



# Роль мультидисциплинарного взаимодействия и таргетная терапия акушерского аГУС

Виноградова М.А

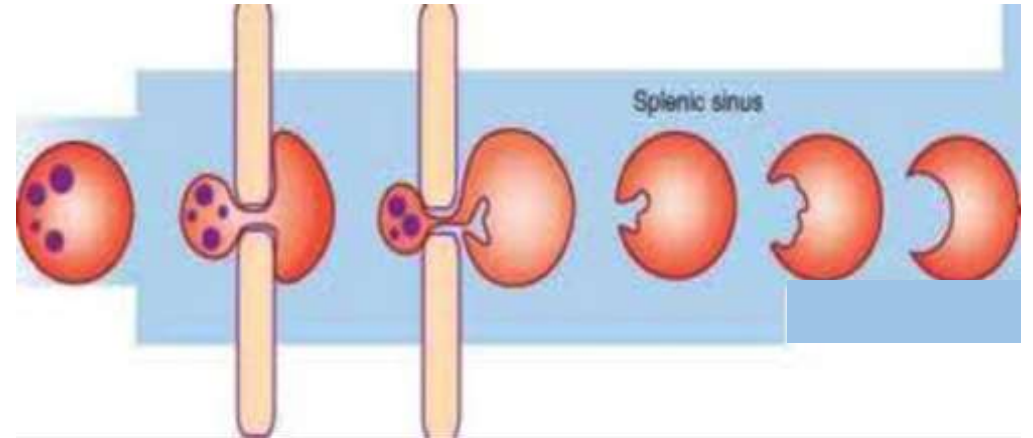
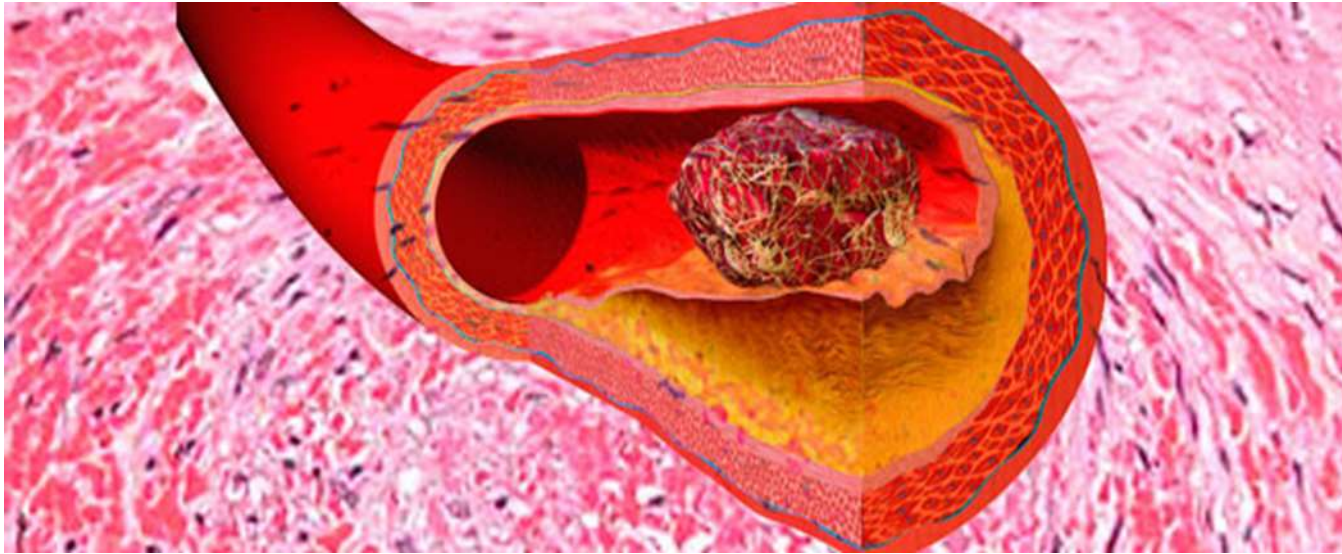
ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ

15.03.2018

# Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

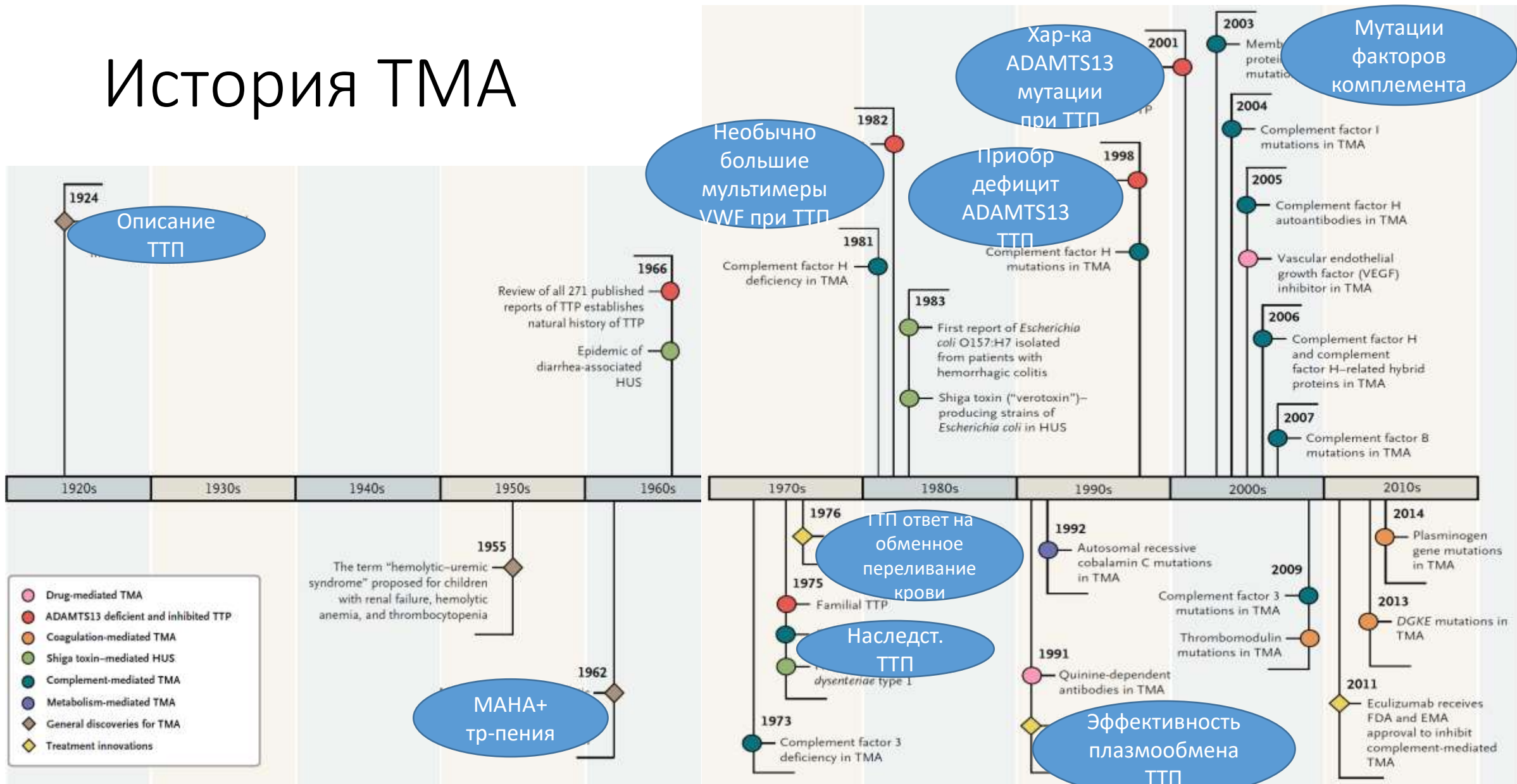
Клинико-морфологический синдром, сопровождающий ряд жизнеугрожающих заболеваний и характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла.



В течение долгого времени ТМА была гетерогенной группой плохо диагностируемых заболеваний с неясной патофизиологией:

Наследственные – приобретенные, у детей – у взрослых, дебют острый - постепенный

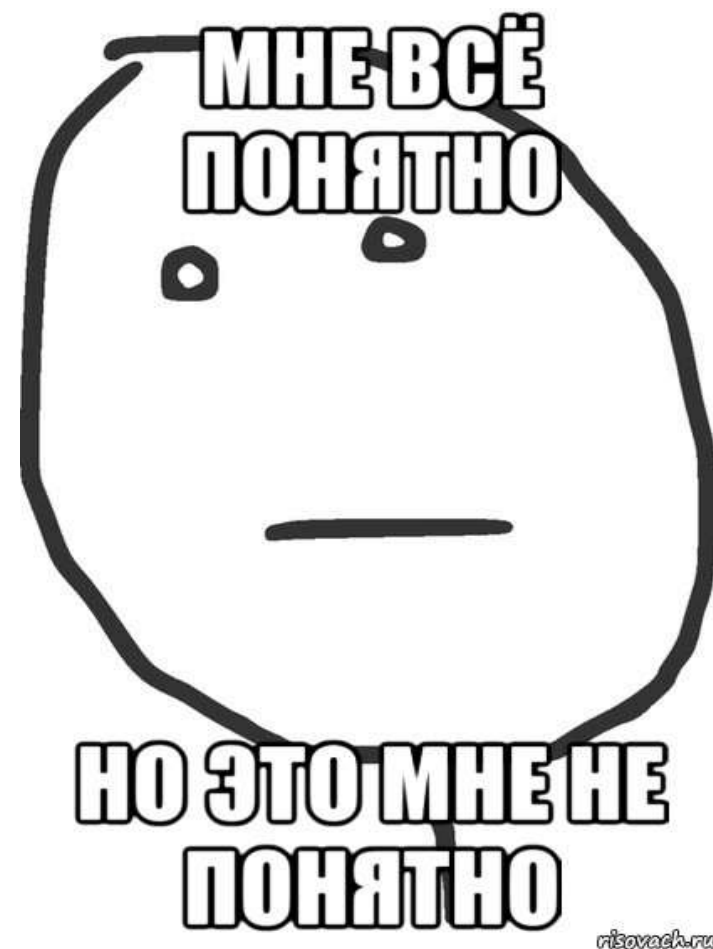
# История ТМА



# Что известно коллегам о ТМА?

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

Мы таких больных ведь не встретим?



# Клинико-лабораторные проявления ТМА

## Тромбоцитопения

потребления

<150 000

или >25% снижение от  
исходного уровня

и

Микроангиопатическая  
гемолитическая **анемия**

Шизоциты

подъем ЛДГ

снижение гаптоглобина

снижение гемоглобина

**Микрососудистые тромбозы -**

Ишемическое поражение органов:

Неврологические  
симптомы

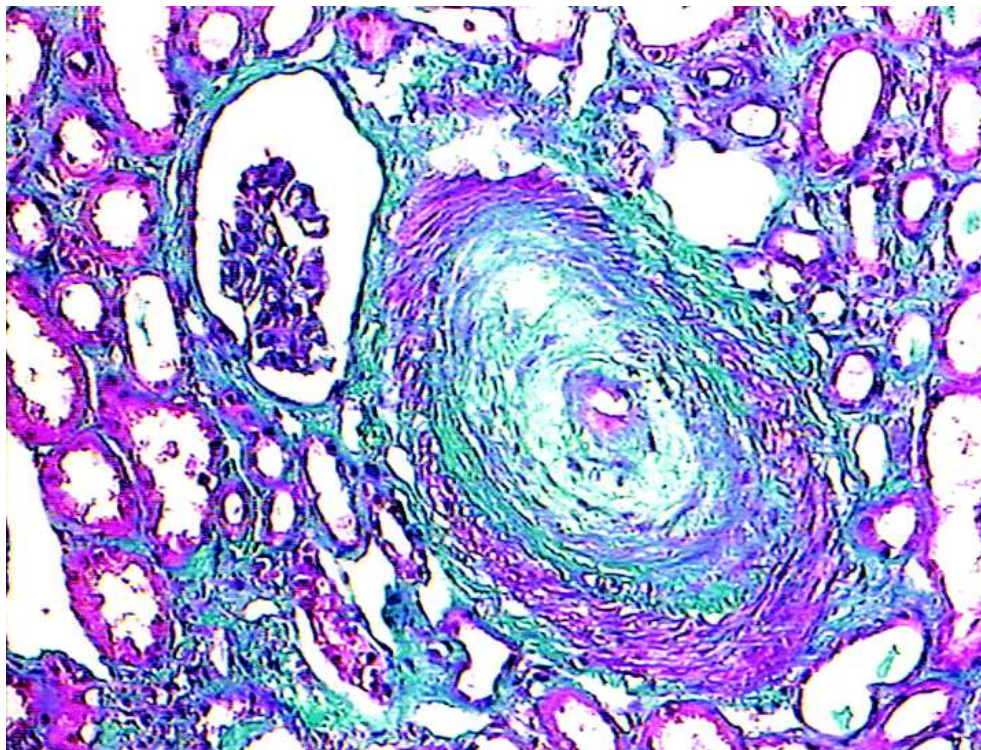
Нарушение  
функции почек

Желудочно-  
кишечные  
симптомы

# Первичные синдромы ТМА

## Наследственные

- **ТТП (Дефицит ADAMTS13)**  
синдром Upshaw–Schulman  
(гомозиготная или составные гетерозиготные мутации гена)
- **Комплемент-опосредованные**  
мутации генов CFH (фактор H), CFI, CFB, C3, CD46 и др, приводящие к неконтролируемой активации Альтернативного пути комплемента
- **Метаболизм-опосредованные**  
гомозиготные мутации MMAHC (метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия тип C)
- **Коагуляционно-зависимые**  
мутации DGKE (диацилглицеролкиназа ε; PLG (плазминоген) и THBD (тромбомодулин)

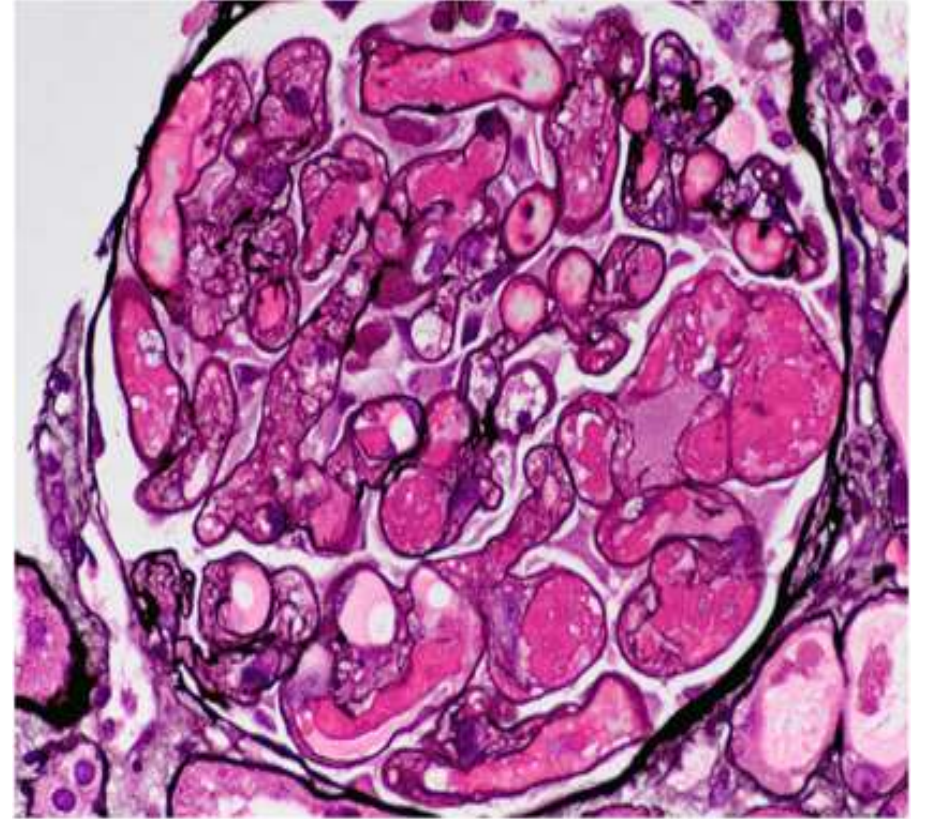


## Приобретенные

- **ТТП (Дефицит ADAMTS13)**  
(антитела, ингибирующие активность)
- **ГУС, ассоциированный с инфекцией (Шига-токсин) (ST-HUS)**  
(кишечная инфекция токсин-секретирующими штаммами Escherichia coli или Shigella Dysenteriae)
- **Комплемент-опосредованные**  
(антитела, ингибирующие активность CFH - фактора H комплемента)

# Вторичные синдромы ТМА

- Ассоциированные с беременностью (HELLP, тяжелая преэклампсия)
- Злокачественная гипертензия
- ДВС
- Трансплантация
- ВИЧ, H1N1
- Опухоли
- СКВ, системная склеродермия, АФС
- ХТ
- Медикаменты, облучение



# Основные формы ТМА в акушерской практике

## ➤ «Неакушерские»

ТТП

аГУС

КАФС

## ➤ Ассоциированные с беременностью

Преэклампсия

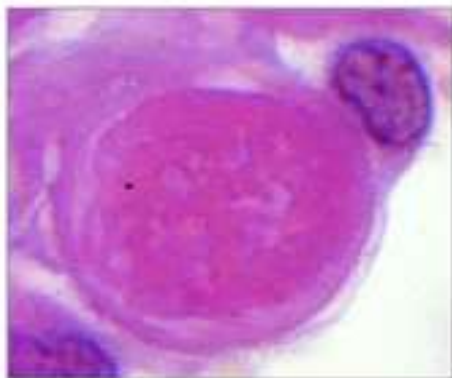
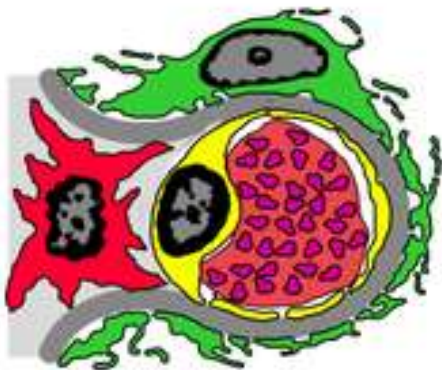
HELLP



# Патологические изменения в сосудах при ТМА

## Pathologic Patterns of Thrombotic Microangiopathy

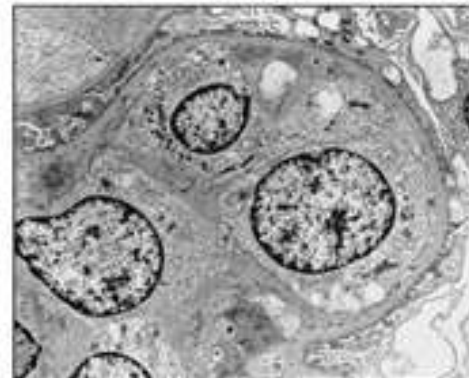
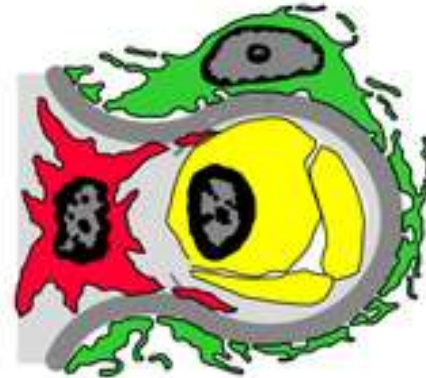
TTP-TMA with platelet-rich thrombus



HUS-TMA with subendothelial expansion



Preeclampsia with endotheliosis



Морфологические проявления ТМА:  
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

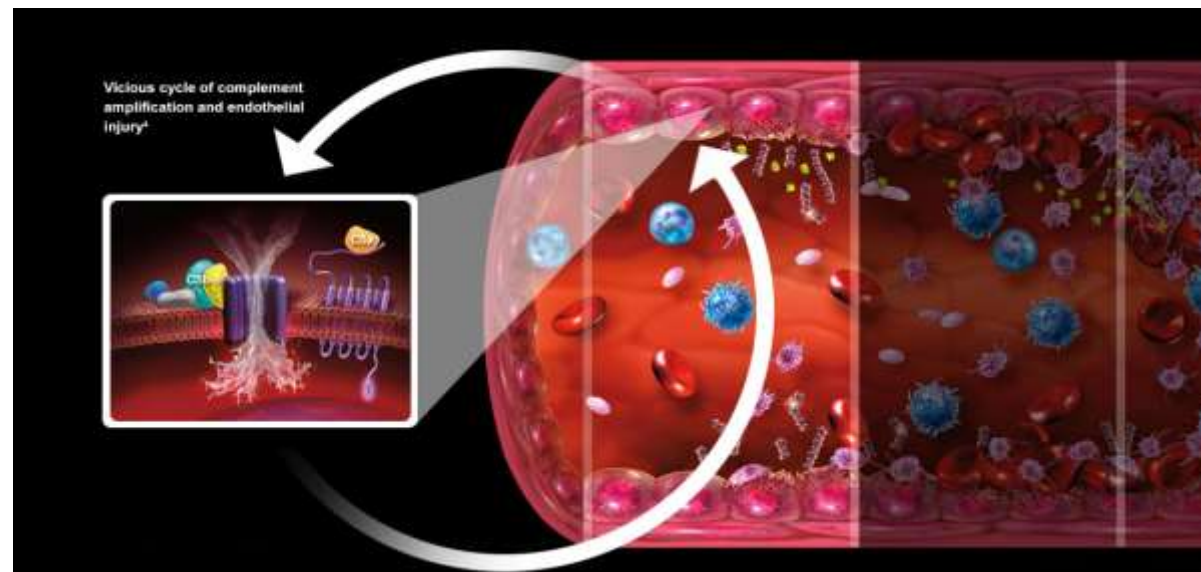
# Общие проблемы редких болезней при аГУС

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

# Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА) = атипичный гемолитико-уремический с-м

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

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



# Система комплемента

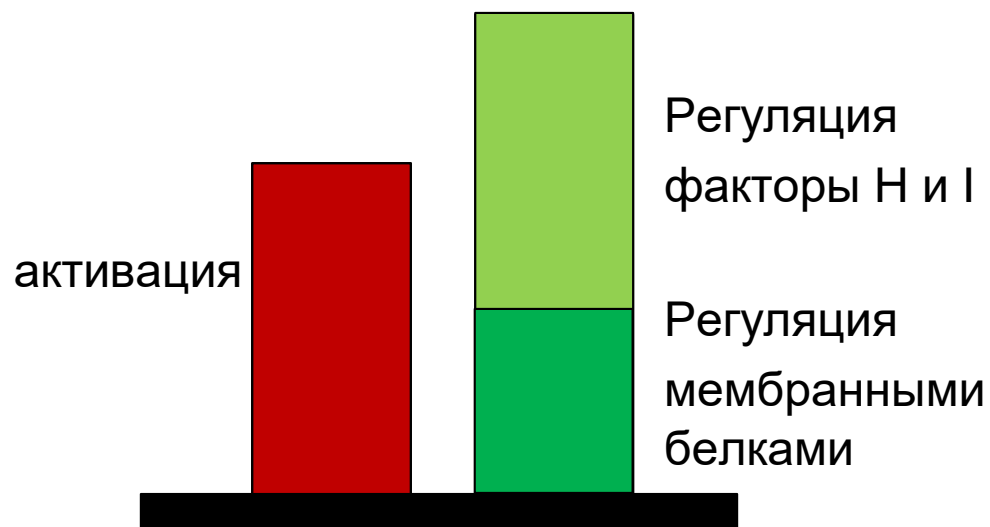
- ключевой компонент врожденной иммунной защиты в норме отвечает за уничтожение потенциальных патогенов.
- неуместная или чрезмерная активация комплемента участвует в патофизиологии многочисленных заболеваний

Четкое понимание роли системы комплемента в случае осложнений беременности позволит найти терапевтические стратегии, сохраняя защиту организма

## Баланс «активация – регуляция» альтернативного пути комплемента

**Регуляция > активация**

**→ Нет патологии**

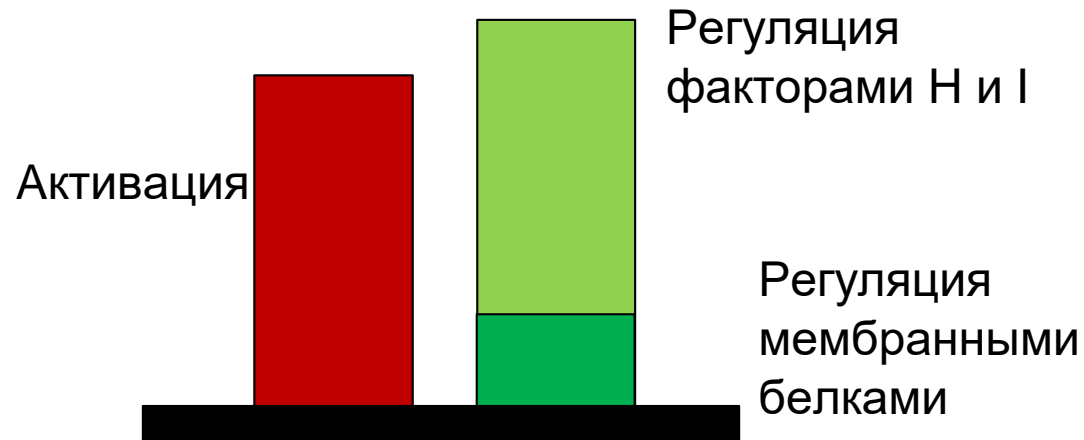


- Для активации альтернативного пути не нужен триггер, но различные активаторы (инфекция, тканевое повреждение, операция, беременность) могут усиливать его
- Естественные ингибиторы держат спонтанную активацию комплемента под контролем

# Активация комплемента: Слабая регуляция

**Активация** > регуляция

→ Повреждение органов



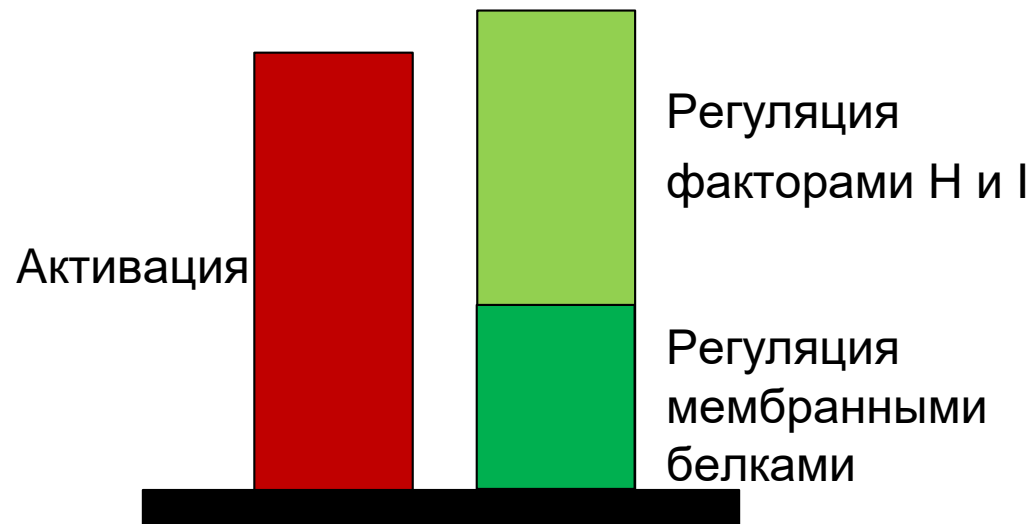
- **Нарушение регуляции** → хронически неконтролируемая активация комплемента

– вызвано нарушением функции мембранных регуляторов или плазменных регуляторов (факторы H и I)

# Активация комплемента: повышение активации

**Активация** > регуляция

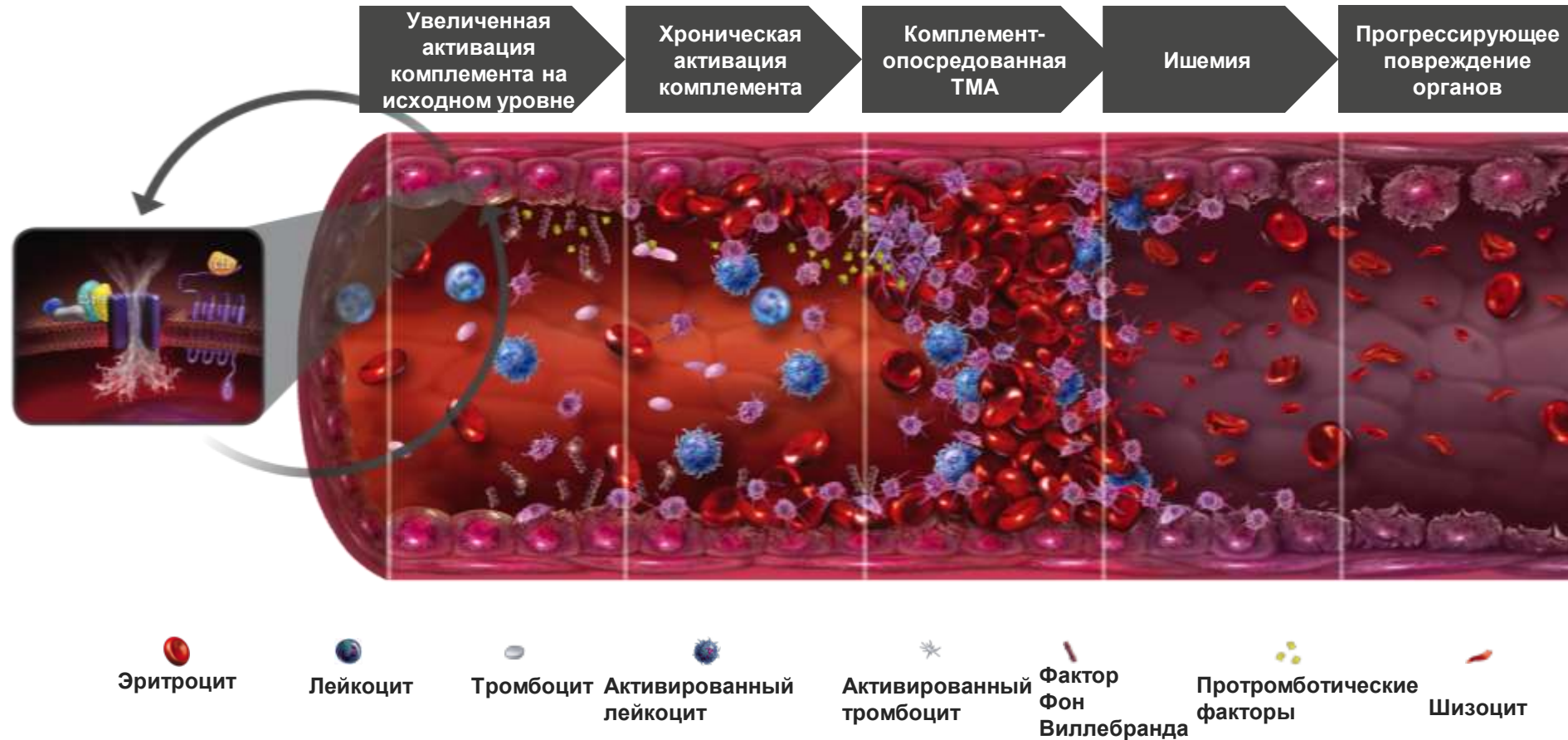
→ Повреждение органов



- **Повышенная активация**  
→ хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути

— Может быть вызвана феноменом Усиления функции (мутации C3 или CFB)

# Хроническая неконтролируемая активация комплемента приводит к непрерывному эндотелиальному повреждению, развитию ТМА и полиорганной недостаточности

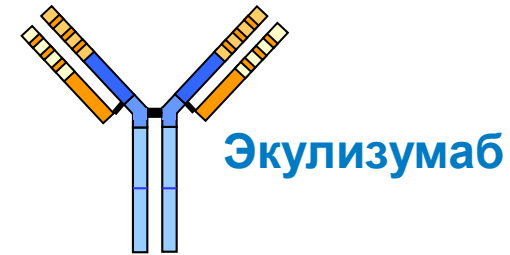
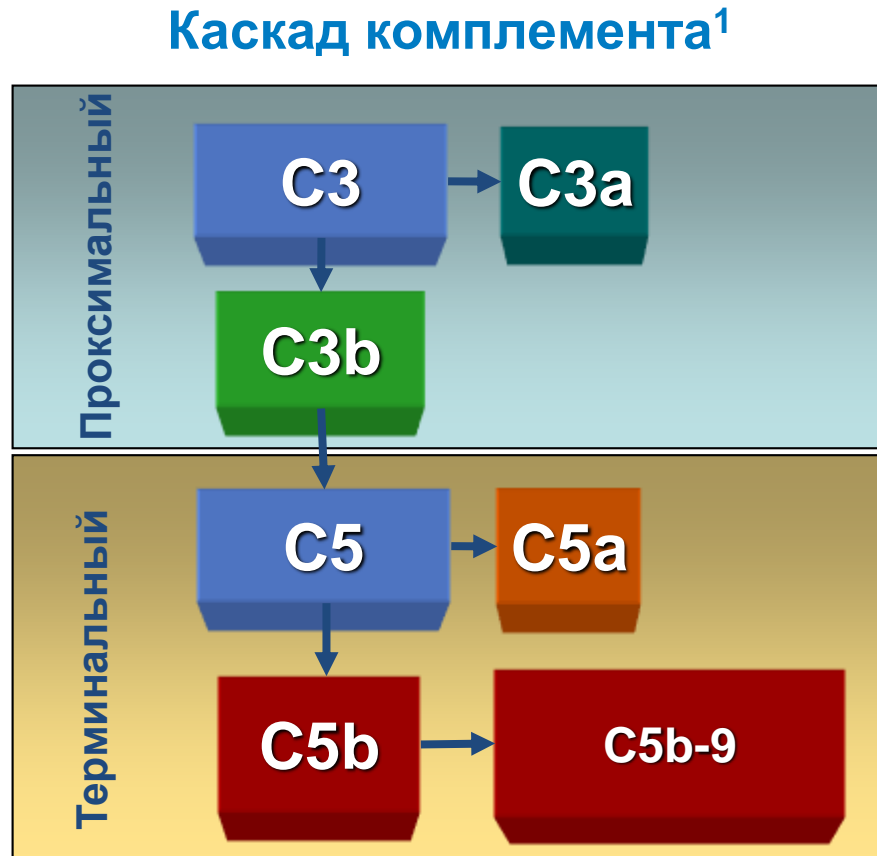


1. Noris M and Remuzzi G *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(3):174-80. 2. Laurence J. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(suppl 17):1-12. 3. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:2169-2181. 4. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al; French Society of Pediatric Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-2400. 5. Nester CM, Thomas CP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:617-625.





# Экулизумаб блокирует образование терминального комплекса комплемента



- Экулизумаб имеет высокое сродство с C5<sup>1,2</sup>
- Блокирует активность терминального комплемента<sup>1</sup>
- Проксимальный комплекс комплемента остается функциональным

К какому специалисту  
впервые обращается пациент с комплемент-  
опосредованной патологией?

**ТМА?**

гематолог

терапевт



нефролог

Акушер-  
гинеколог

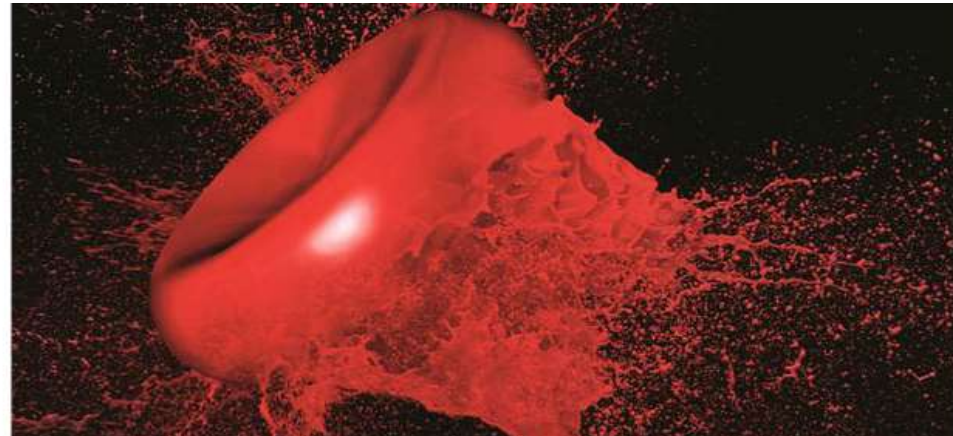
реаниматолог

# Анемия

1/3 населения (*M.Auerbach, 2016*), более 200 млн человек

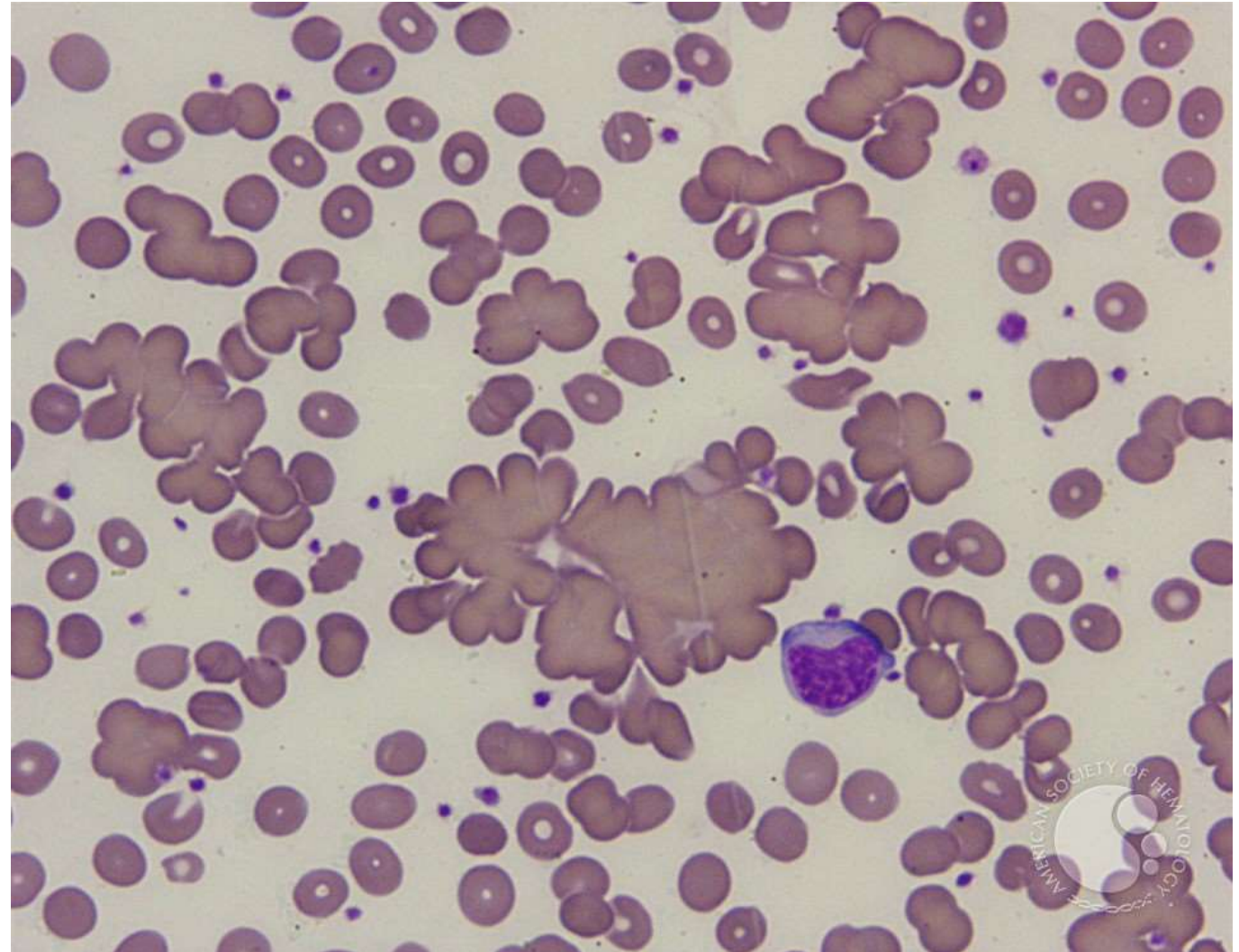
- Микроангиопатическая гемолитическая  
- критерий ТМА.

Отличить от других видов анемии



# Диагностика гемолиза

- Подтвердить гемолиз
- Установить его причину



## Гемолитический маркер

### – Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

фермент, находящийся в цитоплазме клеток различных органов

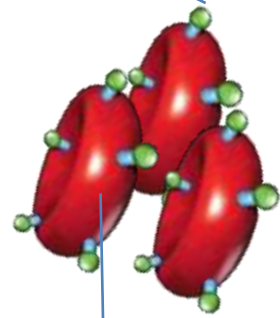
- В гемолитических условиях ЛДГ повышается.
- Незначительно увеличен при внесосудистом гемолизе (АИГА и врожденные формы) и в 4-5 раз повышен при внутрисосудистом (ТМА).

Высокая активность заболевания - ЛДГ > 1,5 ВГН

# Прямая проба Кумбса- диагностика аутоиммунного гемолиза

- 
- 

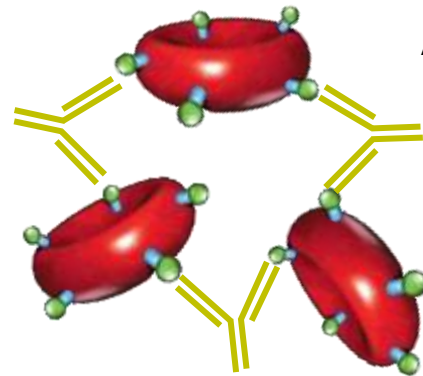
Аутоантитела



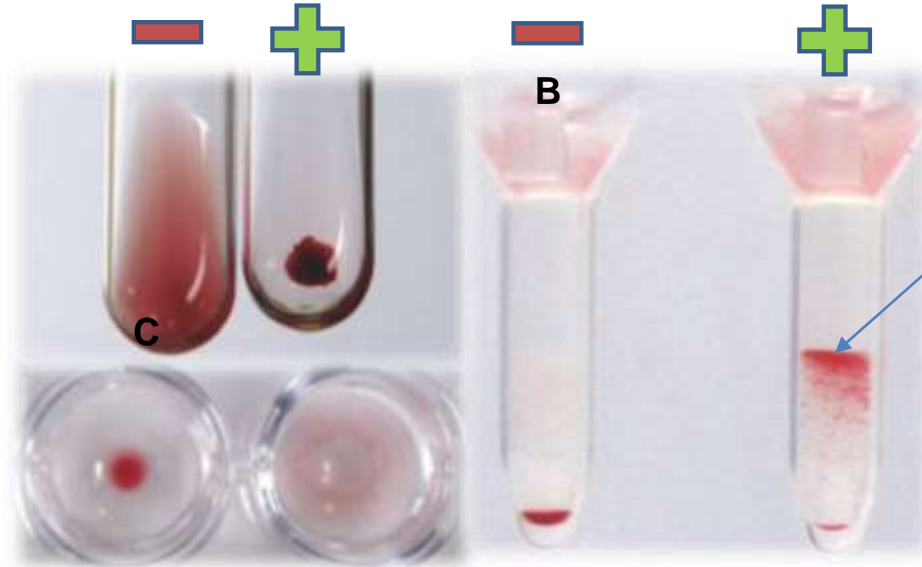
RBC



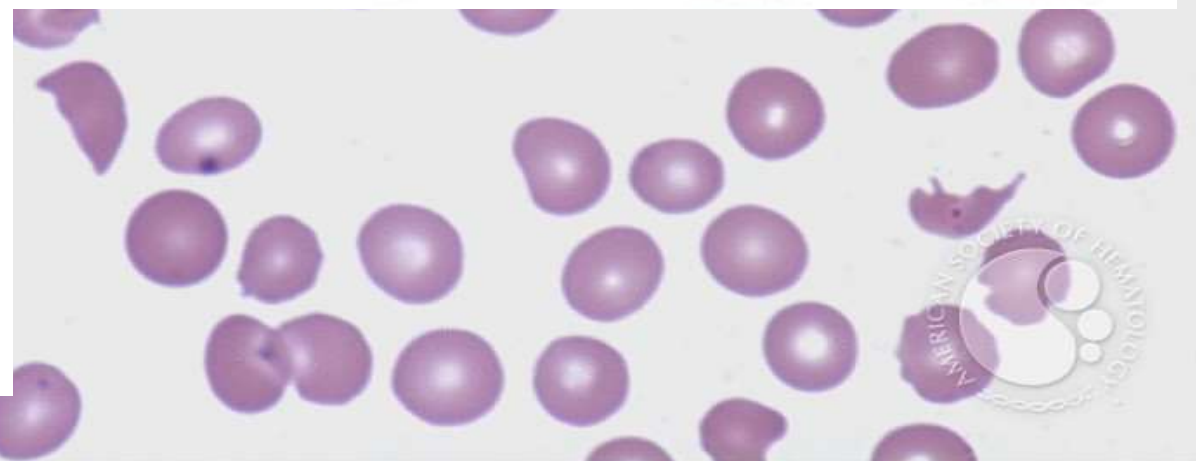
Антитела,  
распознающие



A



# Шизоцитоз



# Тромбоцитопения

После анемии – 2е по распространенности изменение со стороны крови у беременных

потребления

количество тромбоцитов менее 150 тыс

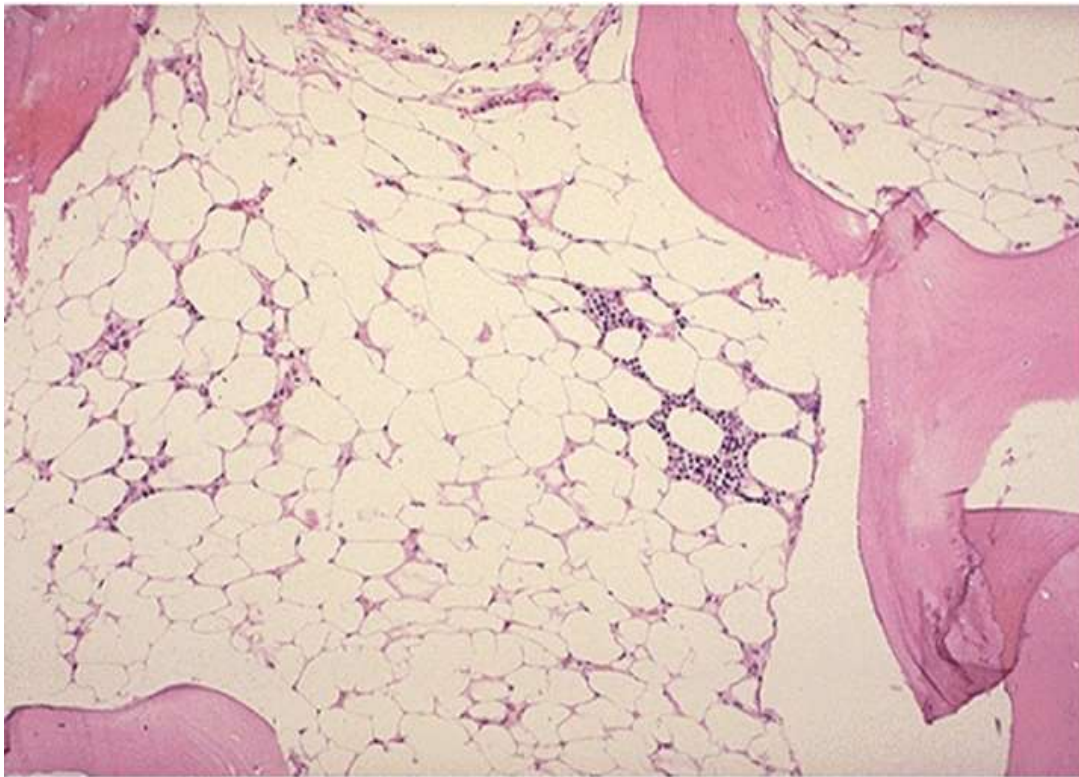
Отличить от других видов тромбоцитопении



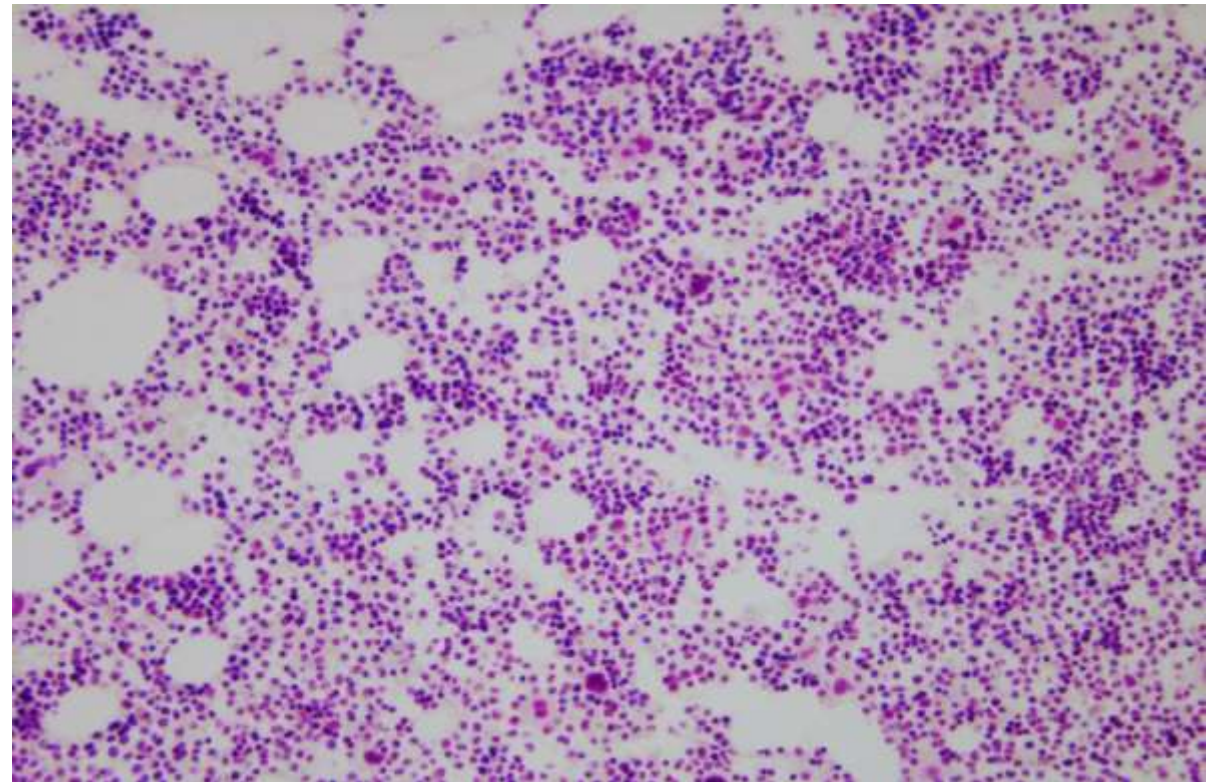
# Тромбоцитопения у беременных

- Гестационная
- Иммунная
- ТМА
- Заболевания кроветворения
- ПНГ
- Болезнь Виллебранда, 2 тип
- АФС
- ГИТ

Тромбоцитопения при костномозговой недостаточности



Тромбоцитопения, обусловленная повышенным потреблением тромбоцитов (при ТМА)



# Сценарии выявления больной ТМА в акушерской практике

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



- МАГА (анемия, повышение ЛДГ, шизоцитоз)
- Тромбоцитопения
- ОПН (или поражение ЦНС, ЖКТ)
- при отсутствии адекватной терапии –  
летальность более 30%

# Лабораторные изменения при ТМА **ГЕМОЛИЗ**



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

# Основные спорные вопросы

(по данным анализа телемедицинских консультаций ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова Минздрава РФ)

## Диагностика

- Отсутствие подтверждающего теста – сложности диагностики и терапии

- Единственный диагноз

(понятия триггера и окончательного диагноза - чаще не рассматривается аГУС после установленного триггера, например, HELLP)

- Инфекционные осложнения

(избегание диагноза «сепсис» в акушерстве, а соответственно, отсутствие реальной статистики и адекватной терапии)

- Приоритет акушерской патологии

(позднее привлечение смежных специалистов)

- Неполноценность и несвоевременность диагностики и маршрутизации

# Основные спорные вопросы

(по данным анализа телемедицинских консультаций ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова Минздрава РФ)

## Терапия

- Отсутствие понимания необходимости длительной терапии (акушерский диагноз – «спринт»)  
  
Раннее назначение терапии – быстрый эффект – зачем лечить дальше?
- «это был не аГУС!»  
  
Позднее назначение терапии – отсутствие эффекта - неблагоприятный исход

# Междисциплинарная команда ТМА

- **Задачи междисциплинарной команды:**
  - Быстрая диагностика и назначение корректной терапии
  - Обмен опытом в команде специалистов различного профиля
  - Накопление опыта ведения сложных пациентов и помощь в ведении пациенток с акушерскими ТМА
  - Улучшение исходов

# Подозрение на ТМА

Непрерывное образование врачей (ТМА настороженность)

Проведение клинических исследований, ведение регистров

## Оценка качества лечения:

1. Время до диагноза
2. Время до начала терапии
3. Длительность госпитализации
4. Затраты
5. Осложнения
6. Летальность

Консультация участников междисциплинарной ТМА команды

Обследование (ADAMTS13, Shiga токсин и др.)

Окончательный диагноз, назначение лечения

Амбулаторное наблюдение после выписки из стационара

## Роль участников ТМА команды:

**Акушер-гинеколог:** выявление пациентов с преэклампсией (ТМА), акушерская тактика

**Нефролог:** оценка функции почек

**Гематолог:** оценка лабораторных данных

**Реаниматолог:** ведение в ургентной ситуации

**Трансфузиолог:** плазмотерапия

**Врач КДЛ:** оценка мазка крови (шизоцитоз)

**Фармаколог:** оценка лекарственной терапии (антибиотикопрофилактика, вакцинация)

**Генетик:** выявление генетической предрасположенности



# Диагностика и терапия ТМА

- **Мультидисциплинарный подход**
- трансформация эпизодического опыта в клиническую практику, базирующуюся на принципах доказательной медицины
- **Своевременная прецизионная терапия**

