



Анестезиологическое обеспечение  
родоразрешения беременных с  
редкой экстрагенитальной  
патологией  
(Пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

Упрямова Е.Ю., Головин А.А.

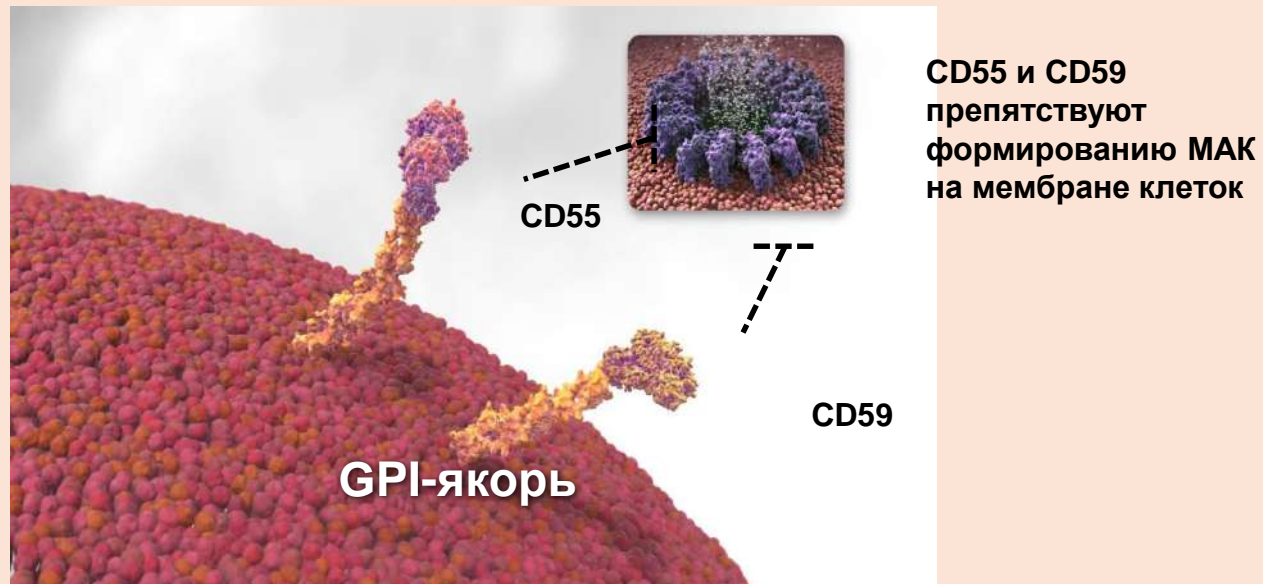
# Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ)

Редкое, приобретенное, прогрессирующее заболевание, связанное с комплемент-опосредованным внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, высоким риском тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии



# Утрата регуляторных белков на мембране повышает уязвимость клеток к атаке комплемента

Клетки клона ПНГ характеризуются дефицитом защитных белков, которым необходим GPI-якорь для прикрепления к клеточной мембране<sup>1</sup>



Утрата с поверхности клеток защитных белков CD55 и CD59 **снижает устойчивость ПНГ-клеток к воздействию системы комплемента и приводит к формированию мембраноатакующего комплекса (МАК)<sup>1</sup>**

GPI = глицерофосфатидилинозитол.

References: 1. Borowitz MJ et al. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78:211–230.

Пациентка К., 25 лет, история родов № 2311/995,  
поступила в наблюдательное отделение 28.10.2015г с

диагнозом:

Беременность 38 недель. Головное предлежание.  
Апластическая анемия в 1999г., рецидив в 2007г., ремиссия.

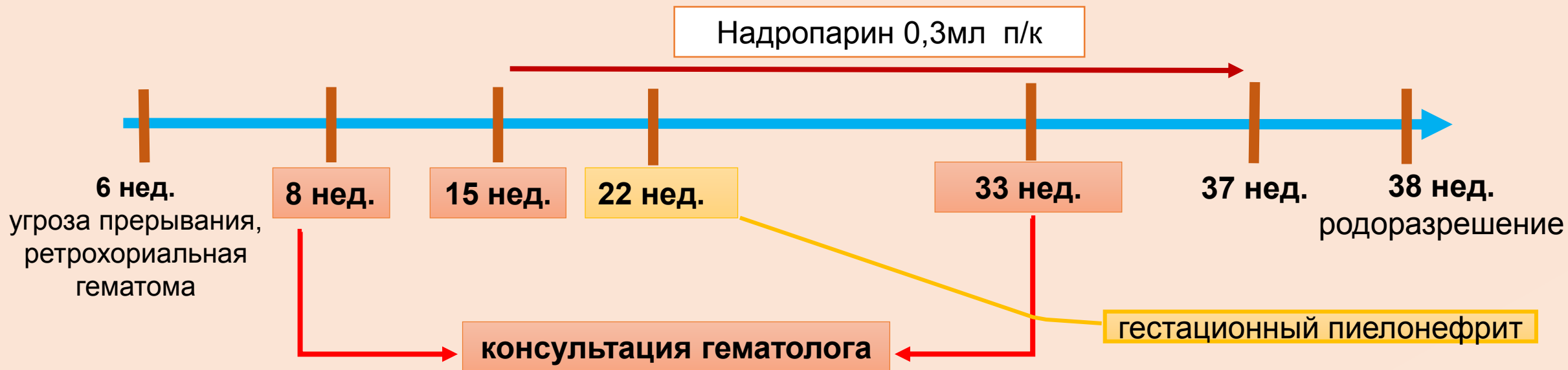
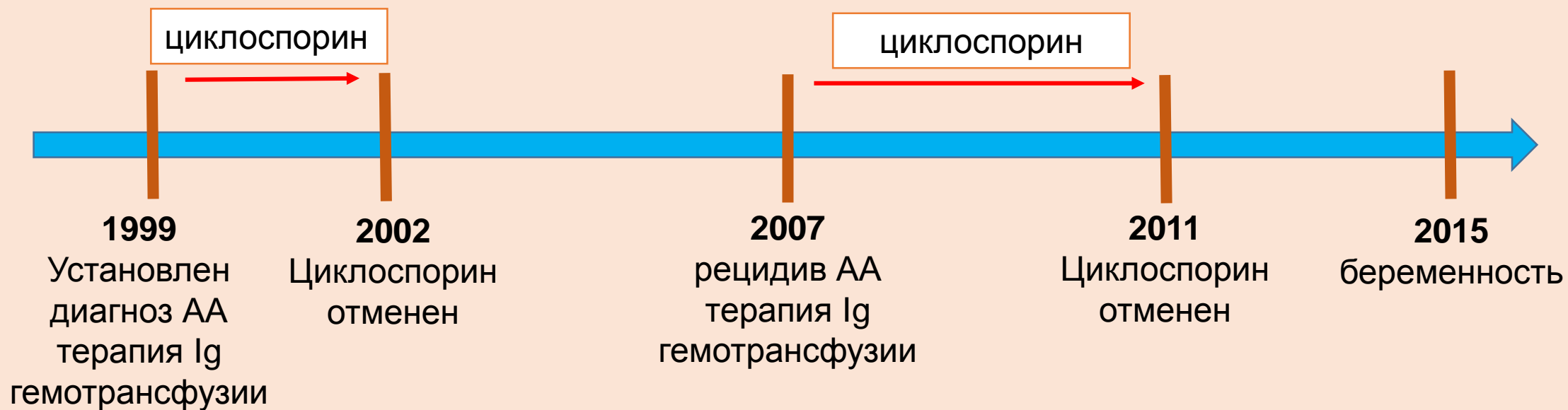
Генетическая тромбофилия:  
мутация протромбина F II Thr 165Met.

Хронический вирусный гепатит В  
без фазы репликации ДНК.

Умеренное многоводие.

Резус-отрицательная кровь, без сенсибилизации.

# Анамнез и течение беременности



# Консультация гематолога

8 недель беременности  
15 недель беременности  
Гематолог МОНИКИ

Рекомендовано обследование  
на генетические маркеры  
тромбофилии

Генетическая тромбофилия  
надропарин 0,3мл п/к

33 недели беременности  
Гематолог МЦ МГУ

Рекомендовано:

- Продолжить антикоагулянтную терапию с отменой за неделю до родоразрешения;
- Через 48 часов после родоразрешения возобновить надропарин 0,3 п/к (14 дней);
- Для родоразрешения заготовить 1500мл СЗП;
- При повышенной кровопотере в родах – трансфузии СЗП в объеме 500мл, с повторным переливанием СЗП через 24 часа.

**Дисфункция костного мозга**

**Группа высокого риска пациентов с ПНГ**

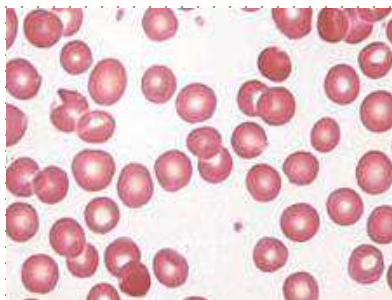
**Исследование периферической крови на  
наличие ПНГ-клона**

**Не  
проводилось!?**

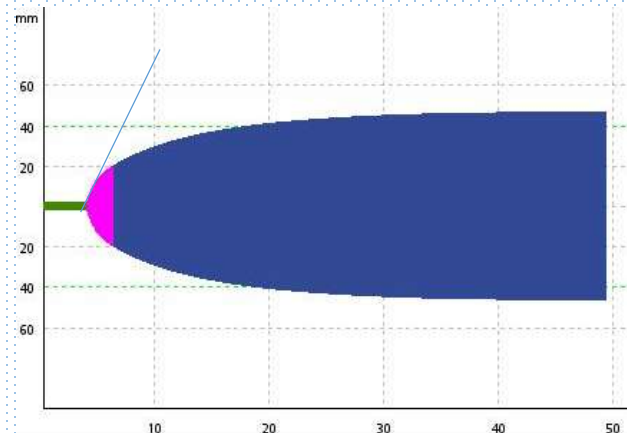
# Лабораторные данные при поступлении

## Нормохромная нормоцитарная анемия

WBC  $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$   
RBC  $3,23 \cdot 10^{12}/\text{л}$   
Hb 99 г/л  
Ht 28%  
Tr  $36 \cdot 10^9/\text{л}$



## Тромбоэластограмма (intem)



		норма
CT	227	100-240
<b>CFT</b>	<b>148</b>	<b>30-110</b>
$\alpha$	72	70-83
<b>MCF</b>	<b>46</b>	<b>50-72</b>

Снижена плотность сгустка за счет  
тромбоцитарного звена

ЛДГ 245 u/l

## Гематолог

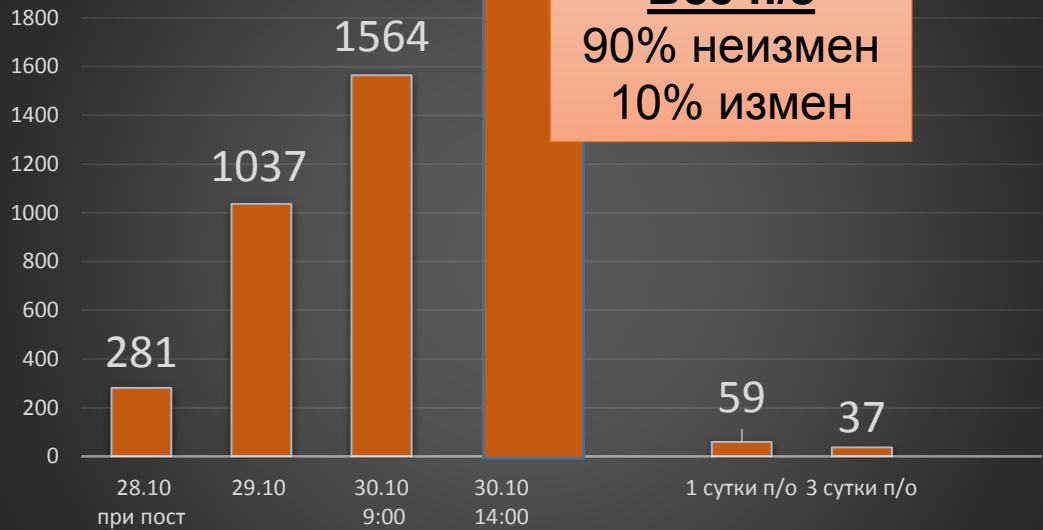
Диагноз: Беременность 37-38 недель.  
Апластическая анемия. Рецидив?

Генетическая тромбофилия

Рекомендовано: трансфузия тромбоконцентрата при  
уровне Tr менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$

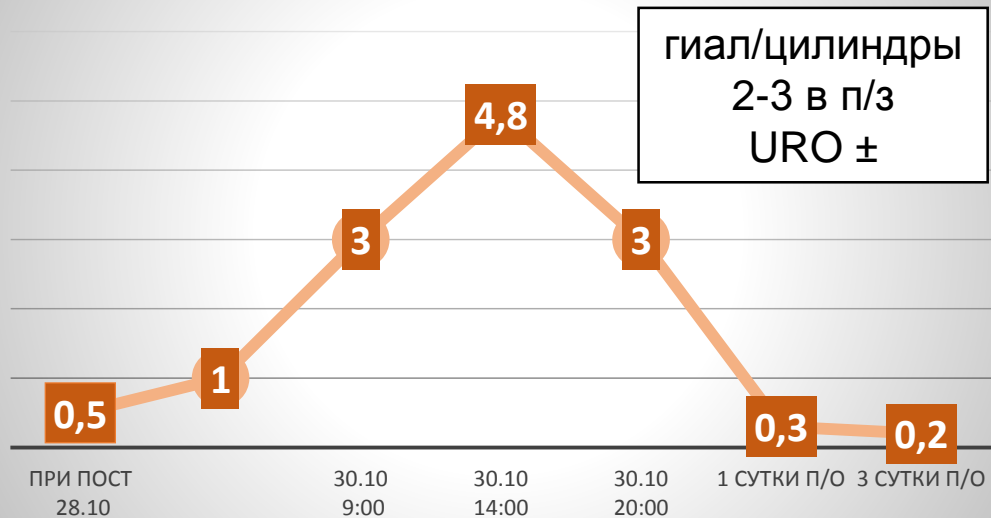
Гематурия 281 в п/з  
Протеинурия 0,5 г/л

### гематурия, п/з



**Всё п/з**  
90% неизмен  
10% измен

### протеинурия, г/л



гиал/цилиндры  
2-3 в п/з  
URO ±

## Острое почечное повреждение?

Допплерометрия сосудов почек: эхоструктура почек не изменена, повышение резистентности во всех сегментах артериального русла почек, снижение скорости в междолевых артериях с двух сторон

**β2м 2,69 мг/л (0,8-2,4)**

диурез 0,5 мл/кг/ч





ЩФ	127	u/l
ЛДГ	344,5	u/l
АСТ	15,4	u/l (N)
АЛТ	22,6	u/l (N)

Гемолиз?  
**HELLP-  
синдром?**

Кровь на ПНГ

шизоциты в  
мазке - отр

Беременность 38 недель. Головное предлежание.  
Тяжелая преэклампсия. HELLP-синдром?  
Апластическая анемия в 1999г., рецидив в 2007г.  
Хронический вирусный гепатит В без фазы репликации ДНК.

**Экстренное оперативное родоразрешение**

**Предоперационная подготовка:**  
500мг метилпреднизолона  
270мл аферезного тромбоконцентрата  
(количество тромбоцитов в 1 дозе  $3 \cdot 10^{11}$ ).

ИТТ:

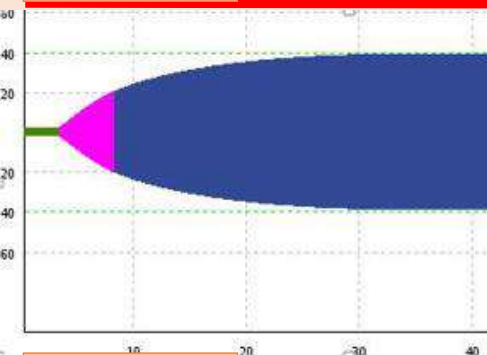
Физ р-р  
1500мл

СЗП  
900мл

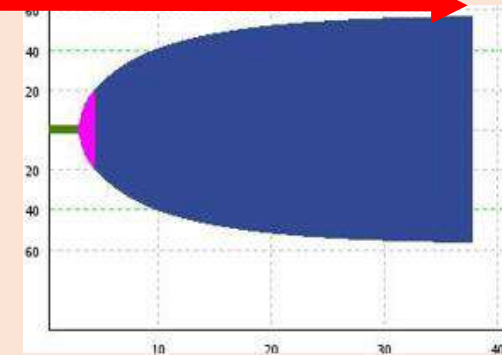
VII ФСК – 4,8мг

Кровопотеря  
1000мл

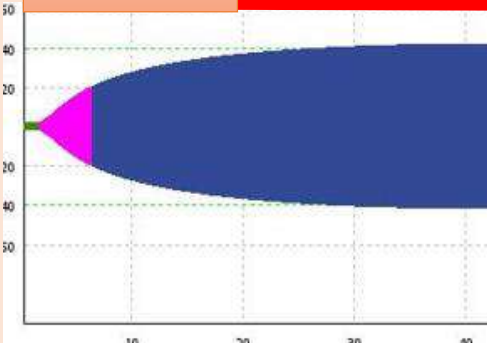
INTEM



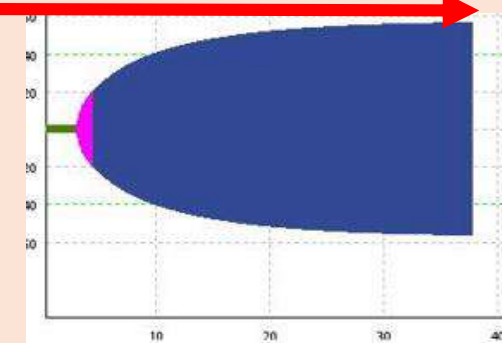
	ушивание матки	норма	через 2часа п/о
CT	190	100-240	163
CFT	295	30-110	91
$\alpha$	46	70-83	78
MCF	39	50-72	56



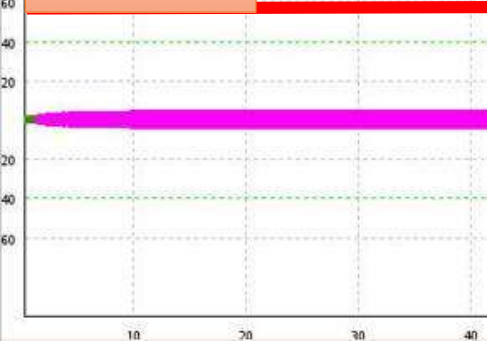
EXTEM



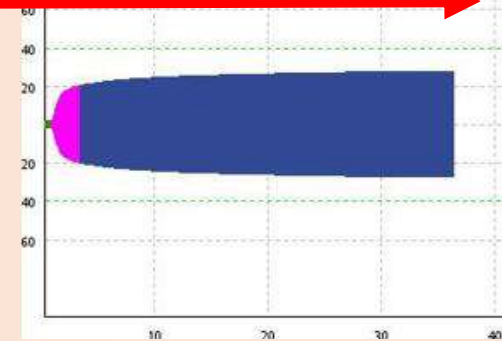
CT	90	38-79	47
CFT	283	34-159	97
$\alpha$	46	63-83	77
MCF	42	50-72	58



FIBTEM



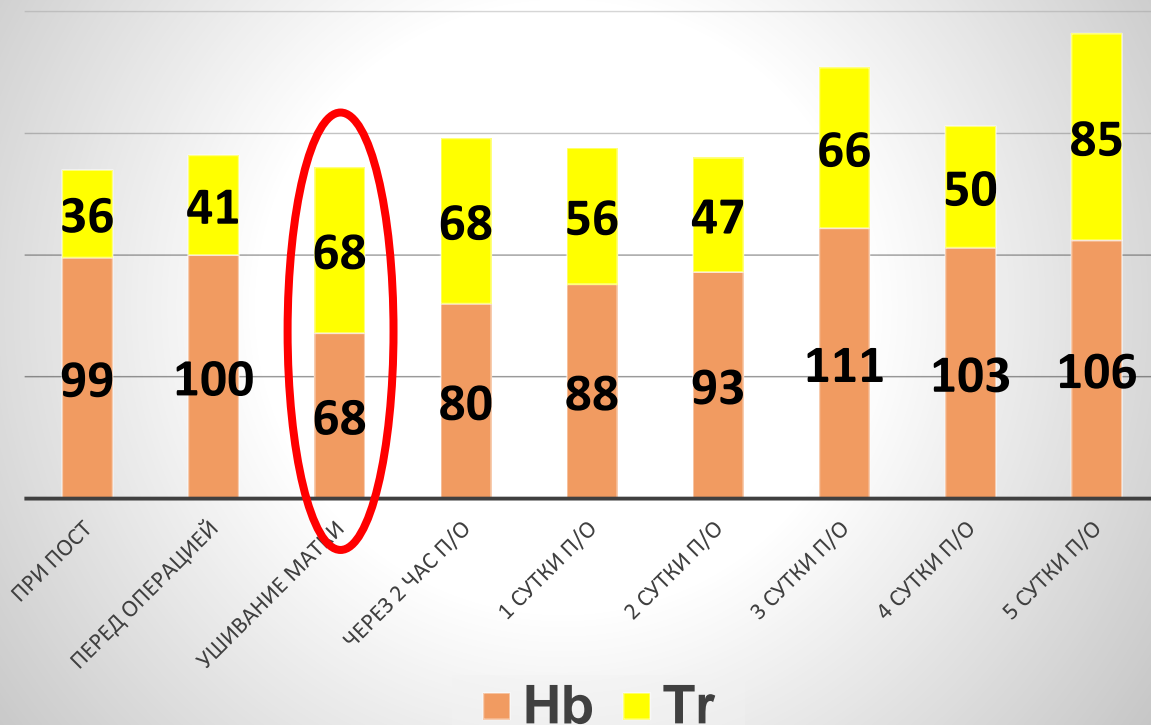
CT	67	38-79	44
CFT	не опр	34-159	148
$\alpha$	не опр	63-83	78



# Инфузионно-трансфузионная терапия

**ЭМОЛТ  
270мл**

Динамика уровня Tr и Hb при родоразрешении



# Мониторинг

Гарвардский стандарт

профилактика наведенной гипотермии

термометрия  
контроль КОС

**Na гидрокарбонат 4%-  
200мл**

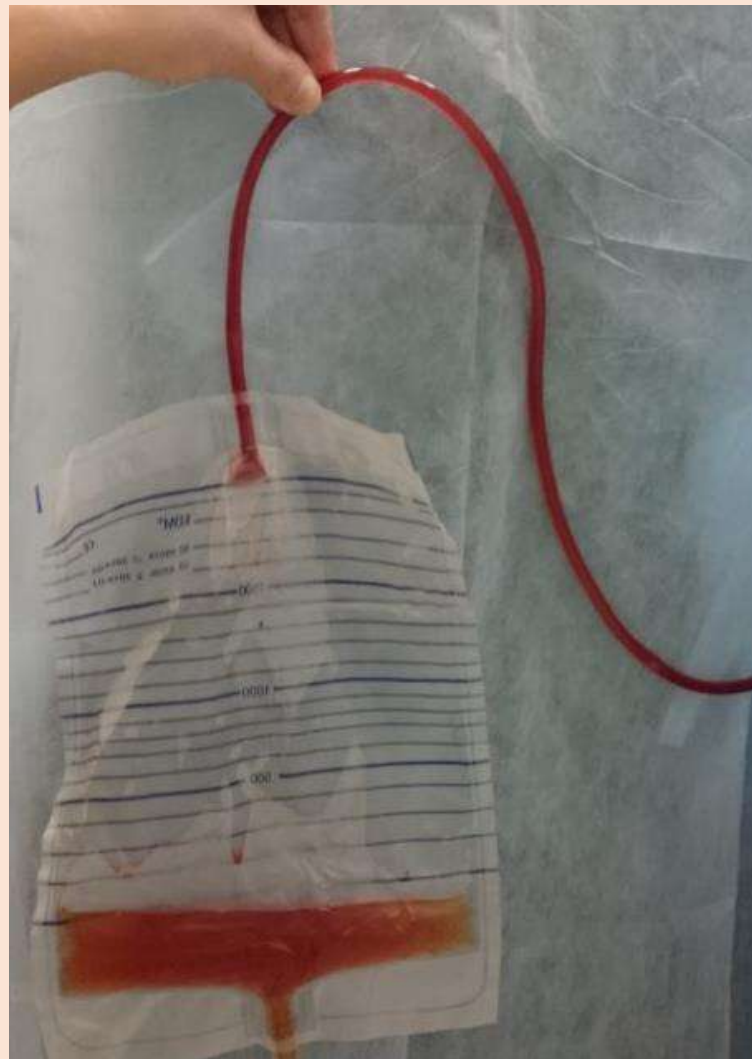
рН 7,29  
HCO<sub>3</sub> 18,3  
BE (-)6,6  
Lac 2,5  
Ca 1,09

Через 2 часа п/о

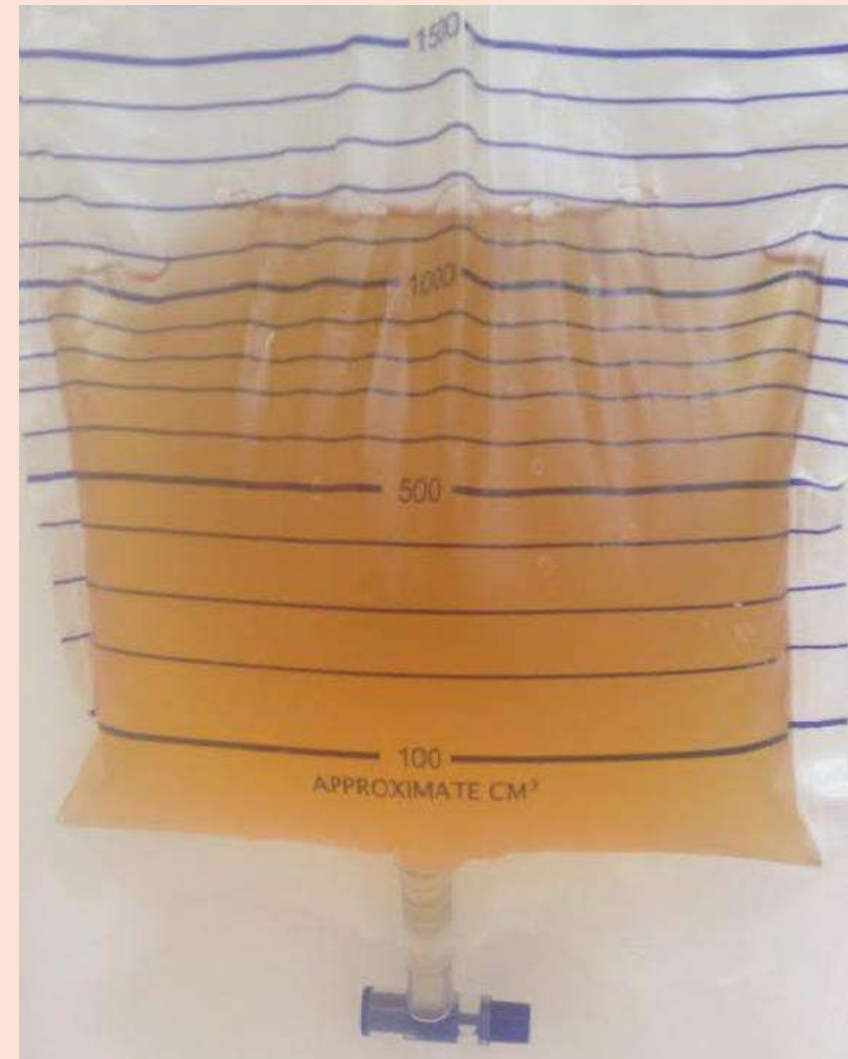
рН 7,44  
HCO<sub>3</sub> 24,2  
BE (+)0,8  
Lac 1,6  
Ca 1,18



Начало операции  
диурез 0,5 мл/кг/ч



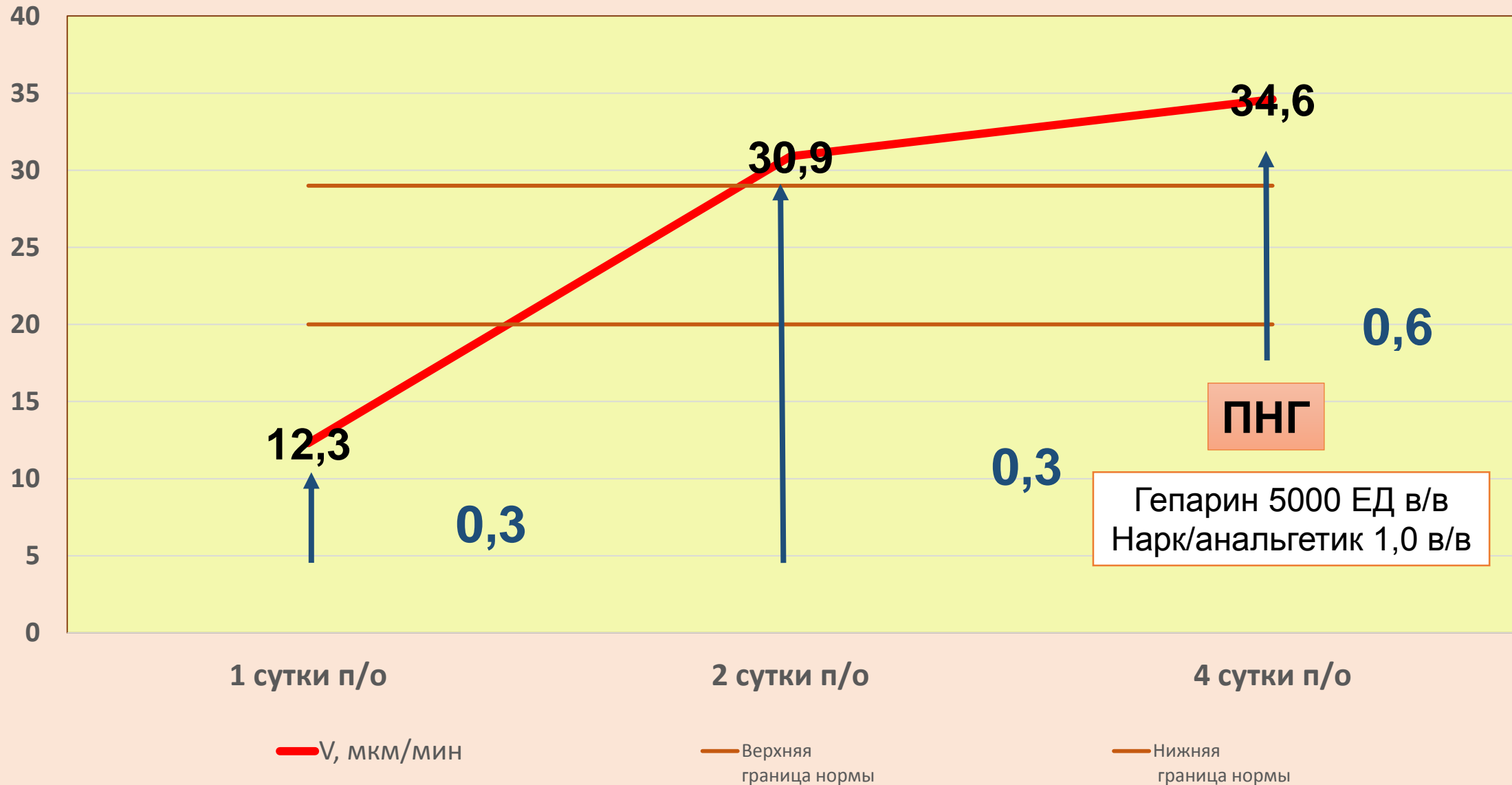
Конец операции  
диурез 100мл (2мл/кг/ч)



Через 4 часа п/о  
диурез 5мл/кг/ч  
микрогематурия



# Исследование тромбодинамики в п/о периоде



# Апластическая анемия/пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Ф.И.О. Кафтанова А.В.

Дата обследования 03.11.2015 г.

Материал для исследования – периферическая кровь с ЭДТА

Имунофенотипирование проводилось на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 с использованием

гейтирующих антител **CD45, CD15, CD64, CD235a**  
GPI-связывающих АТ **CD59, CD14, CD24** и **FLAER**

	%
Эритроциты: Тип I (нормальная экспрессия <b>CD59</b> )	99,11
Тип II (частичный дефицит <b>CD59</b> )	0,30
Тип III (полный дефицит <b>CD59</b> )	0,59
<b>Моноциты с дефицитом FLAER/CD14</b>	<b>6,83</b>
<b>Гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24</b>	<b>3,67</b>

**Заключение:** Имунофенотипирование выявило наличие минорного ПНГ-клона среди эритроцитов и значительного среди моноцитов и гранулоцитов.

Динамика ЛДГ на этапе родоразрешения



**4 сутки п/о!**

## Тяжелая преэклампсия

Протеинурия более 2,0 г за 24 часа  
тромбоцитопения  $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$   
Острое почечное повреждение?



## HELLP-синдром

Тромбоцитопения  
Внутрисосудистый гемолиз?

**Дифференциально  
диагностический  
поиск**

## Рецидив апластической анемии

Анамнез  
Нормохромная  
нормоцитарная анемия

## ПНГ

Моноциты с дефицитом FLAER/CD14	6,83%
Гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24	3,67%

- Article types
- Clinical Trial
- Review
- Customize ...
- Text availability
- Abstract

Summary 20 per page Sort by Relevance

Send to: Filters: [Manage Filters](#)

Search results

Items: 18

+ pregnancy

New feature

Results currently sorted by Relevance - Sort by Recently Added

[J Gynecol Obstet Biol Reprod \(Paris\)](#). 1991;20(1):83-6.

**[Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria disclosed during pregnancy. Apropos of a case].**

[Article in French]

[Buisson MP](#)<sup>1</sup>, [Quéreux C](#), [Palot M](#), [Pignon B](#), [Wahl P](#).

[Int J Obstet Anesth](#). 2004 Jul;13(3):188-91.

**Management of a parturient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.**

[Paech MJ](#)<sup>1</sup>, [Paw TJ](#).

[Anesth Analg](#). 2004 May;98(5):1471-2, table of contents.

**General anesthesia for cesarean delivery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and thrombocytopenia.**

[Kiaer K](#)<sup>1</sup>, [Comerford M](#), [Gadalla F](#).

[Can J Anaesth](#). 2007 Aug;54(8):646-51.

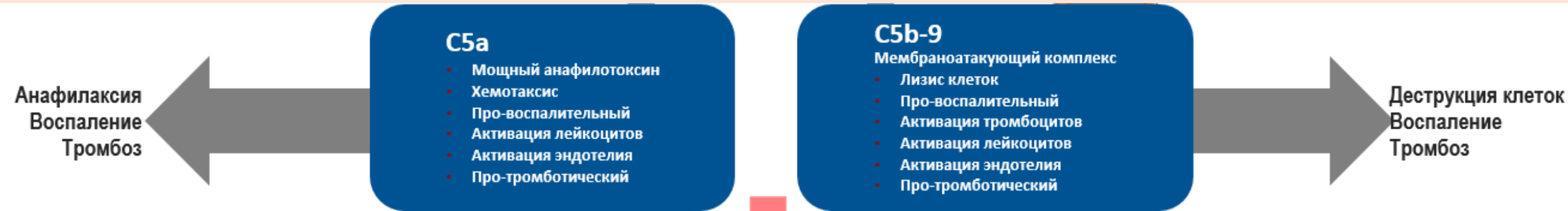
**The management of Cesarean delivery in a parturient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated by severe preeclampsia.**

[Allen TK](#)<sup>1</sup>, [George RB](#), [Olufolabi AJ](#), [James AH](#), [Muir HA](#), [Habib AS](#).

- PCIA (фентанил) в родах и/или  
Общая анестезия с ИВЛ
- Трансфузионная зависимость (ЭМОЛТ, Tr)
  - Преднизолон 25-100мг
- Антикоагулянтная терапия сразу п/о - 12 часов п/о
  - Кровотечение (у 2-х)
- Вскрытие гематомы (у 2-х)



# Особенности анестезиологической тактики



**Минимизировать активацию комплемента**

**Избегать внутривенного введения препаратов  
(ингаляционная анестезия)**

- C3, C4, C5, C1 немедленно снижались после индукции анестезии, оставались минимальными во время операции и увеличивались в п/о период <sup>1</sup>
- Активность белков комплемента снижается после индукции анестезии и сохраняется на этом уровне до 12 часов п/о, затем значительно возрастает, превышая дооперационный уровень и достигая максимума на 4-е сутки п/о периода <sup>2</sup>
- Меньшая активация системы комплемента продемонстрирована у новорожденных при абдоминальных операциях в условиях ингаляционной анестезии <sup>3</sup>
- При наличии костномозговой недостаточности следует избегать применения закиси азота <sup>4</sup>

**References:** 1. Tarnok A., Hamsch J., Emmrich F et al. Complement Activation, Cytokines, and Adhesion Molecules in Children Undergoing Cardiac Surgery with or without Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Cardiol* 20:113–125, 1999; 2. Taylor M B, Whitwam J G, Worsley A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Perioperative management of a patient with Budd-Chiari syndrome. *Anaesthesia* 1987; 42: 639–642.; 3. Mikava K, Maekawa N, Goto R, Yaki H, Obara H. Perioperative complement activation in neonates under halothane or fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol*, 1992; 36: 469-473; 4. Taylor MB, Whitwam JG, Worsley A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: perioperative management of a patient with Budd-Chiari syndrome. *Anaesthesia* 1987;42:639–42

# Трансфузионная терапия



**СЗП**



**ФСК**



**Тромбоконцентрат**



**ЭМОЛТ**

# Особенности анестезиологической тактики

<b>Мультидисциплинарный подход (анестезиолог, гематолог, акушер-гинеколог)</b>	
<b>Минимизировать активацию комплемента</b>	избегать ацидоза и гипоксии уменьшить психологический стресс (премедикация) профилактика инфицирования (антибиотики)
<b>Тромботические осложнения</b>	Избегать гиповолемии Антикоагулянтная терапия
<b>Профилактика почечной недостаточности</b>	Избегать применения ГЭК, НПВС, нефротоксичных антибиотиков
<b>При нарушении функции печени (синдром Бадда-Киари) избегать применения гепатотоксичных препаратов</b>	

## Ошибки лечебной тактики



Ранняя диагностика ПНГ  
при наличии факторов риска



Трансфузионная терапия ???  
СЗП  
VII фактор свертывания крови



Антикоагулянтная терапия  
Раннее начало



Мультидисциплинарный подход  
для своевременного начала патогенетической терапии





# Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey

Paul Michel Mertes, MD, PhD,<sup>a</sup> François Alla, MD, PhD,<sup>b</sup> Philippe Tréchet, PharmD,<sup>c</sup> Yves Auroy, MD, PhD,<sup>d</sup> Eric Jouglu, PhD,<sup>e</sup> and the Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques\* Nancy and Le Vésinet, France

1816 пациентов  
1 января 1991 - 31 декабря 2004  
J Allergy Clin Immunol. 2011 Aug;128(2):366-73. Epub 2011 Apr 17

Causal agent	Reactions (%)	No. of patients
NMBAs	58.08	1067
Succinylcholine	33.40	356
Rocuronium	29.30	313
Atracurium	19.30	206
Vecuronium	10.20	109
Pancuronium	3.60	38
Mivacurium	2.50	27
Cisatracurium	1.70	18
Total	100	

Hypnotics	2.34	43
Propofol	55.80	24
Midazolam	32.60	14
Pentothal	9.30	4
Ketamine	2.30	1
Total	100	
Opioids	1.69	31
Morphine	35.5	11
Fentanyl	22.6	7
Sufentanil	22.6	7
Nalbuphine	12.9	4
Remifentanil	6.5	2
Total	100	



## OBSTETRIC CASE REPORTS

# Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy—not to be confused with pre-eclampsia or HELLP syndrome. Case report and literature review

S. P. HIGGINS<sup>1,2</sup>, L. P. MCMAHON<sup>3</sup> and S. P. BRENNECKE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Melbourne Department of Obstetrics and Gynaecology Royal Women's Hospital, Melbourne,

<sup>2</sup>Department of Perinatal Medicine, Royal Women's Hospital, Melbourne and <sup>3</sup>Obstetric Medicine Unit, Sunshine Hospital, Melbourne, Australia

### Case report

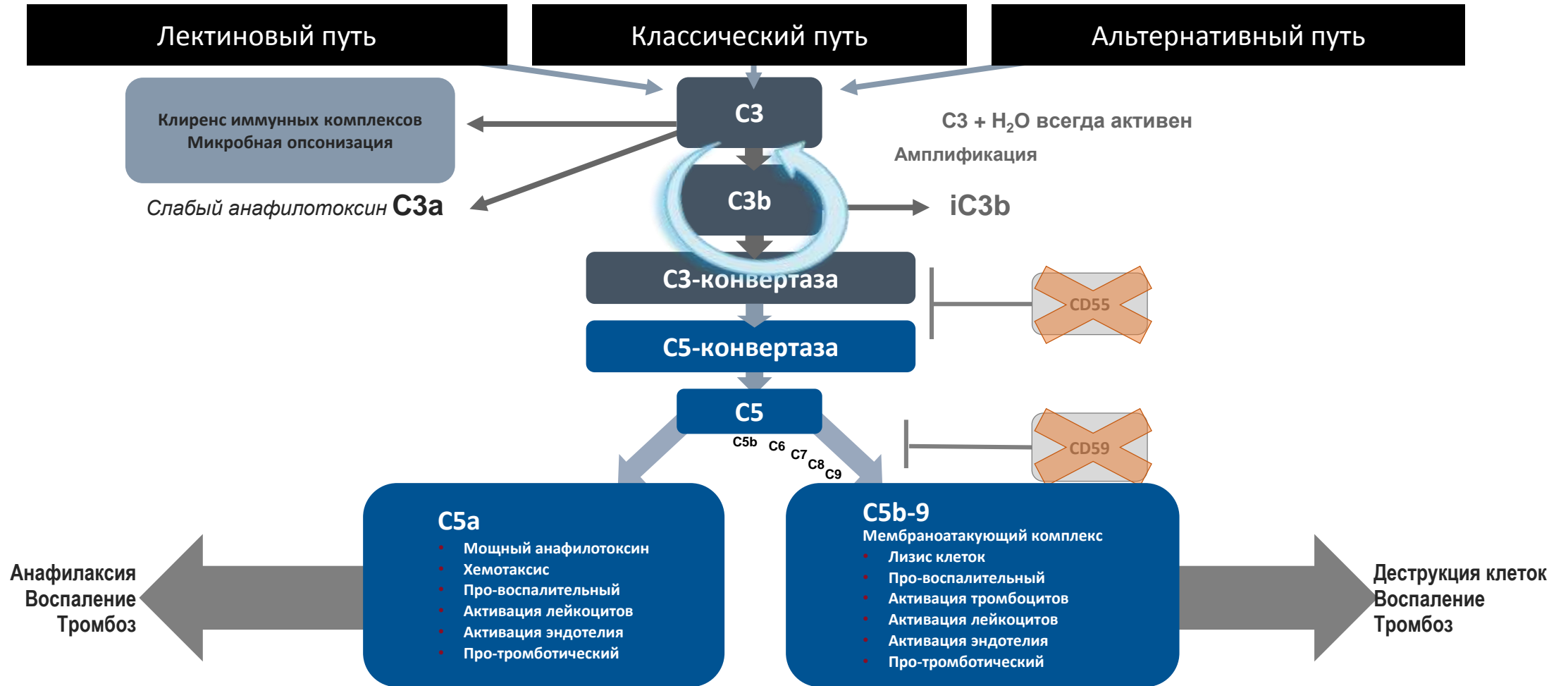
A 26-year-old, gravida 2 para 1, was referred for ongoing care in her second pregnancy. In her first pregnancy she had suffered a fetal death *in utero* at 23 weeks' gestation in association with the development of haemolysis, elevated AST, LDH and thrombocytopenia which was considered to be the HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) syndrome form of severe pre-eclampsia. She recovered and remained well between pregnancies but presented to our antenatal clinic in her next pregnancy at 12 weeks' gestation following a 2-day history of diarrhoea. At that time, her blood pressure was 110/70 mmHg and she had no proteinuria. A routine blood count revealed anaemia (haemoglobin concentration 80g/l; reference range (RR) 100–137g/l) and thrombocytopenia (platelet count  $100 \times 10^9/L$ ; RR  $150-400 \times 10^9/L$ ). She showed evidence of ongoing haemolysis with an elevated LDH (2700U/l; RR 313–618U/l), reduced haptoglobin levels ( $< 6$  mg/dl; RR 30–200 mg/dl) and a raised AST (60U/L; RR 0–40U/l). Uric acid levels were normal. Faecal and urinary cultures demonstrated no pathogens.

**Table I.** Differential diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria during pregnancy

Pre-eclampsia
Prothrombotic disorders
anticardiolipin antibody syndrome
lupus anticoagulant
prothrombin gene abnormality 20210A
activated protein C resistance
Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome
Disseminated intravascular coagulation
Acute fatty liver of pregnancy
Infections
malaria
streptococcal
clostridial
Congenital red cell defects
membrane (hereditary spherocytosis, elliptocytosis)
enzyme (G6PD deficiency, pyruvate kinase deficiency)
haemoglobinopathies
thalassaemia

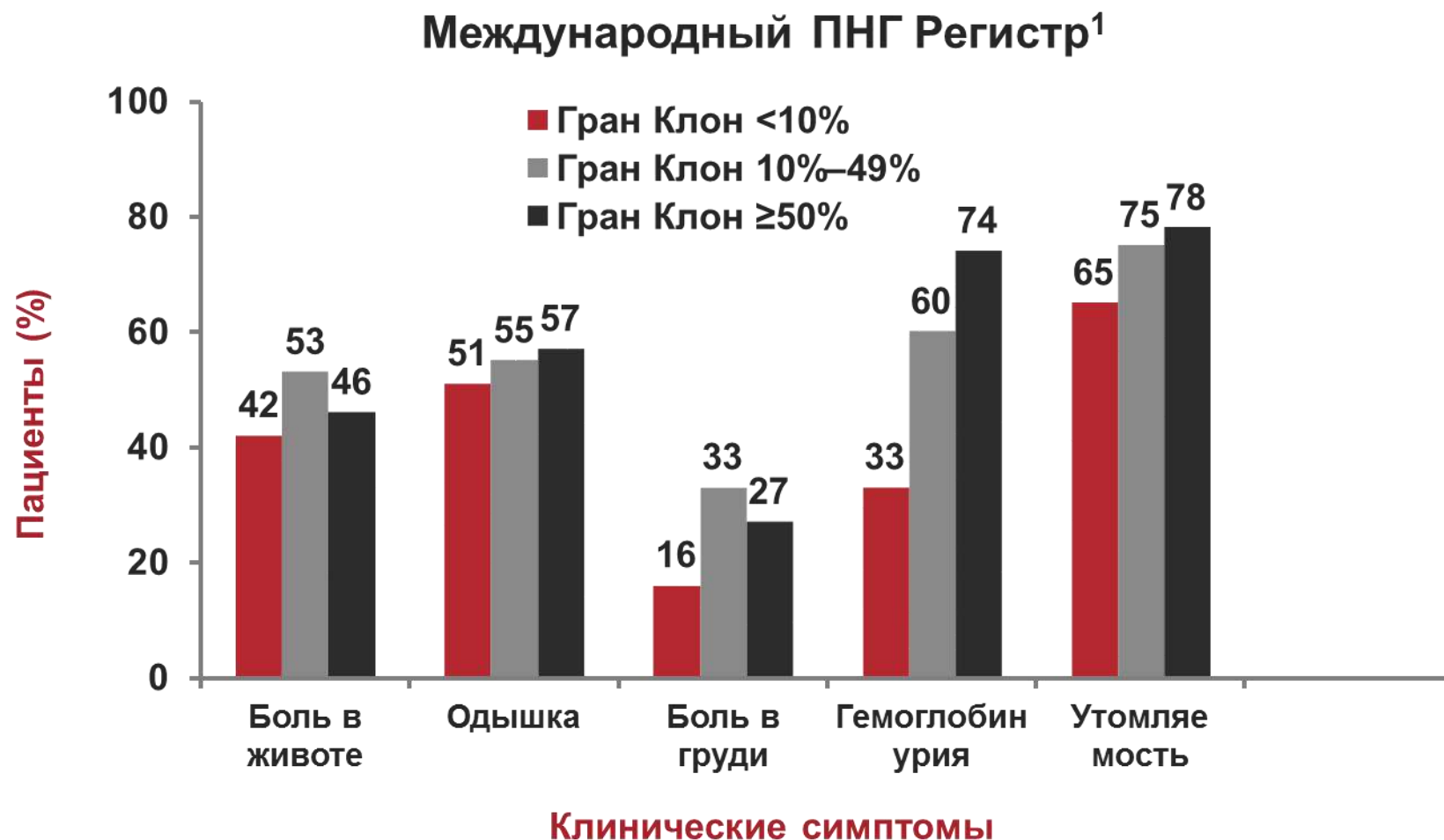
Проксимальный

Терминальный



References: 1. Zipfel PF et al. Vaccine. 2008;26(suppl 8):167-174. 2. Figueroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev. 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. N Engl J Med. 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. Nat Biotechnol. 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. Blood. 2007;110:Abstract 3683. 6. Hill A et al. Br J Haematol. 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. Blood. 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. Medicine (Baltimore). 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859. 13. George JN. Blood. 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. Blood. 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696.

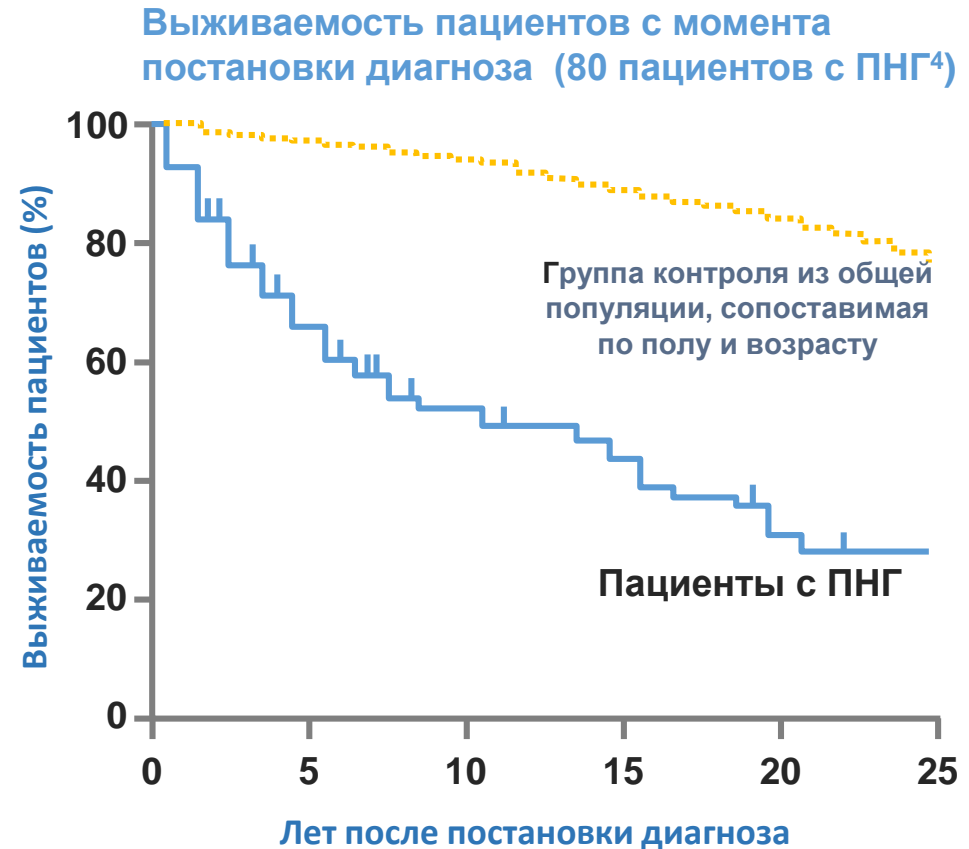
# Размер клона не коррелирует с тяжестью симптомов





# ПНГ: хроническое, прогрессирующее, угрожающее жизни заболевание с ранней смертностью

- Распространенность: **15.9/миллион<sup>1</sup>**
- Средний возраст пациентов при постановке диагноза — **30 лет<sup>2,3</sup>**
- **35% пациентов с ПНГ погибают в течение 5 лет** после постановки диагноза, несмотря на лучшую поддерживающую терапию<sup>4</sup>
- **Прогрессирующее заболевание:** характеризуется хроническим, комплемент-опосредованным гемолизом<sup>2-4</sup>



# Тромбозы

## Тромбозы – ведущая причина смертности при ПНГ<sup>1</sup>

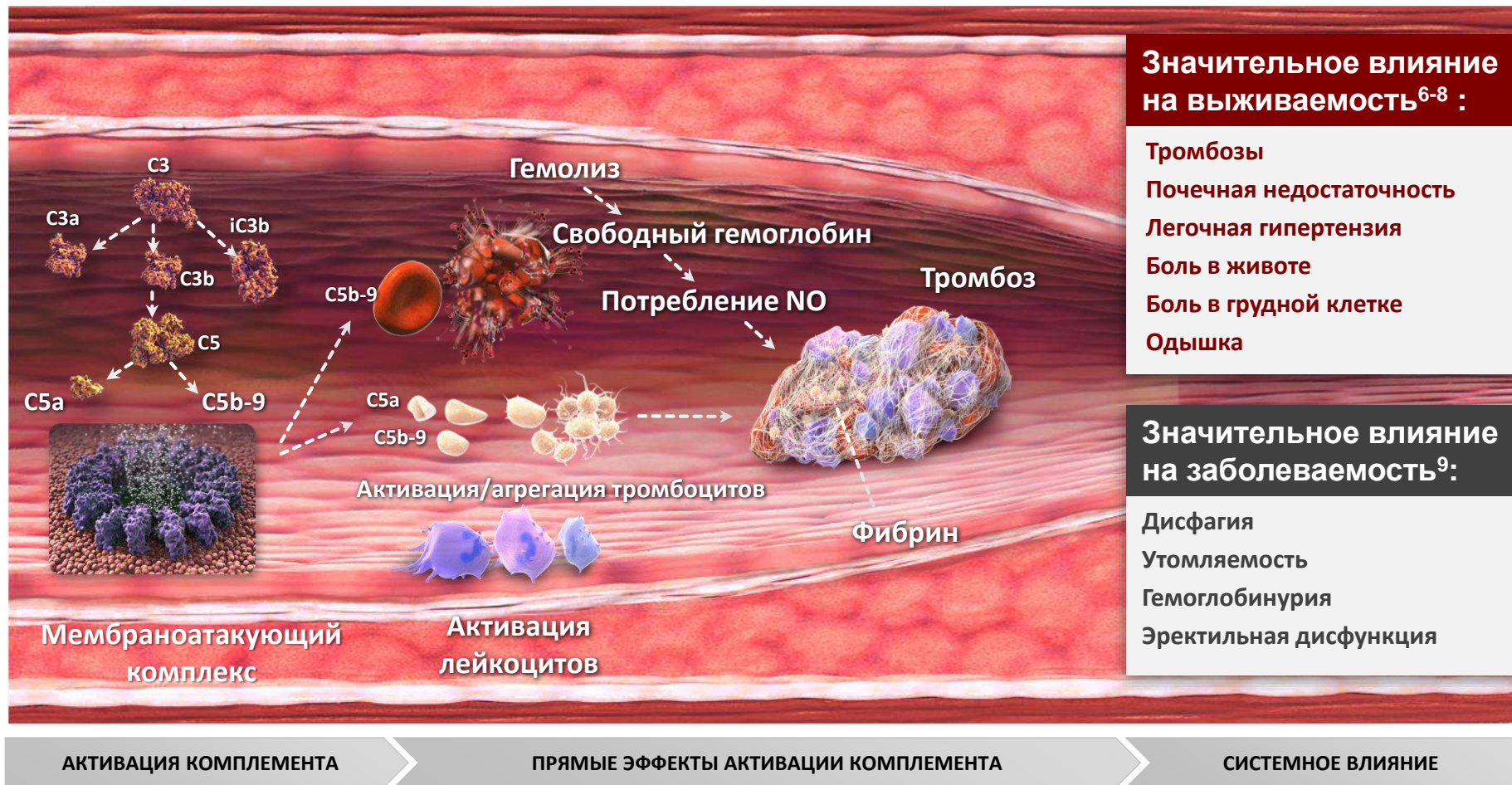
- 40–67% летальных исходов при ПНГ происходит по причине тромботических событий (ТС)<sup>2</sup>
- Все пациенты с ПНГ находятся в группе высокого развития ТС вне зависимости от размера клона, трансфузионной зависимости и проводимой антикоагулянтной терапии<sup>2</sup>
- Тромбозы могут быть любой локализации – как в венозном, так и в артериальном русле<sup>3</sup>
  - частая локализация - интра-абдоминальные и церебральные вены
- Первое ТС повышает риск смерти в 5-10 раз<sup>2</sup>
- Выживаемость пациентов с ПНГ, перенесших тромбоз, составляет 40% за 4 года<sup>3</sup>

# Последствия гемолиза часто труднораспознаваемы





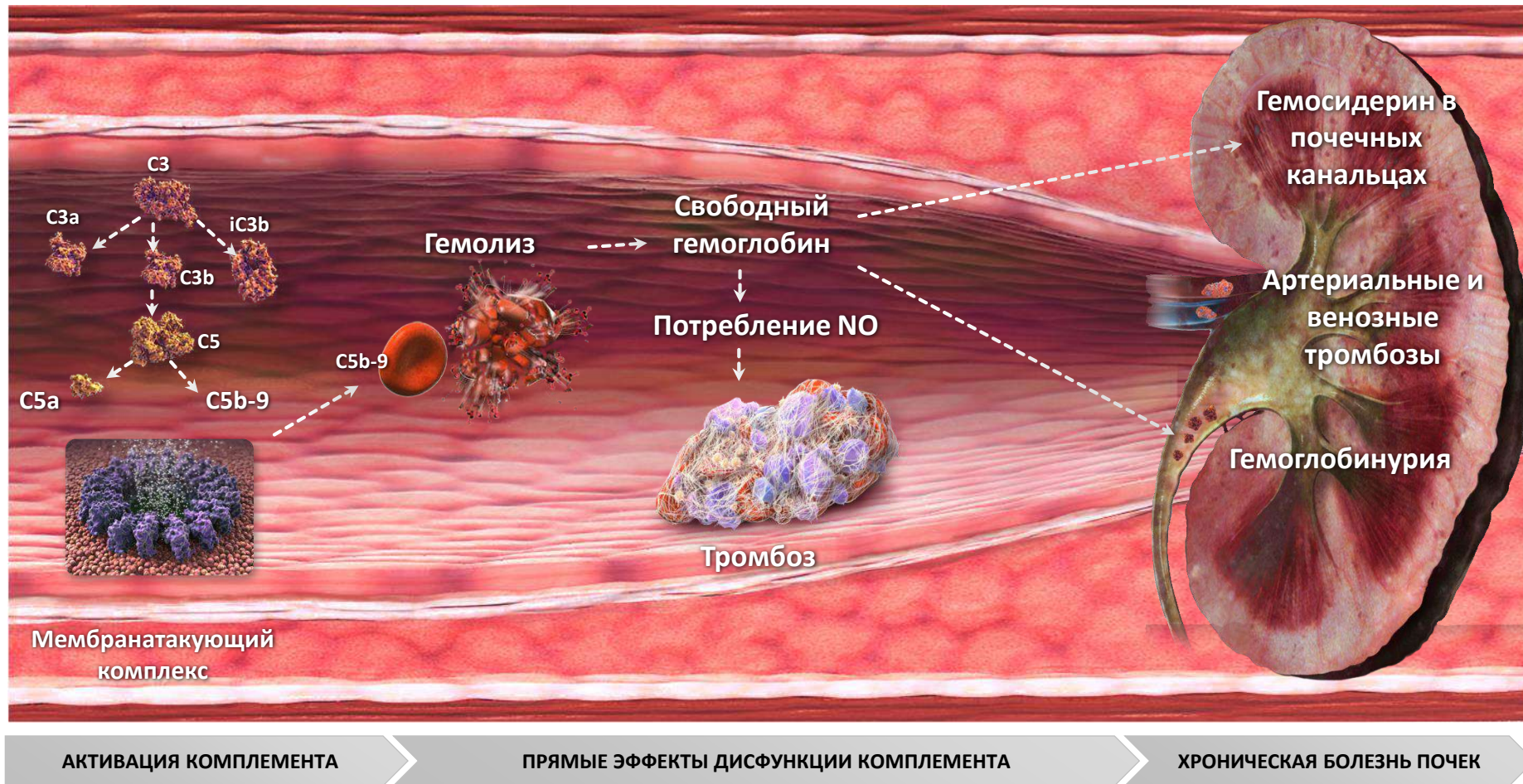
# Хроническая неконтролируемая активация комплемента приводит к системным поражениям при ПНГ<sup>1-8</sup>



**References:** 1. Parker C et al; International PNH Interest Group. *Blood* 2005;106:3699–3709; 2. Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: R Hoffman *et al*, eds. *Hematology - Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;419–427; 3. Rother RP *et al*. *JAMA*. 2005;293:1653–1662; 4. Socie G *et al*. *Lancet* 1996;348:573–577; 5. Hill A *et al*. *Br J Haematol* 2007;137:181–192; 6. Lee JW *et al*. *Hematologica* 2010;95(s2): Abstracts 505 and 506; 7. Hill A *et al*. *Br J Haematol* 2010;149:414–425; 8. Hillmen P *et al*. *Am J Hematol* 2010;85:553–559.



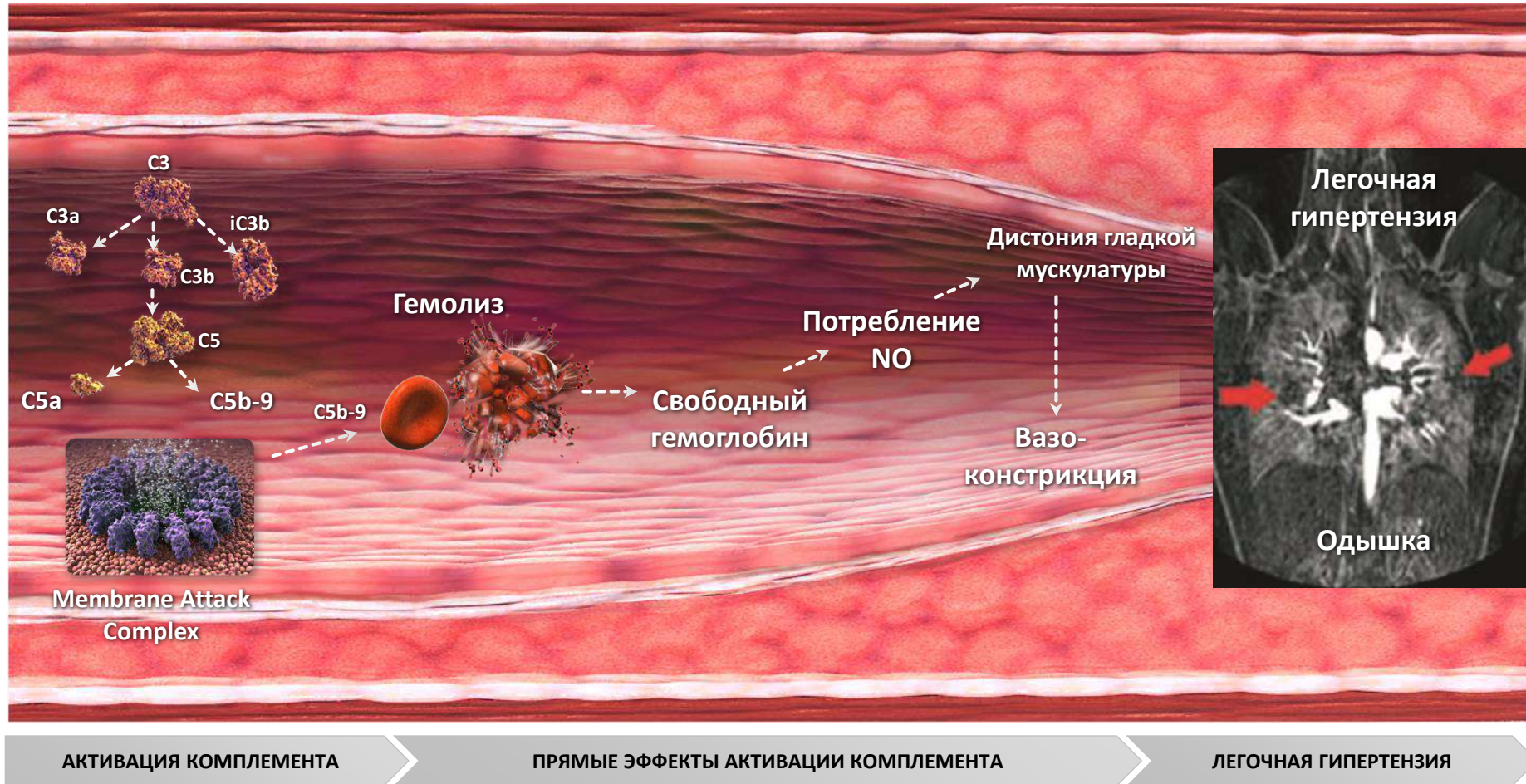
# Хроническая болезнь почек является следствием неконтролируемой активации комплемента<sup>1-5</sup>



**References:** 1. Brodsky R. Hematology: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: R Hoffman *et al*, eds. *Hematology - Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone 2005;419–427; 2. Rother R *et al*. *JAMA* 2005;293:1653–1662; 3. Clark DA *et al*. *Blood* 1981;57:83–89; 4. Hillmen P *et al*. *Am J Hematol* 2010;85:553–559; 5. McKeage K. *Drugs* 2011;71:2327–2345.



# Легочная гипертензия является следствием неконтролируемой активации комплемента<sup>1-3</sup>



# Ранняя диагностика крайне важна для улучшения лечения и благоприятного прогноза ПНГ<sup>1-2</sup>

Международное общество клинических цитометристов (ICCS) рекомендует проводить обследование пациентов из групп высокого риска<sup>2,3</sup>:

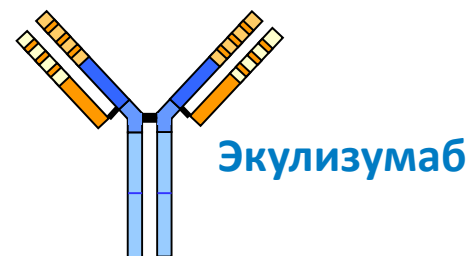
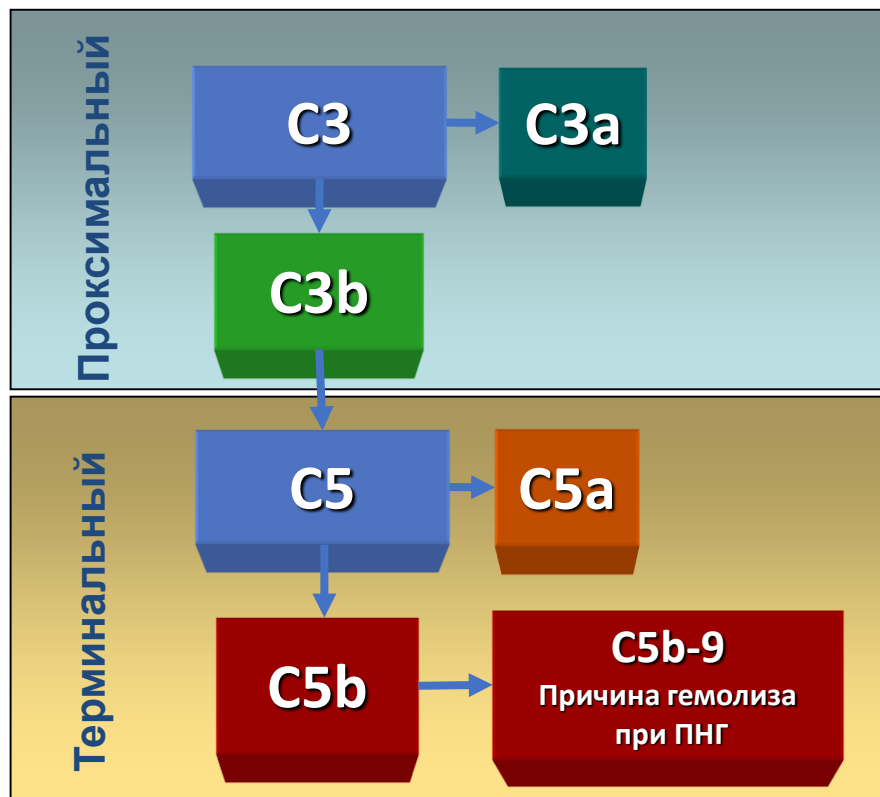
Кумбс-негативная гемолитическая анемия	Гемоглобинурия	АА	МДС-РА	Необъяснимые цитопении	Необъяснимые тромбозы (венозные и/или артериальные)
22,7%	18,9%	26,3%	5,5%	5,7%	1,4%

Частота встречаемости ПНГ клона<sup>3</sup>

**Исключить или подтвердить ПНГ на основании клинических данных и высокочувствительной проточной цитометрии<sup>1,2</sup>**

# Солирис – моноклональное антитело к C5-компоненту, блокирующее комплемент-опосредованный гемолиз

## Каскад комплемента<sup>1</sup>



- Солирис обладает высокой аффинностью к C5<sup>1,2</sup>
- Терминальный комплемент – формирование C5a и C5b-9 специфично блокируется<sup>1,2</sup>
- Проксимальная функция комплемента сохранена:<sup>1,2</sup>
  - Слабый анафилатоксин<sup>2,4</sup>
  - Клиренс иммунных комплексов<sup>2</sup>
  - Микробная опсонизация<sup>2</sup>

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.