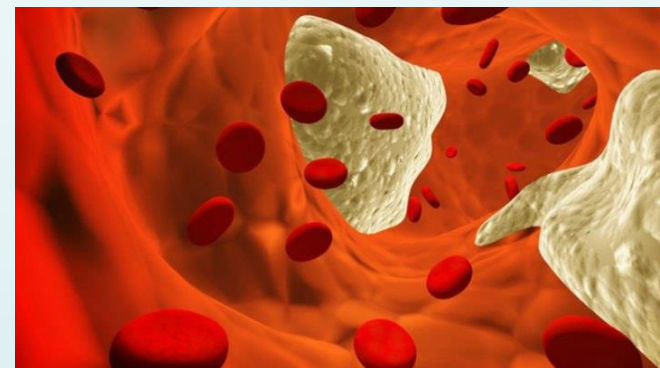


Проблема атипичной преэклампсии в современном акушерстве



Курлович И.В., заместитель директора по научной работе РНПЦ «Мать и дитя», к.м.н., доцент;

Пересада Ольга Анатольевна – профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПКиПКЗ УО «БГМУ», д.м.н., профессор;

Панкратова О.А., врач-акушер-гинеколог (заведующий) отделения патологии беременности № 1 «Мать и дитя», к.м.н.

2024 год

Тромботическая микроангиопатия

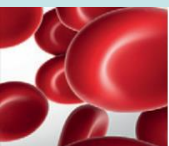
- ТМА – клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микроваскулярным тромбозом артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов
- Актуальность проблемы ТМА обусловлена ростом распространенности в мире, высоким риском материнской и перинатальной смертности, неблагоприятным прогнозом восстановления функции почек при полиорганной недостаточности

Типичные проявления ТМА

- Типичными проявлениями тромбоцитопенической микроангиопатии в акушерстве являются:
- тяжелая преэклампсия/эклампсия
- HELLP-синдром
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- атипичный гемолитико-уремический синдром
- катастрофический антифосфолипидный синдром

Тромботическая микроангиопатия

- Беременность и послеродовой период являются периодами высокого риска для различных форм тромботической микроангиопатии (ТМА). Тем не менее, лечение связанной с беременностью ТМА остается плохо определенным
- Необходимо обобщить текущие знания об этих потенциально тяжелых заболеваниях и предложить практический клинический подход к диагностике и лечению связанной с беременностью ТМА
- Подход должен учитывать сроки возникновения ТМА во время беременности или в послеродовом периоде, сопутствующие симптомы, лабораторное обследование первой линии и оценку возможных причин возникновения связанной с беременностью ТМА
- Цели этого подхода: срочно управлять тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) с помощью тестирования активности ADAMTS13; рассмотреть альтернативные расстройства с признаками ТМА (преэклампсия / эклампсия; HELLP-синдром; антифосфолипидный синдром); или, в конечном итоге, диагностировать атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС; диагноз исключения)
- Хотя эти состояния редко регистрируются, диагностика ТТП и аГУС, связанных с беременностью и послеродовым периодом, имеет первостепенное значение, поскольку оба требуют срочного специального лечения



blood®

Special Report

Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group

Спектр связанных с беременностью ТМА

- ТМА относится к типу повреждения эндотелиальных клеток различной степени тяжести, которое преимущественно поражает почки, головной мозг и сердце
- Однако диагноз чаще всего основывается на данных, составляющих классическую триаду тромбоцитопении, механической гемолитической анемии и дисфункции органов, особенно центральной нервной системы (измененное сознание, судороги), почек (острое повреждение почек) и сердце (повышенный уровень тропонина в сыворотке, ишемия, внезапная смерть)
- Наиболее частыми причинами гемолитической анемии и тромбоцитопении с поражением органов во время беременности являются преэклампсия (ПЭ) / эклампсия и HELLP-синдром
- Острая жировая дистрофия печени у беременных также может иметь некоторые признаки ТМА
- Реже ТМА, связанная с беременностью, связана с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС; ТМА с преимущественным поражением почек) или с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП; ТМА с преобладающим гематологическим и неврологическим поражением)
- Характерную триаду можно также найти в условиях тяжелых аутоиммунных заболеваний, в основном системной красной волчанки (СКВ) и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС)

Диагностика ТМА, связанной с беременностью

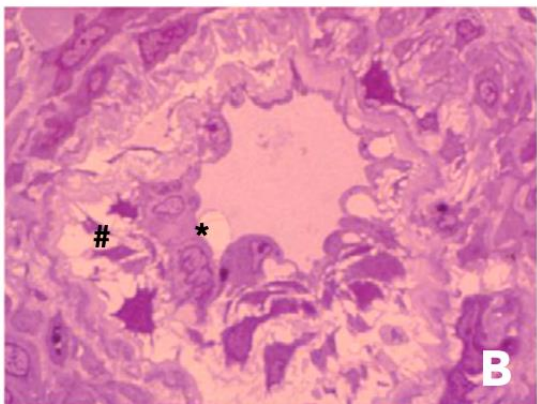
- ТМА при беременности диагностируется на основании количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, уровня гемоглобина менее 10 г/дл, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови в 1,5 раза выше верхнего предела нормы, неопределяемого сывороточного гаптоглобина, отрицательный прямой эритроцитарный антиглобулиновый тест и (1) наличие шистоцитов в мазке крови или (2) признаки ТМА при биопсии почки (или другого органа)
- *Количество тромбоцитов снижается во время нормальной беременности: у 10% пациенток с неосложненной беременностью количество тромбоцитов составляет $150 \times 10^9/\text{л}$ во время родов. Таким образом, пороговое значение количества тромбоцитов составляет $100 \times 10^9/\text{л}$ для диагностики ТМА, связанной с беременностью. Острое повреждение почек (ОПП) часто встречается при большинстве типов ТМА, связанных с беременностью, за исключением ТТП. Общепринятого определения ОПП во время беременности не существует. Различные доступные определения относятся к рекомендациям по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек (KDIGO): удвоение или увеличение более 26 мкмоль/л креатинина сыворотки. Определение, используемое в этом отчете, основано на креатинине сыворотки более 90 мкмоль/л и / или более 25% увеличении по сравнению с исходными значениями*

Ключевой механизм патогенеза

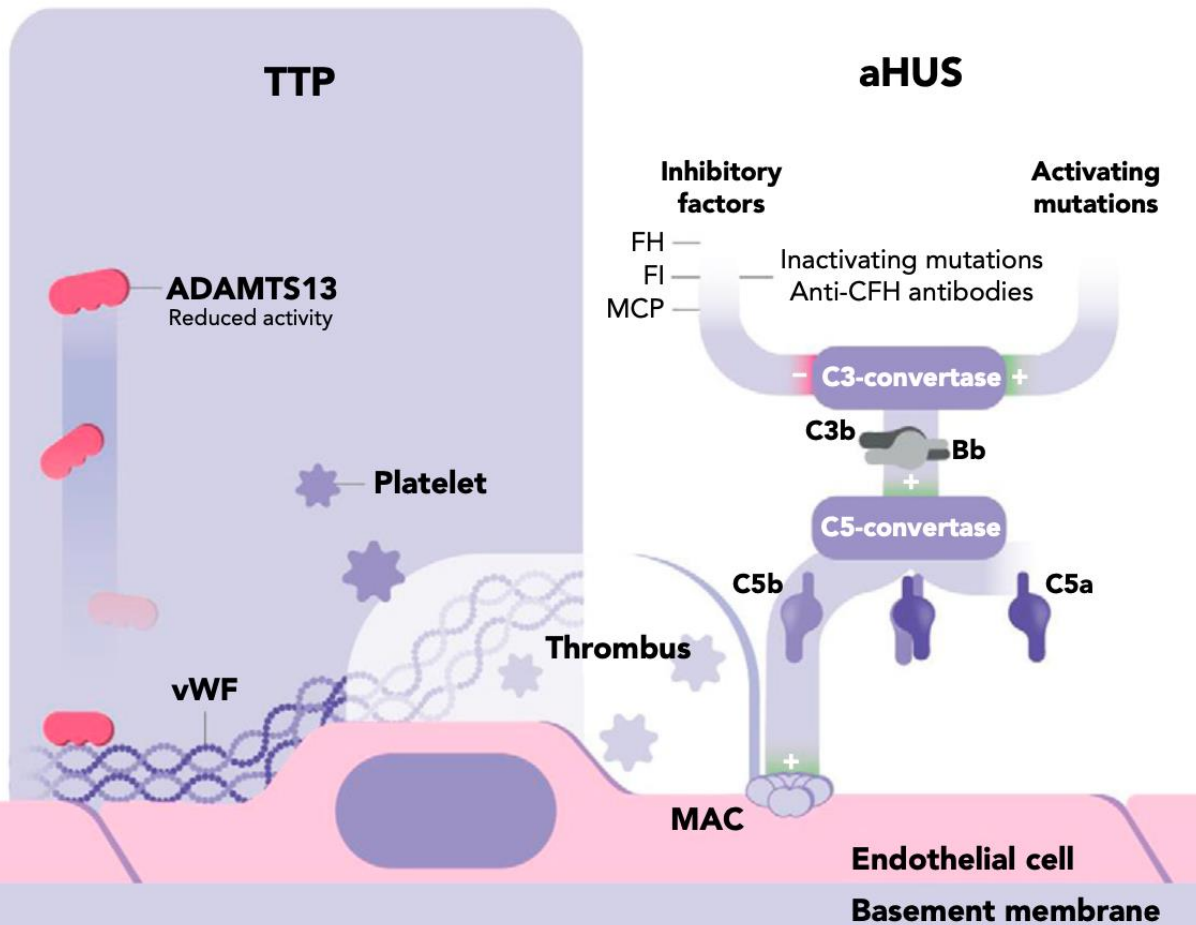
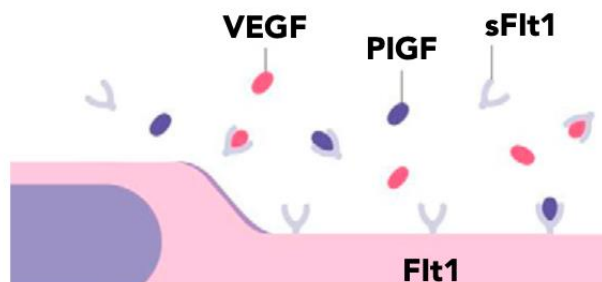
- Ключевым механизмом патогенеза ТМА являются прогрессирующее повреждение эндотелия, развитие воспалительного ответа и активация процессов коагуляции с развитием тромбозов
- Тромбоцитопения и гемолитическая анемия при ТМА обусловлена разрушением эритроцитов в измененном капиллярном русле и потреблением тромбоцитов на образование микросгустков
- Эти изменения свидетельствуют о том, что механизм гемолитической микроангиопатической анемии при ТМА связан не с иммунным, а с механическим гемолизом эритроцитов из-за сужения просвета сосудов
- Морфологические исследования сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол) при ТМА выявили утолщение сосудистых стенок, отек и слущивание эндотелиальных клеток от базальной мембраны, обструкцию просвета пораженного сосуда и тромбоцитарные тромбы
- Преэклампсия – специфический вариант ТМА, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз

Патогенез ТМА во время беременности и в послеродовом периоде

A TMA-inducing environments



GRAVID ENDOTHELIUM



Патогенез ТТП

- ТТП связана с выраженным дефицитом ADAMTS13, металлопротеиназы, продуцируемой печенью, которая специфически расщепляет сверхбольшие мультимеры VWF (ULVWF) – наиболее гемостатически активные виды VWF
- Тяжелый дефицит ADAMTS13 (уровень фермента менее 20%) документируется от 1 из 17000 до 1 из 200000 беременностей, что делает ТТП редким осложнением беременности
- Беременность является триггером ТТП во взрослом возрасте у женщин с генетическим дефицитом ADAMTS13
- Дефицит ADAMTS13 может быть приобретенным (ингибирующие аутоантитела, направленные против ADAMTS13 при иммунной ТТП) или наследственным (рецессивно наследуемые двуаллельные мутации кодирующего гена при наследственной ТТП) (синдром Upshaw-Schulman) (около 3% случаев)
- Следовательно, дефицит ADAMTS13 приводит к накоплению в тромбоцитах гиперадгезивных мультимеров (ULVWF) с последующим спонтанным образованием микротромбов в микроциркуляторном русле, фрагментацией эритроцитов, проецируемых на тромбы, и ишемическим повреждением органов
- При нормальной беременности активность ADAMTS13 постепенно и неуклонно снижается на 50% со второго триместра до родов (вероятно, из-за повышенного высвобождения VWF)
- Снижение активности ADAMTS13 (от 20% до 40%) также регистрируется у пациентов с ТЭЛА / эклампсией, HELLP-синдромом или связанным с беременностью ГУС, но в целом остается компенсированным
- Таким образом, только связанная с беременностью ТТП определяется тяжелым дефицитом (<20%) активности ADAMTS13, который, как правило, возникает наиболее часто во втором и третьем триместрах

Патогенез ГУС

- ГУС может быть вызван различными механизмами повреждения эндотелиальных клеток, что приводит к общему активированному протромботическому процессу в этих клетках
- Наиболее частыми формами ГУС являются:
- Шига-токсин-продуцирующий *E coli*-ассоциированный ГУС (STEC-HUS, возникающий из-за шига-подобного токсина – индуцирует повреждение эндотелия)
- вторичный ГУС, связанный со злокачественными новообразованиями, лекарствами, аутоиммунным заболеванием или инфекцией

Патогенез аГУС

- **Опосредованный компонентом атипичный ГУС (аГУС) связан с нарушением регуляции альтернативного пути компонента**
- **Альтернативная конвертаза С3, ключевой фермент альтернативного пути, состоящий в основном из С3b и Вb, находится в состоянии непрерывной низкоуровневой активации**
- **Три основных ингибитора жестко контролируют этот фермент: фактор H (FH) (циркулирующий белок, который прикрепляется к нормальным эндотелиальным клеткам), мембраносвязанный белок-кофактор мембраны (MCP), которые оба связывают С3b, и фактор I (FI), который расщепляет С3b**
- **Гиперактивация альтернативной конвертазы С3 может быть результатом инактивации мутации в генах, кодирующих FH, FI и MCP, или активации мутаций в генах, кодирующих FB и С3**
- **Неконтролируемая активация конвертазы С3 приводит к образованию конвертазы С5 и расщеплению С5 на С5a и С5b**
- **Это инициирует образование на поверхности эндотелиальной клетки комплекса мембранной атаки (MAC), цитотоксической мультипротеиновой структуры**
- **Индуцированное компонентом повреждение и активация эндотелиальных клеток способствует образованию тромбов и процессу ТМА**

Патогенез аГУС

- ГУС, связанный с беременностью, также является редким заболеванием
- ГУС, связанный с беременностью, является единственной формой ТМА, которая наиболее часто встречается (три четверти случаев) в послеродовом периоде (до 3 месяцев после родов). Однако ГУС, связанный с беременностью, может возникнуть и во время беременности
- Несмотря на то, что механизмы ассоциированной с беременностью ТТП и ГУС были выяснены, ассоциированная с беременностью ТМА по-прежнему вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы
- С одной стороны, ПЭ / эклампсия и HELLP-синдром, которые встречаются гораздо чаще, чем ТТП и аГУС, могут иметь клинические и лабораторные особенности ТМА, которые в подавляющем большинстве случаев спонтанно разрешаются после родов
- С другой стороны, пациенты с аГУС, связанным с беременностью (и в меньшей степени с ТТП), часто имеют тяжелую гипертензию, протеинурию и ОПН в качестве первых симптомов и могут имитировать ПЭ / эклампсию или HELLP-синдром
- Более того, беременность у пациенток с хорошо охарактеризованным аГУС или ТТП может быть осложнена ТЭЛА / эклампсией или HELLP-синдромом
- Наконец, ТМА может быть связана с обострением аутоиммунных системных расстройств, включая катастрофический АФС, во время беременности и в послеродовом периоде. Выявление этой потенциальной причины ТМА имеет решающее значение для реализации специфических методов лечения (высокие дозы стероидов, антикоагулянты, плазмаферез и циклофосфамид)

Патогенез ТМА (преэклампсия)

- Во время беременности возникновению ТМА может способствовать специфический фенотип «эндотелия беременных», являющийся следствием антиангиогенного состояния, характерного для беременности: **относительный дисбаланс между ангиогенным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактором роста плаценты (PlGF) и антиангиогенной растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1)**
- ТМА является следствием активации **эндотелиальных клеток**, которая приводит к набуханию эндотелиальных клеток и отслоению от базальной мембраны и в конечном итоге до тромбоза

Преэклампсия/эклампсия и HELLP-синдром

- Преэклампсия/эклампсия и HELLP-синдром представлены как варианты тромботической микроангиопатии
- HELLP-синдром встречается с частотой 0,5-0,9%. В 70% возникает в 3 триместре беременности, может возникнуть в течение 48 часов после родов на фоне нормального течения беременности
- У последней группы женщин выше риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности
- Уровень материнской смертности при HELLP-синдроме составляет 0-24%, основными причинами являются ДВС-синдром, отслойка плаценты, послеродовое кровотечение и острая почечная недостаточность
- Перинатальная смертность возрастает до 37%, плохой перинатальный прогноз связан с отслойкой плаценты, внутриматочной гипоксией и асфиксией, недоношенностью и низкой массой тела при рождении

Клиническая картина

- Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода
- Классическая триада симптомов преэклампсии (отеки, протеинурия, гипертензия) при HELLP-синдроме выявляется только в 40-60% случаев
- Ранними клиническими признаками HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86%), боли в эпигастральной области и в правом подреберье (86%), выраженные отеки (67%)
- Наиболее характерными проявлениями заболевания являются желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность
- Неврологическая симптоматика включает головную боль, судороги, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов, в тяжелых случаях – развитие комы
- Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений
- Лабораторными критериями HELLP-синдрома являются гемолиз, повышение ЛДГ до уровня 600 и более Ед/л, АСТ до уровня 70 и более ЕД/л, тромбоцитопения ($100 \times 10^9/\text{л}$ и менее)

Клиническое ведение пациентки с ТМА, связанной с беременностью

- При оказании медицинской помощи пациентки с ТМА, связанной с беременностью, следует учитывать **время возникновения ТМА** (во время беременности или в послеродовом периоде), **сопутствующие симптомы**, **лабораторное обследование первой линии**, **вероятностная оценка причин наступления ТМА** и **общие характеристики этого расстройства**: все эти **параметры определяют лечение**. В идеале это лечение должно происходить в специализированном центре
- Диагностический и терапевтический подход может отличаться у пациентки с первым эпизодом связанной с беременностью ТМА (необходимость углубленном обследовании) по сравнению с пациентом с историей ТТП, аГУС или аутоиммунным заболеванием, которые испытывает рецидив ТМА во время беременности
- Подход к ТМА, связанной с беременностью, имеет **два основных принципа**:
- Первый - срочно исключить или исключить связанную с беременностью ТТП с помощью тестирования активности ADAMTS13 из-за потенциальных опасных для жизни осложнений ТТП
- Второй - срочно диагностировать связанный с беременностью комплемент-опосредованный аГУС, чтобы начать специфическое лечение. На сегодняшний день не существует надежного диагностического теста на аГУС, и аГУС диагностируется путем исключения, как только все другие диагнозы были исключены с разумной клинической вероятностью

Основные состояния, связанные с особенностями ТМА во время беременности и в послеродовом периоде

ТМА определяется патологическим паттерном: набухание и отслоение эндотелиальных клеток от базальной мембраны, тромбы в микроциркуляторном русле и в почках, «двойной контур» базальной мембраны клубочков и растворение или ослабление мезангиального матрикса (мезангиолиз)

ТМА обычно диагностируется на основании клинико-патологической триады:

(а) периферическая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$)

(б) механическая гемолитическая анемия (гемоглобин менее 10 г/дл, ЛДГ - верхний предел нормы, неопределяемый гаптоглобин, шистоциты в мазке крови)

(с) травма органа

ТТП - ТМА с преимущественно гематологическим, неврологическим и потенциально сердечным поражением. Обычно связано с полным наследственным или иммунным дефицитом плазменной активности ADAMTS13

ГУС - ТМА с поражением преимущественно почек и потенциально неврологическим и сердечным поражением. Может быть связан с различными типами повреждения эндотелиальных клеток. Атипичный ГУС вызывается нарушением регуляции альтернативного пути комплемента

ГУС может включать внепочечные проявления, а **ТТП** может быть связана с серьезным почечным заболеванием, может оказаться трудным различить эти два состояния (только по клиническим проявлениям)

Основные состояния, связанные с особенностями ТМА во время беременности и в послеродовом периоде

Преэклампсия / эклампсия (ПЭ / Э) и гемолиз, повышение ферментов печени и тромбоцитопения (HELLP- синдром)

ПЭ определяется как гестационная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст. и / или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст.) в сочетании с ≥ 1 из следующих новых состояний в сроке беременности ≥ 20 недель:

Протеинурия

Острое повреждение почек (креатинин сыворотки ≥ 90 мкмоль / л)

Аланин- или аспартатаминотрансфераза > 40 Е/л \pm боль в правом верхнем квадранте или эпигастральной области живота

Эклампсия, помимо критериев, определяющих ПЭ, характеризуется измененным психическим статусом, нарушением зрения, инсультом, клоническими судорогами, сильными головными болями и стойкие зрительные скотомы (выпадение полей зрения)

Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолиз

Задержка роста плода, нарушение кровотока в артерии пуповины по данным доплерометрии или мертворождение

HELLP-синдром считается частью ПЭ / Э (наиболее тяжелая часть спектра ПЭ / Э)

Синдром ПЭ / Э и HELLP-синдром связаны с дисбалансом между ангиогенными (плацентарный фактор роста) и антиангиогенными (растворимый Flt1) факторами

На сегодняшний день синдром ПЭ / Э и HELLP-синдром не был связан ни с приобретенным или наследственным тяжелым ($< 20\%$) дефицитом активности ADAMTS13, ни с наследственной дисрегуляцией системы комплемента

Основные состояния, связанные с особенностями ТМА во время беременности и в послеродовом периоде

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) определяется возникновением молниеносного полиорганного поражения (головного мозга, почек, легких, кожи и т. д.) в результате обширного тромбоза мелких сосудов на фоне персистирования антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и антитела против β_2 -гликопротеина¹); это обычно связано с тромбоцитопенией и механической гемолитической анемией

Информация, помогающая в ведении пациентов с ТМА, связанной с беременностью

1. Контекст (ПЭ / Э, HELLP-синдром, тяжелое акушерское кровотечение), в котором возникает ТМА, имеет первостепенное значение
2. аГУС и ТТП - редкие расстройства в целом и во время беременности
3. Синдром ПЭ / Э и HELLP-синдром по-прежнему являются основной причиной ТМА, связанной с беременностью
4. На сегодняшний день не существует тестов для диагностики аГУС и нарушений системы комплемента, а результаты генетических тестов не требуются для диагностики в острой фазе. Нормальные показатели системы комплемента не исключают связанный с беременностью аГУС; и наоборот, активация системы комплемента не являются синонимами с аГУС, связанным с беременностью (временная активация комплемента может быть следствием повреждения эндотелия)
5. Связанный с беременностью аГУС или ТТП, маскирующийся под HELLP, - очень редкое явление
6. Повышенные уровни ферментов печени в сыворотке крови при аГУС крайне редки

Информация, помогающая в ведении пациентов с ТМА, связанной с беременностью

7. Отсутствие тромбоцитопении не исключает аГУС, связанного с беременностью

8. HELLP-синдром - это ТМА, поражающая в основном печень и реже почки (наиболее частым поражением почек является острый тубулярный некроз)

9. ПЭ / Э и HELLP- синдром не является преимущественно опосредованным компонентом ТМА

10. Самопроизвольное изменение почечных / гематологических параметров в течение первых 48 часов после родов имеет решающее значение для лечения ТМА, связанной с беременностью

11. Польза плазмафереза доказана только при иммунной ТТП, связанной с дефицитом ADAMTS13

12. В случае анурии (особенно в контексте послеродового кровотечения) следует исключить почечный корковый некроз (доплерография, магнитно-резонансная томография)

13. Биопсия почки, если это возможно, может быть полезной для дифференциальной диагностики между острым некрозом канальцев, ТМА и другими причинами острого почечного поражения

- **Цель:** рассмотреть тяжелые акушерские осложнения с позиции тромботической микроангиопатии
- **Материал и методы:**
- Проведен ретроспективный анализ 90 историй родов (форма № 096/у) женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени, а также 5 историй родов женщин с HELLP-синдромом и 1 – с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, родоразрешенных на базе РНПЦ «Мать и дитя» за период 2015 – 2021 гг.

Лабораторные признаки ТМА

- Анализ 90 историй родов женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени:
- тромбоцитопения выявлена в 9 (10%) случаях
- повышение активности ЛДГ – в 31 (34,4%) случае
- сочетанное снижение тромбоцитов и повышение активности ЛДГ отмечено у 7 (7,8%) женщин

Клинические примеры (преэклампсия)

- Из 90 проанализированных историй родов классические проявления ТМА в лабораторных данных наблюдались у 1 женщины (34 года) с преэклампсией тяжелой степени в 35-36 недель:
- резкое **снижение тромбоцитов** до $13 \times 10^9/\text{л}$, **повышение активности ЛДГ** до 1324 Е/л на фоне нормального уровня трансаминаз, **снижение гемоглобина** с 123 до 103 г/л за один день, увеличение билирубина, отрицательная проба Кумбса
- При анализе течения беременности отмечалось **умеренное снижение тромбоцитов с 25 недель**: уровень тромбоцитов $101-144 \times 10^9/\text{л}$

Клинические примеры (преэклампсия)

- В анамнезе у пациентки была одна беременность 12 лет назад, осложнившаяся в 28-29 недель тяжелой преэклампсией с тромбоцитопенией тяжелой степени с геморрагическим синдромом (снижение тромбоцитов до $18 \times 10^9/\text{л}$) и анемией (гемоглобин 92 г/л) на фоне нормального значения трансаминаз
- Пациентка была обследована на наличие мутаций и полиморфизмов в генах предрасположенности: выявлены гомозиготная мутация ACE (ангиотензинпревращающего фермента), гетерозиготная MTHFR A1298C
- На протяжении последней беременности женщина получала фолиевую кислоту и терапию низкомолекулярными гепаринами
- После досрочного родоразрешения в 35-36 недель на фоне интенсивной терапии преэклампсии, коррекции тромбоцитопении, трансфузии СЗП произошла нормализация лабораторных показателей и пациентка выписана на 8 сутки послеродового периода в удовлетворительном состоянии
- Можно предположить, что у данной пациентки имеется генетический дефект, отвечающий за эндотелиально-тромбоцитарную дисфункцию, а беременность, как важнейший триггер возникновения ТМА, спровоцировала в 2 случаях развитие патологического процесса

Клинические примеры (HELLP-синдром)

- За период 2015 –2021 гг. в РНПЦ «Мать и дитя» были родоразрешены 5 пациенток с HELLP-синдромом
- Возраст беременных составил 28-36 лет
- ИМТ в 4 случаях не превышал 21,1 кг/м², в одном случае имело место ожирение 2 степени (ИМТ 37,2 кг/м²)
- Ожирение не является фактором риска развития HELLP-синдрома, в то время как избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска для развития преэклампсии

Клинические примеры (HELLP-синдром)

- Первыми были роды у 2 женщин из 5, вторыми – у 3 женщин
- У 3 из 5 пациенток имел место отягощённый акушерский анамнез:
- у одной – предыдущая беременность осложнилась HELLP-синдромом в 29 недель гестации и антенатальной гибелью плода
- у второй – прерывание первой беременности по медицинским показаниям в связи с АГ тяжелой степени, а также вторая беременность у данной пациентки осложнилась преэклампсией тяжелой степени в 26-27 недель на фоне АГ 3 степени, наблюдалась ранняя неонатальная смертность на 1 сутки
- у третьей пациентки – привычное невынашивание

Клинические примеры (HELLP-синдром)

- Срок беременности у пациенток с HELLP-синдромом на момент родоразрешения / прерывания беременности составил 21-29 недель (по литературным данным в среднем 33-36 недель), что может быть связано с госпитализацией в РНПЦ «Мать и дитя» всех женщин с высоким риском досрочного родоразрешения до 28 недель, а также направлением на IV технологический уровень перинатальной помощи женщин с наиболее тяжелыми осложнениями беременности
- Диагноз HELLP-синдром в 4 случаях был выставлен во время беременности, в 1 случае на 1 сутки после малого кесарева сечения в 21-22 недели в связи с тотальной преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты

Классическая триада преэклампсии в клинической картине HELLP-синдрома

Случаи	АД, мм рт.ст.	Отеки	Протеинурия, г/л
1	170/110	Отсутствуют	0,34
2	150/110	Отсутствуют	2,846
3	154/96	Голеней и стоп	9,48
4	200/120	Выраженные отеки нижних конечностей и лица	5,85
5	200/137	Отсутствуют	1

Триада симптомов преэклампсии наблюдалась только в 2 случаях из 5

HELLP-синдром может развиваться у женщин без клинических проявления тяжелой ПЭ

Клиническая картина HELLP-синдрома

- Настораживающими симптомами стали:
- в 3 случаях из 5 боли в эпигастрии, правом подреберье распирающего характера, боли в грудном отделе позвоночника
- в 2 случаях – тошнота, в 1 случае присоединилась многократная рвота
- в 1 случае – наблюдались петехиальные высыпания

- У одной беременной клиническими проявлениями стали выраженные отеки нижних конечностей и лица на фоне некупируемой артериальной гипертензии (АД 200/120 мм рт.ст.)
- у второй беременной HELLP-синдром манифестировал тотальной преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты в 21-22 недели при плановой госпитализации в отделение патологии беременных
- В 1 случае интраоперационно после извлечения плода развился приступ тонических судорог в течение 3-4 минут

Лабораторные данные

- В 4 случаях выявлялась тромбоцитопения тяжелой степени: уровень тромбоцитов $14-50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблении в процессе ДВС
- Уровень гемоглобина до родоразрешения находился на уровне 102-129 г/л
- Характерно увеличение содержания ЛДГ в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой гипоксии. Во всех 5 случаях наблюдалось значительное повышение ЛДГ: 1215-4032 Ед/л
- Разрушение эритроцитов приводит также к увеличению непрямого билирубина, в 3 случаях отмечается повышение общего билирубина до уровня 52-114 мкмоль/л
- Нарушение кровотока во внутripеченочных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводят к дегенерации гепатоцитов и появлению маркеров цитолитического синдрома: в анализируемых случаях АЛТ 24-438 Ед/л, АСТ 59-772 Ед/л – и синдрома печеночно-клеточной недостаточности: снижению белоксинтезирующей функции, уменьшению синтеза факторов свертывания крови
- В 1 случае наблюдалось значительное снижение синтеза белка – уровень общего белка составил 36 г/л
- Снижение факторов свертывания крови приводит к повышению кровоточивости. Сниженный уровень фибриногена (2,5-3,9 г/л) наблюдался у 3 женщин

Исходы беременности и родов

- Объем кровопотери при операции оценивался в 4 случаях в объеме 500-700 мл, в 1 случае – 1500 мл при тотальной отслойке низко расположенной плаценты, но следует отметить, что послеоперационный период осложнился у 4 женщин анемией средней степени и у 1 – образованием субапоневротической гематомы
- Параллельно с развитием HELLP-синдрома активизируется внутрисосудистое свертывание крови и развивается ДВС-синдром
- Д-димеры были повышены в 4 случаях: в 2 случаях на уровне 1707-2232 нг/мл, в случаях 22620-26000 нг/мл. Значительное повышение концентрации Д-димеров можно расценить как развитие ДВС-синдрома
- В 2 случаях наблюдалось нарушение функции почек: увеличение мочевины до 15,1 ммоль/л, креатинина до 119 мкмоль/л

Исходы беременности и родов

- Основопологающим в лечении HELLP-синдрома являются досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения, а также восполнение объема циркулирующей крови и восстановление микроциркуляции, профилактика и борьба с ДВС-синдромом, «гормональная реанимация» глюкокортикостероидами, ликвидация анемии и тромбоцитопении
- HELLP-синдром характеризуется высокой перинатальной смертностью. Неблагоприятный перинатальный исход обычно связан с недоношенностью, отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией и асфиксией. В наблюдаемых случаях – 1 беременной выполнено малое кесарево сечение в 21 неделю, в 2 случаях из 4 у новорожденных регистрировалась неонатальная смертность на 9 и 16 сутки
- Благодаря своевременному родоразрешению и комплексному лечению HELLP-синдрома, всем женщинам была сохранена репродуктивная функция и женщины были выписаны домой на 7-21 сутки послеродового послеоперационного периода

Клинический случай (HELLP-синдром)

- Пациентка М., 31 год, нормостенического телосложения, имеет отягощенный акушерский анамнез: **первая беременность осложнилась HELLP-синдромом** в 29 недель беременности и антенатальной гибелью плода, микроангиопатической гемолитической анемией с выраженной тромбоцитопенией, ДВС-синдромом
- Из экстрагенитальных заболеваний имеются хронический пиелонефрит, пролапс митрального клапана с митральной регургитацией 1 степени, синдром раздраженного кишечника, хронический гастродуоденит, хронический тонзиллит
- Во время беременности женщина обследована на АФС-синдром – отрицательно, на полиморфизмы и мутации генов предрасположенности – мутация генов в гомозиготном варианте – ACE, PAI-1, в гетерозиготном варианте – F1, MTHFR, eNOS, VEGE, назначена терапия низкомолекулярными гепаринами

Клинический случай (HELLP-синдром)

- У пациентки отмечалась тромбоцитопения с 8 недель беременности – $130 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов всю беременность варьировал от 145 до $76 \times 10^9/\text{л}$, пациентка неоднократно консультирована врачом-гематологом, в 16-17 недель беременности произведена отмена надропарина кальция при снижении тромбоцитов до $85 \times 10^9/\text{л}$, после чего наблюдалось временное увеличение тромбоцитов до $140 \times 10^9/\text{л}$

Клинический случай (HELLP-синдром)

- В 16 недель отмечалось преходящее увеличение печеночных ферментов – АСТ 67 Ед/л, АЛТ 97,8 Ед/л
- В 26 недель беременная поступила в РНПЦ «Мать и дитя» с жалобами на болезненное мочеиспускание и появление петехий
- При поступлении АД 120/80 мм рт.ст., отеков нет, белок в моче 0,31 г/л, на коже имеются мелкоточечные единичные петехии, гематомы после инъекции, тромбоциты 35×10^9 /л, гемоглобин 117 г/л, ЛДГ 844 Ед/л, АСТ 26 Ед/л

Клинический случай (HELLP-синдром)

- Через 2 дня у беременной появились распирающие боли в правом подреберье, общая слабость, повышение АД до 150/100 мм рт.ст., белок в моче 2,86 г/л, отеков нет, имеются петехии на коже конечностей, груди, живота, уровень тромбоцитов снизился до $19 - 14 \times 10^9/\text{л}$, билирубин увеличился до 24 мкмоль/л, ЛДГ 1899 Ед/л, АСТ 121 Ед/л, АЛТ 98 Ед/л, гемоглобин 119 г/л, данные гемостазиограммы в пределах нормы
- При ультразвуковом исследовании плода и доплерометрии выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока 1 А степени, по среднемозговой артерии – стадия централизации
- **Выставлен диагноз:** Беременность 26-27 недель. Преэклампсия тяжелой степени. HELLP-синдром. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. ОАА (HELLP-синдром в анамнезе в 2012 году, антенатальная гибель плода, оперированная матка). Хронический пиелонефрит, ремиссия, нефроптоз справа. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Хронический тонзиллит, ремиссия

Клинический случай (HELLP-синдром)

- Беременная досрочно родоразрешена путем операции кесарева сечения, родился ребенок 790 г, с оценкой по шкале Апгар 5 баллов / ИВЛ
- До операции проводилась гипотензивная и седативная терапия, пульс-терапия глюкокортикостероидами, трансфузия тромбоцитных компонентов крови 6 доз
- После операции с целью иммуномодуляции введен иммуноглобулин человека нормальный для внутрисосудистого введения
- В первые 2 суток после операции наблюдалась тенденция к нормализации уровня тромбоцитов ($74 \times 10^9/\text{л}$), печеночных ферментов (АЛТ 55, АСТ 86 Ед/л), протеинурии (0,509 г/л), в то же время отмечалось усиление микроангиопатической гемолитической анемии: гемоглобин снизился до 75 г/л, появился свободный гемоглобин в крови (0,09 г/л), ЛДГ 1400 Ед/л, произведена трансфузия эритроцитных компонентов крови

Клинический случай (HELLP-синдром)

- В отличие от преэклампсии и эклампсии, симптомы которых обычно быстро исчезают после родоразрешения, при HELLP-синдроме пик гемолиза наблюдается через 24-48 ч после родов, что требует пристального медицинского наблюдения за женщиной после родоразрешения, интенсивной терапии и нередко повторной трансфузии эритроцитных компонентов крови
- Необходимо отметить, что данной пациентке с двумя эпизодами HELLP-синдрома рекомендовано планировать беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (суррогатного материнства)

Клинический случай (аГУС)

- Пациентка Б., 24 года, нормостенического телосложения забеременела самостоятельно монохориальной триамниотической тройней, беременность первая
- Из экстрагенитальных заболеваний у пациентки имеет место миопия высокой степени, первичный гипотиреоз на фоне хронического тиреоидита
- За беременность прибавила 15 кг, один раз находилась на стационарном лечении в 31-32 неделю по поводу угрожающих преждевременных родов, бессимптомной бактериурии
- В 32 недели 1 день доставлена машиной скорой помощи с начавшимися преждевременными родами, излитием околоплодных вод, окрашенных кровью. Лабораторные показатели при поступлении в пределах нормы

Клинический случай (аГУС)

- Беременная родоразрешена в экстренном порядке в связи с частичной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и кровотечением, родились живые недоношенные дети (массой 1470,0, 1420,0 и 1810,0, все с оценкой по шкале Апгар 6/ИВЛ)
- Общая кровопотеря 1100 мл, с целью восполнения факторов свертывания крови выполнена трансфузия СЗП в объеме 600 мл

Клинический случай (аГУС)

- В течение первых суток после родоразрешения развился симптокомплекс ТМА: резкое снижение гемоглобина до уровня 88 г/л с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня ЛДГ до 1929 Ед/л, снижение гаптоглобина, появление шизоцитов), тромбоцитопения ($81 \times 10^9/\text{л}$), острое повреждение почек с анурией, артериальная гипертензия, признаки поражения печени, легких, сердца
- В 1 сутки переведена в отделение реанимации МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии с диагнозом аГУС
- Проводилась дифференциальная диагностика с ТТП, HELLP-синдромом, АФС, СКВ
- ТТП исключена (уровень ADAMTS13 - 40 %)
- HELLP-синдром исключен клинически
- аутоантитела отрицательные

Клинический случай (аГУС)

- Проводились высокообъемные сеансы плазмафереза с чередованием инфузий СЗП, симптоматическая терапия артериальной гипертензии, антибактериальная терапия по поводу сепсиса неустановленного генеза
- На фоне лечения состояние пациентки стабилизировалось: гемолиз купирован, восстановилась водовыделительная функция почек, но показатели азотемии остаются высокими, требуется продолжение гемодиализа в интерметтирующем режиме
- Консилиумом рекомендовано применение моноклонального антитела к С5 компоненту комплемента – экулизимаба

Заключение

- Важнейшим триггером к развитию тромботической микроангиопатии является беременность
- Всем беременным с выявленной тромбоцитопенией в сочетании с гемолитической анемией необходимо устанавливать или исключать диагноз ТМА
- Своевременная диагностика данной патологии имеет колоссальное значение в выборе тактики ведения данных пациентов и позволяет предотвратить материнскую смертность и снизить вероятность наступления терминальной почечной недостаточности

Заключение

- Основной задачей клиницистов, которые столкнулись с острой картиной ТМА во время беременности, является дифференциальная диагностика между аГУС, ТТП, КАФС, преэклампсией и HELLP-синдромом, определяющая тактику лечения и прогноз
- В течение первых дней должна быть проведена дифференциальная диагностика
- В случае преэклампсии/эклампсии и HELLP-синдрома признаки ТМА быстро регрессируют после досрочного родоразрешения и проведения интенсивной терапии
- При подтверждении ТТП плазмообмен продолжается в виде плазмафереза
- При постановке диагноза аГУС может быть назначена терапия анти-С5-моноклональным антителом (экулизумаб)

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

ivan.kurlovich@gmail.com

