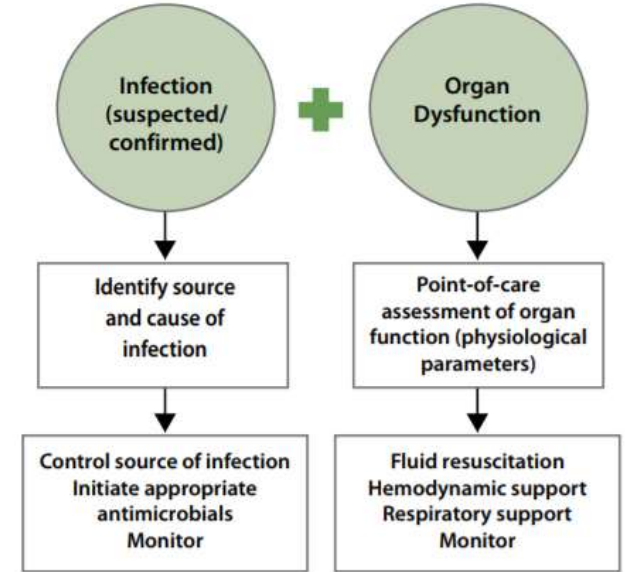
Statement on Maternal Sepsis

Maternal Sepsis

Recognizing the need to foster new thinking and to catalyse greater action to address this important cause of maternal mortality



Infection + Organ Dysfunction = Maternal Sepsis



“Maternal Sepsis is a life-threatening condition defined as organ dysfunction resulting from infection during pregnancy, childbirth, post-abortion, or post-partum period”



Identification

Screening

Eligibility

Included

АЛГОРИТМ ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ТМА, АССОЦИИРОВАННОЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Системная ТМА

В случае наличия жизнеугрожающих противопоказаний к проведению плазмообмена до их разрешения при **ADAMTS13 >10%** – экулизумаб, **ADAMTS13 <10%** -иммуносупрессия

Взять крови на уровень ADAMTS13, АФА до лечения

Мониторинг количества тромбоцитов, ЛДГ, креатинина

До получения результатов плазмообмен(ПО) 4 – 5 дней
1-2 день 20-30-50 мл/кг
3-5 день 10-30 мл/кг

Эффект

Продолжить плазмообмен до нормализации ЛДГ и тромбоцитов

Недостаточный эффект

АФА +

ADAMTS13 >10%

ADAMTS13 <10% -
продолжить плазмообмен ежедневно

кафс
(при поражении более 3 органов)
+глюкокортикоиды

аГУС
экулизумаб

ТТП
Иммуносупрессивная терапия

РЕЗЮМЕ

- Во время **беременности** возможно развитие **любой формы ТМА**: как «**чисто акушерской**», так и **спровоцированной беременностью**
- **Клинические проявления** системной ТМА **не являются специфичными** для какого бы то ни было диагноза (аГУС, ТТП и пр.)
- **ПЭ/HELLP** могут стать **триггерами для развития комплемент-опосредованной ТМА**, а могут быть «изолированными» вариантами
- «**чистые**» **ПЭ/HELLP** разрешаются после родоразрешения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CASE REPORT

Open Access

A case report of undiagnosed postpartum hemolytic uremic syndrome

Jiao Mu^{1,2*}, Ji Zhang^{1*}, Ananda Sunnassee³ and Hongmei Dong^{1*}

Abstract

Background: Postpartum hemolytic uremic syndrome (PHUS) is a severe thrombotic microangiopathy (TMA) that is clinically characterized by hemolytic anemia, renal dysfunction, and low platelet levels after childbirth. Here, we report a rare case of unexpected death due to PHUS.

Case Presentation: A 23-year-old parturient had an uncomplicated cesarean section at 40 weeks gestation. The immediate postpartum course was uneventful. However, eight days post delivery, the patient developed severe nausea and vomiting followed by hematuria, spontaneous bruising, marked pallor, icteric sclera, and lethargy. Laboratory findings revealed that the patient had hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. This patient died approximately 29 h after the onset of symptoms. Post-mortem examination confirmed that the patient had PHUS.

Conclusions: This paper addresses the need for a renal histological examination in addition to a thorough clinical history and appropriate laboratory tests for the rapid and accurate diagnosis of PHUS. Early detection and diagnosis can significantly improve the prognosis and optimize maternal outcomes.

Keywords: Thrombotic microangiopathy, Hemolytic uremic syndrome, Postpartum hemolytic uremic syndrome, Acute renal failure, Hemolytic anemia.

Background

The hemolytic uremic syndrome (HUS), first described in 1955 by Gasser, is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure [1]. Pregnancy may be a risk factor for acute epi-

pregnancies [4]. Herein, we report the case of a puerpera who developed PHUS following an uncomplicated cesarean section. To the best of our knowledge, very few autopsy-confirmed cases of maternal death due to PHUS have been reported. The postmortem findings, path-



смерть через 29 часов от манифестации заболевания

«Данное наблюдение **сигнализирует** о необходимости аГУС-настороженности среди врачей-акушеров, чтобы распознавать болезнь так быстро, насколько это возможно. Скорость постановки диагноза и назначение терапии даже при подозрении на аГУС может улучшить выживаемость у таких пациенток»