

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

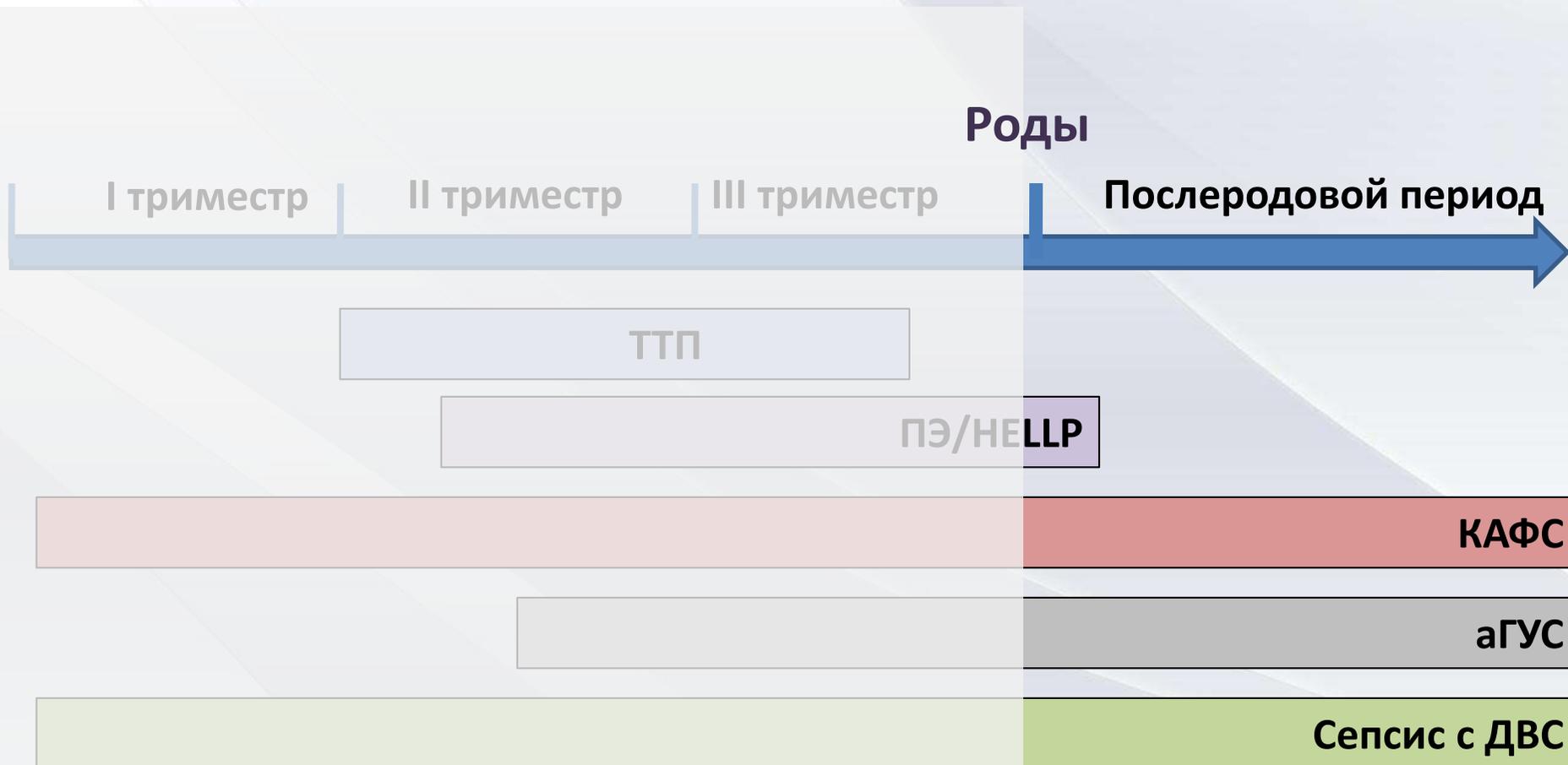
Синдром послеродовой ТМА

Ю.В. Коротчаева

VIII Московская научно-практическая конференция,
посвященная Всемирному Дню Почки 2018 «Женское
здоровье и почки»

15 марта 2018г., г.Москва

Акушерская ТМА



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- экстренное кесарево сечение (живой мальчик 2490 г, 48 см.)

Общая кровопотеря 1300 мл.

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

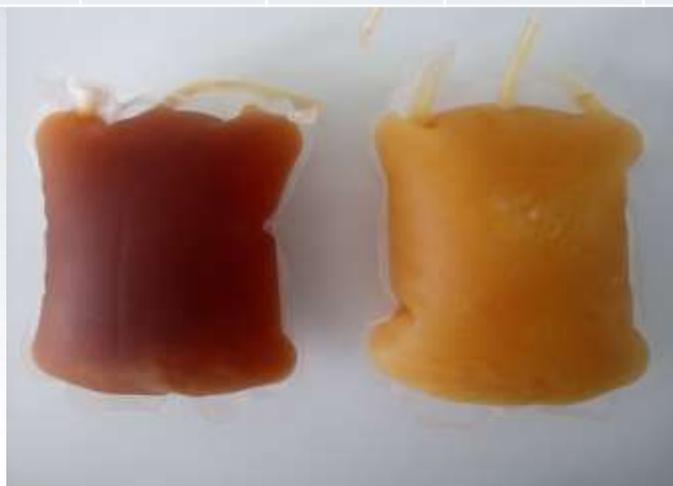
- ГД
- Преднизолон
- Инфузионная терапия

ПО 50мл/кг

Экулизумаб

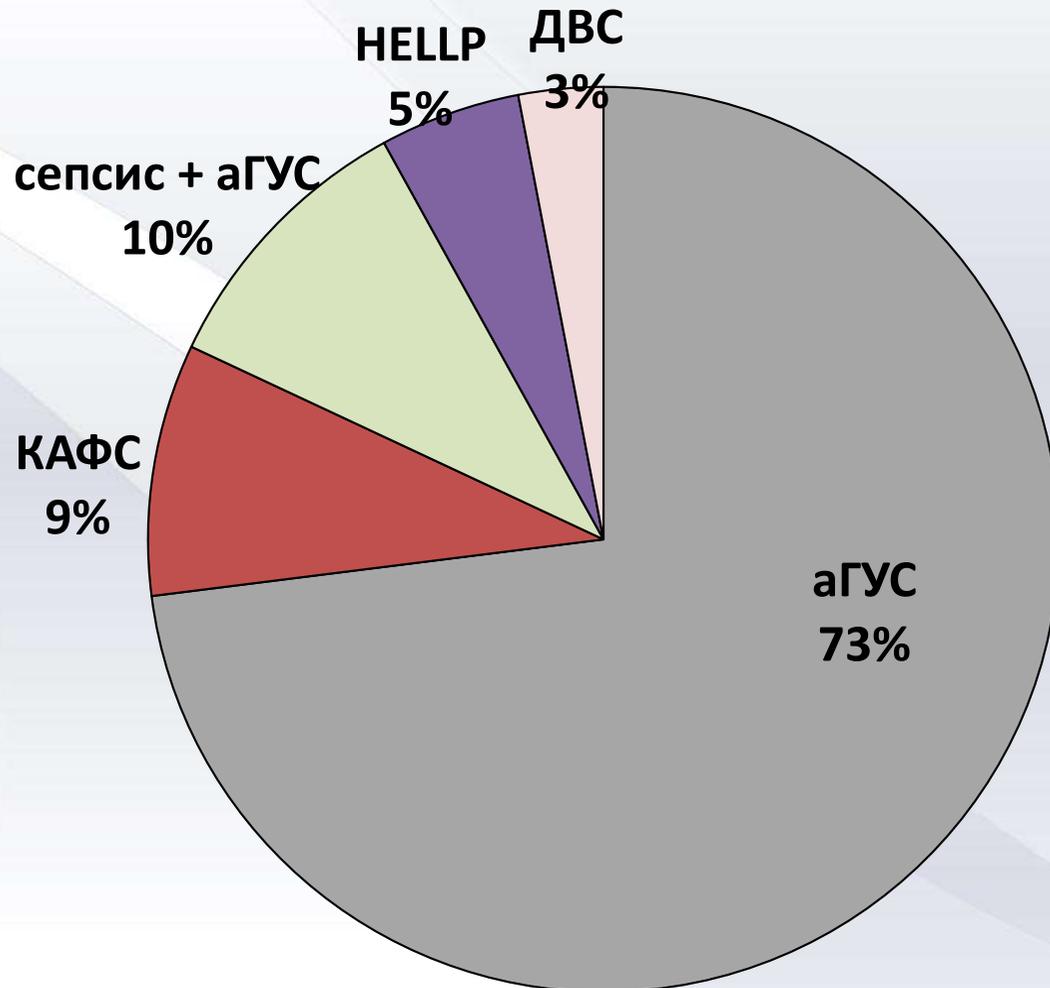
	12.06	13.06	15.06	16.06	17.06
Гемоглобин, г/л	58	80	92	114	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	29	48	40	61	
Креатинин, мкмоль/л	250	306	227	230	
АСТ, ЕД/л	305	127	55	34	
АЛТ, ЕД/л	145	66	31	25	
ЛДГ, ЕД/л	1995		1803	1255	

роды



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

Спектр акушерских ТМА среди с предполагаемым диагнозом аГУС (n=58)



Клинические проявления послеродовой ТМА:

- МАГА
- Тромбоцитопения
- ОПП
- ↑ АСТ, АЛТ
- Нарушение сознания
- Дыхательная недостаточность
- Острая сердечная недостаточность

Дифференциальный диагноз послеродовой ТМА

СИМПТОМЫ	HELLP	аГУС	КАФС	Сепсис с ДВС
Динамика после родов (в течение 24-48 час)	положительная	нет отрицательная	нет отрицательная	нет отрицательная
Частота АГ	80%	80-100%	80-100%	↓АД
МАГА	да	да	да	да
Тромбоцитопения	да	да	да	да
ОПП	3-15%	100%	70%	да
Коагулопатия	-/+	-/+	-/+	++
↓ ADAMTS13 (но $\geq 10\%$)	-/+	-/+	-/+	+
А и/или В тромбозы	нет	нет	да	да
ПОН	да	да	да	да
Активация АПК	да	да	да	М.б

История заболевания

В 2015 г. (21 год) 1-я беременность, протекала без изменений (срочные роды на 42 неделе, ребенок 3500 гр, рост 52 см).

В 2016 г. (22 года) 2-я беременность - выкидыш на сроке 10 недель.

В 2017 г. – 3-я беременность (настоящая)

С 35 недели - отеки нижних конечностей, АД до 140/100 мм.рт.ст.

Госпитализирована в Перинатальный центр по месту жительства. При обследовании:

✓ гемоглобин (Hb) 118 г/л ПУ 0,5 г/л

✓ тромбоциты 263 тыс в мкл

✓ фибриноген 3,5г/л

✓ креатинин сыворотки 64 мкмоль/л.

Диагноз: Преэклампсия. В результате терапии магнезией, допегитом 250мг 2 р/с, амлодипином 10мг 2р/с АД стабилизировалось на уровне 110/70 мм.рт.ст.

Через 4 дня, на сроке 35-36 недель – преждевременная отслойка плаценты, острый дистресс синдром плода, экстренное оперативное родоразрешение (ребенок 2650 гр., 45см). Объем кровопотери составил 1500мл.

Через 2 часа после родоразрешения:

- ✓ Гемоглобин 109-83 г/л,
- ✓ Тромбоциты 161-86 тыс. в мкл
- ✓ Лейкоциты 12,8 – 35,6 тыс
- ✓ АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, глюкоза – N

В течение суток

Диурез ↓ 300 мг/с

АД ↑ 140/100 мм.рт.ст

- ✓ Креатинин 329 мкмоль/л (N до 110)
- ✓ АСТ – 188 ед/л (норма 0-40)
- ✓ непрямой билирубин – 83 мкмоль/л (N 5-21)
- ✓ ЛДГ – 2108 ед/л (N 240-480)
- ✓ Фибриноген 1,6 г/л (N 1,8-4,0).

Гемоглобин – 80-76 г/л

Тромбоциты – 51 тыс. в мкл

Лейкоциты – 34 тыс.

УЗИ – свободная жидкость в брюшной полости, гематома швов на матке

Экстренная релапаротомия, экстирпация матки по жизненным показаниям. Объем кровопотери 600 мл.

Суммарный объем кровопотери 2100 мл

В динамике:

- ✓ острая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ
 - ✓ ОПП (анурия, гипергидратация), начата терапия сеансами ПВВГДФ.

 - ✓ гемоглобин 76-83 г/л
 - ✓ тромбоциты 51-66 тыс в мкл
 - ✓ ЛДГ 2108 – 3775 ЕД/л
 - ✓ креатинин 329 мкмоль/л.
- лейкоциты 34-12 тыс.
рост м/флоры при посеве крови -отр
АСТ 188 – 39 ЕД/л

Диагноз: ТМА.

Лечение:

Инфузионная терапия

Антибактериальная терапия

Трансфузии эритроцитарной массы, СЗП (в виде трансфузий по 500 мл/сут.).

ADAMTS 13 – 42% (N 93 – 113%)

АНФ отр.

C₃ 1,07 г/л (N 0,83 – 1,93)

C₄ 0,14 г/л (N 0,15 – 0,57)

волчаночный антикоагулянт– 1,29 сек. (N<1,2)

Диагноз: аГУС.

Лечение

Роды
28.03.17

Экулизумаб
900 мг

1200 мг

отменен

31.03.17

28.04.17

Гемоглобин, г/л

83 – 98

110

Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$

66 – 259

218

Креатинин, мкмоль/л

330

115

ЛДГ, ЕД/л

3775 – 1571

576

Прекращена
ИВЛ

Прекращена
ЗПТ

Клексан 0,6 мг/с

- острый
флеботромбоз
глубоких вен правой
нижней конечности
- ↓ зрения

ВА- пол.(1,56 сек)

↑ антител к $\beta 2$ -ГП-1 - 48,53 отн.ед./мл
(N < 20)

АКЛ - N

Диагноз: ПАФС

Диагностические критерии КАФС (принятые на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.)

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов¹
2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе².
4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к антикардиолипину, и/или анти-b2-гликопротеину I³

Диагнозу КАФС (definite CAPS) соответствует наличие всех четырех указанных критериев.

Вероятный диагноз КАФС (probable CAPS) можно заподозрить при обнаружении следующих комбинаций критериев:

- всех четырех критериев с вовлечением двухорганов или систем органов;
- всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);
- критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);
- критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение первого месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию)

¹Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии – более 180/110 мм рт. ст., протеинурии – более 500 мг/сут.

²При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

³Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в двух случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 нед.

Комплементарный статус у больных КАФС и аГУС

Диагноз	CFH, мкг/мл	Активность CFH, %	CFI, мкг/мл	CFB, мкг/мл	CFD, нг/мл
здоровые	140-260	70-130	178-331	280-520	78-145
КАФС	797,33 (±156,26)	26 (±13)	260,11 (±122,94)	676 [346;1392]	292,56 (±171,13)
аГУС	726,79 (±221,39)	59 (±32)	407,43 (±187,11)	426,5 [367;496]	388,50 (±190,53)
р	0,451	0,025	0,015	0,346	0,344

Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Юрова В.А., Кучиева А.М., Рощупкина С.В., Шилов Е.М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Вестник РАМН. 2017;72(1):42-52. DOI:[10.15690/vramn769](https://doi.org/10.15690/vramn769)

Уровень активности компонентов комплемента и экулизумаб-С5 комплексов у пациентки с ПАФС до и после родов и лечения экулизумабом соответственно

	Reference range (adult)	Patient day 0 [*]	Patient day 8 [†]	Infant day 8 [†]
C1q, %	78–131	55	47	33
C4, g/L	0.1–0.5	0.20	0.18	0.06
C3, g/L	0.7–2.0	1.38	1.40	0.41
C5, %	72–171	159	272	43
C6, %	63–154	128	119	15
C7, %	64–154	112	129	47
C8, %	45–203	91	99	19
Classical pathway activity, %	>40	100	3	0
Lectin pathway activity, %	>10	100	11	0
Alternative pathway activity, %	>10	28	1	0.5
Eculizumab-C5 complexes, µg/mL		0	98	0.3

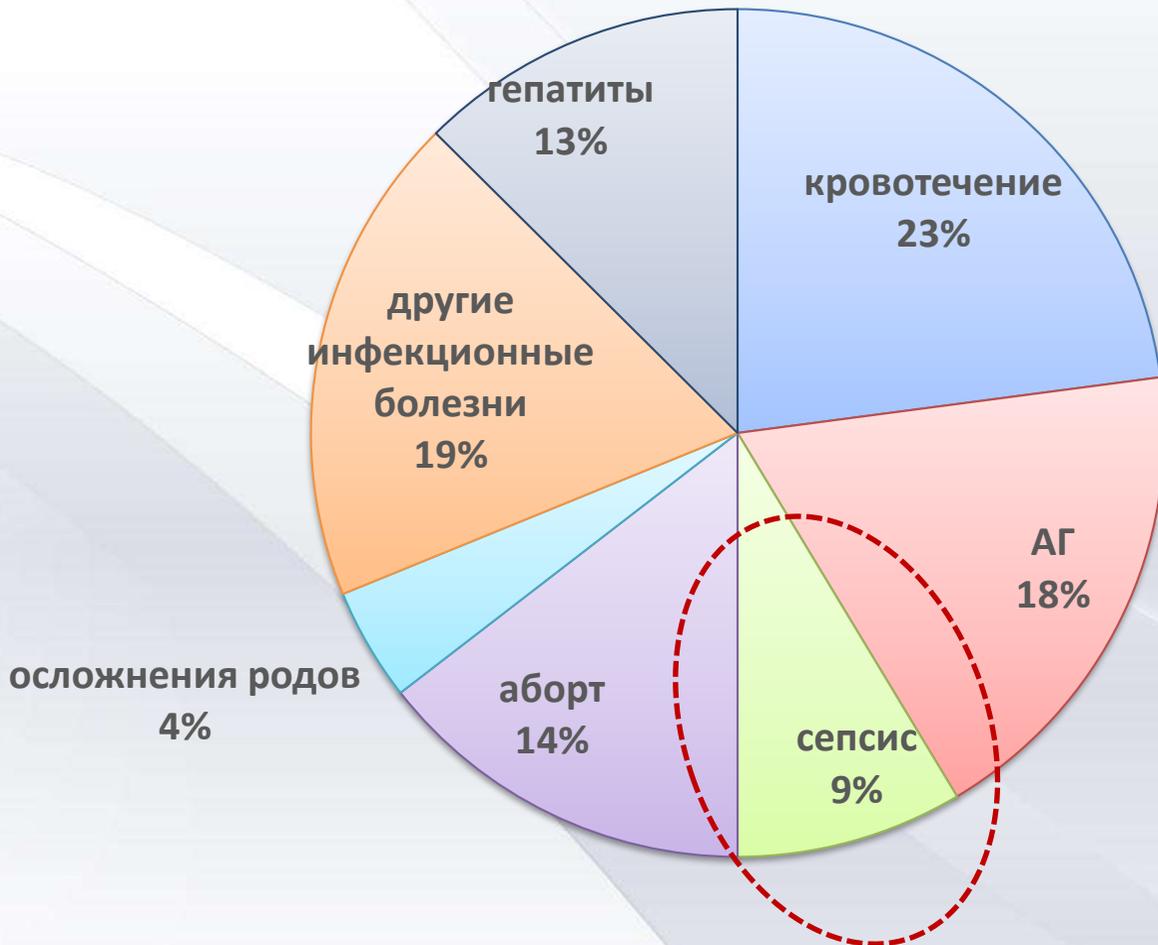
* Day 0: day of the 1st dose of eculizumab (sample obtained before treatment).

† Day 8: day of delivery by caesarean section (day after the 2nd dose of eculizumab).

MEDICINE

Gustavsen, Alice; Skattum, Lillemor; Bergseth, Grethe; Lorentzen, Bjorg; Floisand, Yngvar; Bosnes, Vidar; Mollnes, Tom Eirik; Barratt-Due, Andreas
Medicine96(11):e6338, March 2017.doi: 10.1097/MD.0000000000006338

Причины материнской смертности



Обязательными критериями

для диагноза сепсиса являются **очаг инфекции и наличие признаков полиорганной недостаточности.**

Синдром системного воспалительного ответа не является более обязательным критерием сепсиса, так как отсутствует у каждого восьмого пациента с тяжелым сепсисом

Факторы риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве

- Внебольничный, инфицированный аборт
- Низкий социально-экономический статус
- Иммунодефицитное состояние
- Хронические очаги инфекции
- Сахарный диабет
- Преждевременные роды
- Анемия
- Оперативные вмешательства (кесарево сечение)
- Кровопотеря, геморрагический шок
- Внутриматочные манипуляции
- Преэклампсия и эклампсия



Дополнительные
комплемент-
активирующие
состояния

Пациентка К., 23 года.

**2-я (настоящая)
беременность**

39 нед

1. Инфекция

2. Диарея

3. HELLP-
синдром

4. Роды

5. Ручное отделение
последа

6. Кровотечение

7. Ампутация матки

8. Сепсис

02.11.15 - роды

02.11. – 12.11.15

Ухудшение состояния:

- Поражение ЦНС (кома, гемиплегия, при КТ – очаговых изменений не найдено)
- ОПН (олигоанурия, гипергидратация, креатинин 572 мкмоль/л)
- Сердечная недостаточность (гипергидратация, повышение тропонина 9,06 нг/мл)
- Дыхательная недостаточность (рецидивирующий отек легких, гидроторакс 420 мл, гемоторакс)
- УЗИ бр. полости: асцит (1800 мл)
- ЭГДС: эрозивный геморрагический гастрит, поверхностные язвы верхней трети желудка

Клинико-лабораторная динамика

Гемоглобин	36 - 70 г/л	Креатинин	86 – 572 - 224 мкмоль/л
Тромбоциты	40 – 84 тыс. в мкл	АсТ	256,7 – 54,5 ЕД/л
Лейкоциты	30,7 - 15 тыс. в мкл	АлТ	217,3 – 21,2 ЕД/л
ЛДГ	614 – 862 ЕД/л	билирубин	201,4 – 87,5 мг/дл
Прокальцитониновый тест	10 мкг/л	амилаза	92 – 42 ЕД/л

При дообследовании:

ADAMTS 13 23%

Атипичный гемолитико-уремический синдром

13.11.15 – 02.12.15 Терапия **экулизумабом** (проведено 3 инфузии экулизумаба по 900 мг еженедельно)

Клинико-лабораторная динамика:

- Восстановление сознания
- Регрессирование отекающего синдрома;
- Нормализация тромбоцитов (200тыс)
- Нормализация функции почек (креатинин крови до 90 мкмоль/л)

02.12.15 транспортирована в Клинику им. Е.М. Тареева

При поступлении

- Температура тела 38,6 – 36,8°C
- Гнойное отделяемое из плеврального дренажа, нагноение послеоперационного рубца
- ЦНС: правосторонний гемипарез
- Легкие: гемоторакс
- «бурая» моча
- Парапанкреатический абсцесс?

Гемоглобин 96 г/л

Тромбоциты 800 тыс. в мкл

Лейкоциты 23 тыс. в мкл

Креатинин 0,7 мг/дл

билирубин 67 мг/дл

амилаза 3N

ЛДГ 902 ЕД/л

Переведена в ОРИТ гнойной хирургии

- 04.12. – ↑ t до 39°C, генерализованный судорожный припадок
- Посев крови: рост м/флоры

Лечение

- Санация раневых поверхностей
- СЗП
- Линезолид, тазоцин, ципрофлоксацин

Клинико-лабораторная динамика

- Улучшение состояния, удаление трахеостомы, пациентка стала активно общаться
- Нормализация температуры
- Регресс неврологической симптоматики

Гемоглобин	96 – 100 г/л	Креатинин	0,57 мг/дл
Тромбоциты	800– 336 тыс. в мкл	АсТ	21,9 ЕД/л
Лейкоциты	23 – 7,6 тыс. в мкл	АлТ	23,7 ЕД/л
ЛДГ	902 – 656 ЕД/л	билирубин	40 мг/дл

С 09.12.15 продолжено лечение экулизумабом

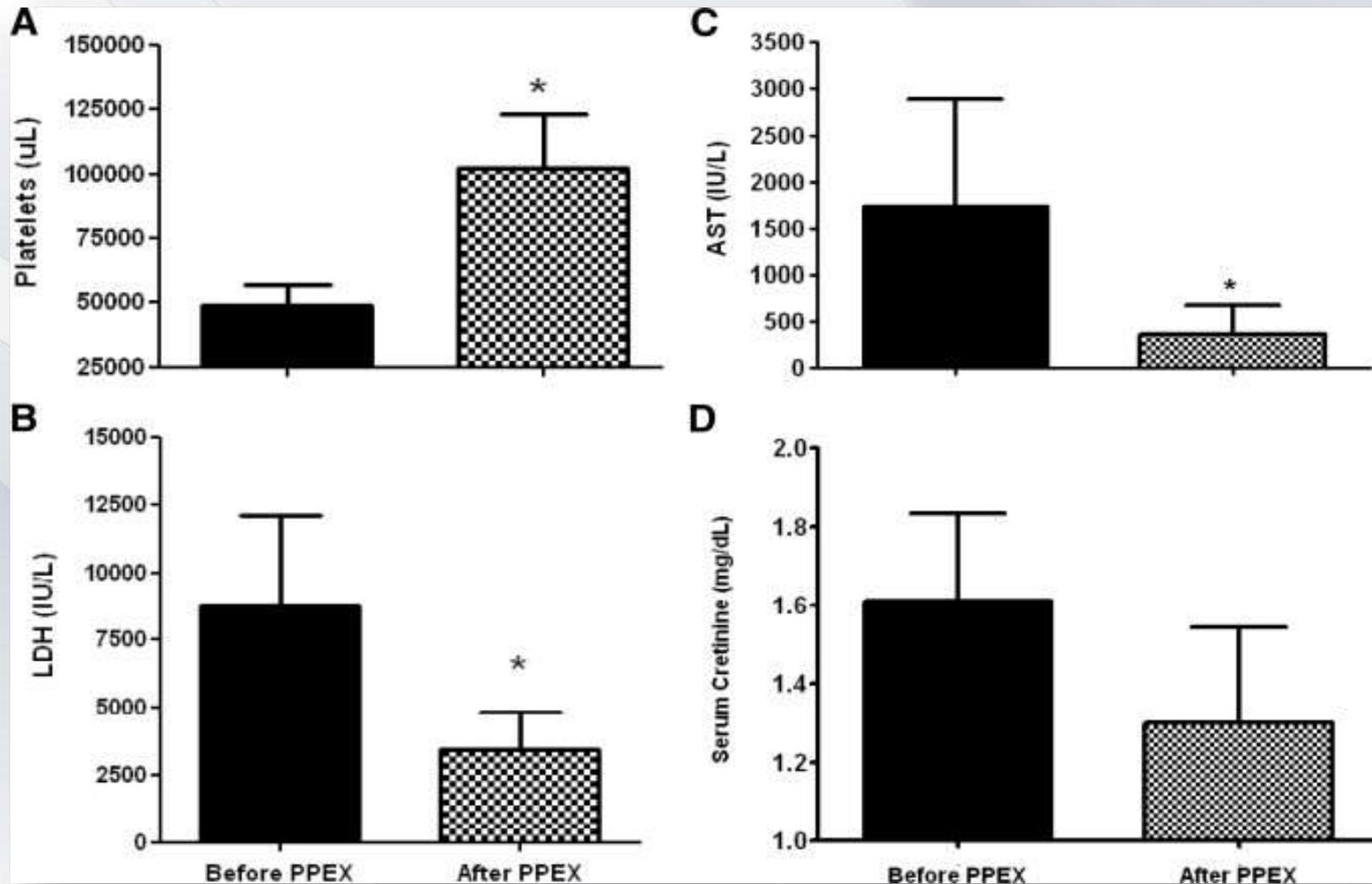
В 2016 – исследование генов системы комплемента – патогенных мутаций, ассоциированных с аГУС не выявлено

Прогноз и лечение различных форм послеродовой ТМА

Показатель	HELLP	аГУС	КАФС	Сепсис с ДВС
Почечный прогноз	функция почек восстанавливается полностью	Неблагоприятный (ТПН 75%)	Неблагоприятный	отн.благоприятный
Материнская смертность	0-1,1%	26% (n=45)	??	15%
Лечение	СЗП, Экулизумаб?	СЗП, Экулизумаб	СЗП, Экулизумаб?	СЗП, АБ

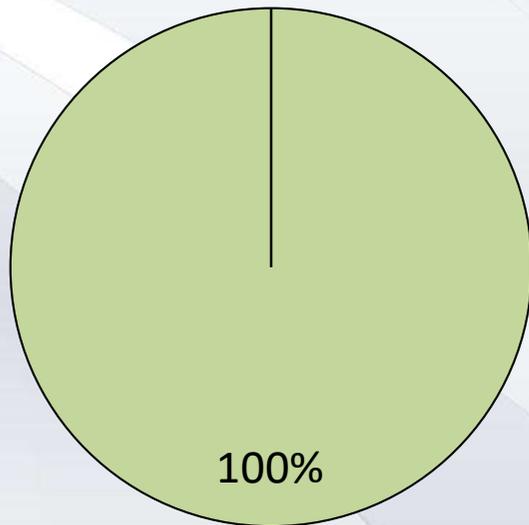
Sibai BM, Ramadan MK, Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):1000-6; Fakhouri F, Vercel C. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Dec;7(12):2100-6. Gustavsen, Alice; Skattum, Lillemor; Bergseth, Grethe; Lorentzen, Bjorg; Floisand, Yngvar; Bosnes, Vidar; Mollnes, Tom Eirik; Barratt-Due, Andreas Medicine96(11):e6338, March 2017.doi: 10.1097/MD.0000000000006338

Динамика лабораторных показателей в результате плазмообмена у пациенток с синдромом послеродовой ТМА

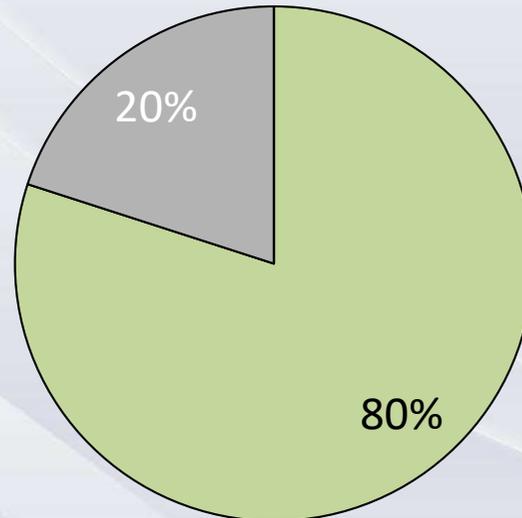


Почечный исход и летальность при различных формах акушерской ТМА

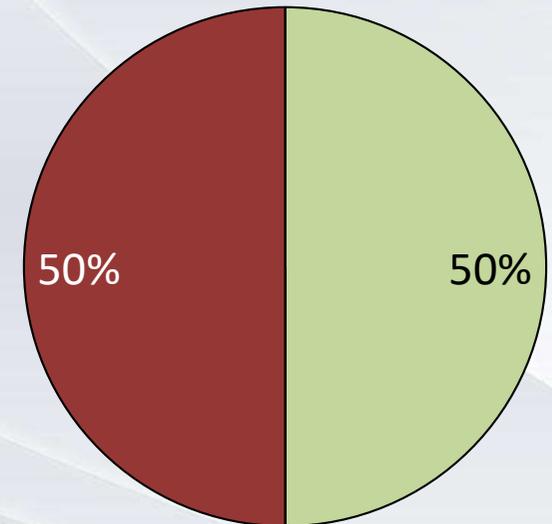
HELLP
n=3



КАФС
n=5



Сепсис с аГУС
n=8



- функция почек восстановилась
- ХБП 4-5 ст.
- ГД
- летальность

Почечный исход и летальность в разные сроки от начала лечения Экулизумабом и без лечения препаратом

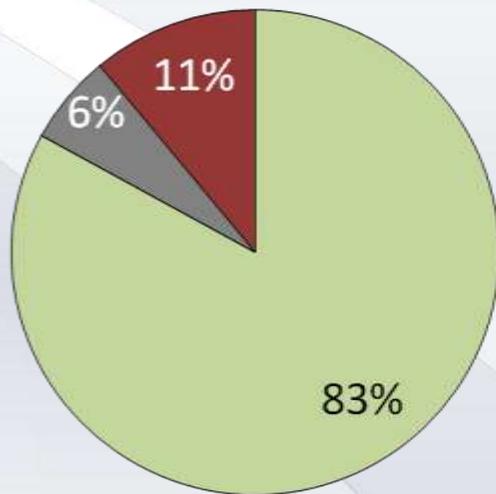
Экулизумаб +

без Экулизумаба
(плазмаферез)

n=22

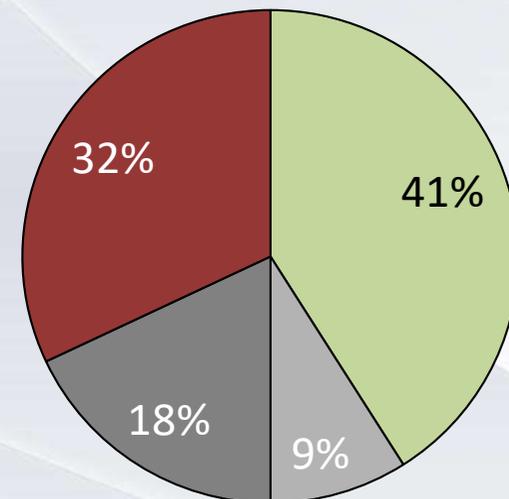
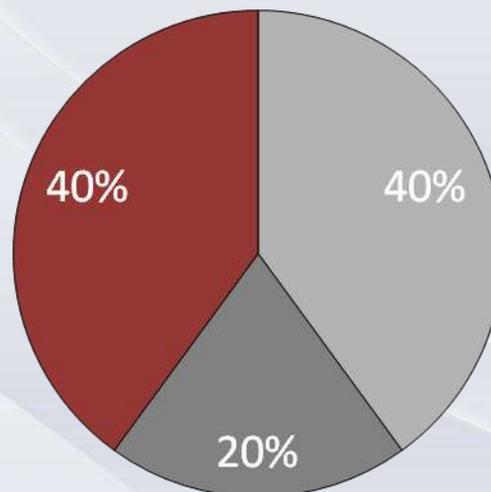
≤ 1-2 недель

n=18



>3 недель

n=5



- функция почек восстановилась
- ХБП 4-5 ст.
- ГД
- летальность

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС, получавших и не получавших Экулизумаб.

Показатель	Экулизумаб (+)		Без Экулизумаба		U;p
	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	M ± m	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Нв, г/л	59,7±12,6	61,0 [54.0; 69.0]	69,4±18,6	70,5 [54.5; 78.5]	176; 0,08
Тр.,тыс мкл	39,6±28,8	31,0 [20.0; 49.0]	64,9±35,7	58,0 [38.2; 96.0]	132; 0,006
Cr, мкмоль/л	623,4±482,7	496,0 [409.0; 641.0]	409,9±205,7	420,0 [241.0; 534.0]	154; 0,04
ЛДГ. ЕД/л	2835,1±2632,3	2000,0 [1170.0; 3069.0]	2325,7±2028,8	1682,0 [831.0; 3031.0]	220; 0,61
Кол-во пораженных органов	3,91±1,16	4,0 [3.0; 5.0]	3,41±1,05	4,0 [2.0; 4.0]	188;0,1

Исход пациенток с акушерским аГУС в зависимости от сроков начала терапии Экулизумабом (n=23)

Начало терапии	Исход для жизни		ОШ 5,33 (0,52; 54,03) p = 0,157
	Жива	Умерла	
</= 2 недель	16	2	
> 3 недель	3	2	

Начало терапии	Почечный исход		ОШ 48,71 (2,15; 1101,91) p = 0,015.
	Благоприятный	Неблагоприятный	
</= 2 недель	15	3	
> 3 недель	0	5	

Заключение

- Синдром послеродовой ТМА включает в себя все формы ТМА, кроме ТТП
- У пациенток с послеродовой ТМА необходимо проводить дифференциальную диагностику между HELLP-синдромом, аГУС, КАФС, сепсисом с ДВС
- Положительная динамика в сроки до 48 час после родоразрешения позволяет утвердиться в диагнозе HELLP-синдром. В противном случае могут обсуждаться другие формы ТМА (аГУС, КАФС, сепсис с ДВС)
- СЗП – основа лечения послеродовой ТМА, в том числе HELLP-синдрома. Раннее начало плазмотерапии в режимах ПО или ИП способствует улучшению прогноза при акушерских ТМА
- **Своевременное начало терапии Экулизумабом почти в 50 раз повышает шанс на восстановление функции почек при акушерском аГУС**
- Вероятно Экулизумаб может быть использован при тяжелых формах акушерского КАФС.

Спасибо за внимание !