

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С аГУС
В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ.
ОПЫТ АНЕСТЕЗИОЛОГО-
РЕАНИМАЦИОННОЙ СЛУЖБЫ**

А.В. Якубов¹, Г.Н. Салогуб¹, Э.В. Комличенко¹,
Т.В. Кирсанова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербурге

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), как вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), является опасным для жизни заболеванием, что приводит к множественным повреждениям органов с высоким уровнем материнской смертности или инвалидизацией выживших. В статье представлен наш опыт клинического течения заболевания в послеродовом периоде, особенности полиорганной недостаточности, интенсивной терапии и мониторинга лечения. Мы предполагаем, что своевременная диагностика и раннее начало антикомплементарной терапии на фоне агрессивной интенсивной терапии полиорганной недостаточности, которые могут быть реализованы только в крупных многопрофильных медицинских центрах, могут способствовать улучшению исходов заболевания.

- **Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб, акушерство, полиорганная недостаточность

Для корреспонденции: Якубов Андрей Владимирович — заведующий ОАРИТ для взрослых пациентов специализированного перинатального центра при ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; e-mail: a.v.yakubov@yandex.ru

Для цитирования: Якубов А.В., Салогуб Г.Н., Комличенко Э.В., Кирсанова Т.В. Клинический случай лечения пациентки с аГУС в акушерской практике. Опыт анестезиолого-реанимационной службы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;2:87–94.

**CLINICAL CASE OF TREATMENT OF
PATIENT WITH aHUS IN OBSTETRICAL
PRACTICE. EXPERIENCE OF
ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION
DEPARTMENT**

A.V. Yakubov¹, G.N. Salogub¹, E.V. Komlichenko¹,
T.V. Kirsanova²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg

² Federal State Institution “Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology” Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS), a variant of thrombotic microangiopathy (TMA), is a life-threatening disease that leads to multiple organ damage with the high rate of maternal mortality or the disability of surviving. Our experience of the clinical course of the disease, launched after delivery, features of multiple organ failure, intensive care unit monitoring and treatment is presented in the article. We suggest, timely diagnosis and early specific anticomplementary therapy with complex and escalation treatment of multiple organ failure, which can be realized only in large multidisciplinary medical centers, can contribute to the improvement of outcomes.

- **Keywords:** thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab, obstetrics, multiple organ failure

For correspondence: Andrey V. Yakubov — head of Department of anesthesiology and critical care for adult patients of Specialized Perinatal Center of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; e-mail: a.v.yakubov@yandex.ru

For citation: Yakubov AV, Salogub GN, Komlichenko EV, Kirsanova TV. Clinical case of treatment of patient with aHUS in obstetrical practice. Experience of anesthesiology and resuscitation department. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;2:87–94.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-87-94



Введение. Современная медицинская наука выделяет целый ряд так называемых орфанных (редких) заболеваний. Они характеризуются низкой распространенностью (менее 1 : 2000), однако «редкие болезни встречаются редко, а редких пациентов много», и они составляют примерно 6–8 % населения. Эффективность специфической терапии орфанных заболеваний зависит от своевременной диагностики и знания врачами всех специальностей механизмов развития патологического состояния.

Одним из таких орфанных заболеваний в структуре тромботических микроангиопатий (ТМА) (8–18 %) является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), развивающийся в акушерской практике с частотой 2–7 случаев на 1 000 000 беременностей [1]. Реализация этого синдрома сопровождается высокой смертностью 25–56 % (при наследственном аГУС — до 70–90 %), а у 75 % выживших в течение года развивается терминальная почечная недостаточность в результате острого

кортикального некроза, требующая экстракорпоральной поддержки [2].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — системное заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента с развитием генерализованного тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла и острого внутрисосудистого гемолиза с ранним лавинообразным развитием полиорганной недостаточности [1–4]. Состояние развивается внезапно. Пусковым механизмом (триггером) для реализации аГУС может служить родоразрешение, оперативное вмешательство [5], инвазивные манипуляции и т. п. В настоящее время аГУС является диагнозом исключения [6]. У беременных часто скрывается под маской других заболеваний, например преэклампсии или HELLP-синдрома, которые сами могут являться триггером или фоном развития аГУС [7, 8].

В современных руководствах и сообщениях большое внимание узкими специалистами (гематологами, нефрологами) уделяется вопросам этиологии, патогенеза, своевременной диагностики и назначения патогенетически обоснованной специфической терапии [9–13]. Однако данная категория пациентов уже на ранних этапах заболевания требует подключения значительного ресурса анестезиолого-реанимационной помощи по стабилизации (или протезированию) витальных функций организма. Подчас именно комплексная и достаточно агрессивная тактика интенсивной терапии определяет исходы у больных с данной патологией.

Представляем клинический случай лечения родильницы в условиях Федерального специализированного перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с позиции ведения пациентки в отделении анестезиологии и реанимации.

Описание клинического случая. Вечером 30.09.2017 специалистам центра была представлена пациентка К., 28 лет, которая была утром досрочно оперативно родоразрешена в сроке 34 нед. по причине прогрессирования преэклампсии в условиях городского роддома. Однако в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде ее состояние прогрессивно ухудшалось: на фоне анурии нарастала анемия, тромбоцитопения, прогрессировала коагулопатия.

При осмотре выяснилось, что первобеременная пациентка с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом 29.09.2017 была в экстренном порядке направлена в роддом из женской консультации с диагнозом: беременность 34–35 нед., умеренная преэклампсия.

При поступлении в отделение патологии беременности (ОПБ) жалоб не предъявляла. Выявлялась пастозность лица, отеки нижних конечностей, умеренная гипертензия АД 140/90–140/100 мм рт. ст., ЧСС 86 в мин. При обследовании выявлена протеинурия 2,23 г/л, анемия легкой степени (Hb 116 г/л), тромбоцитопения (112 тыс.), умеренный лейкоцитоз (9,9 тыс.), гипопропротеинемия 55,4 г/л, АЛТ 22,3 Ед./л, АСТ 12,8 Ед./л в пределах референсных значений.

На фоне проводимой магнезиальной, антигипертензивной и анксиолитической терапии — отрицательная

динамика в виде сохраняющейся гипертензии, снижения темпа мочеотделения, нарастания протеинурии (до 3,32 г/л) и лейкоцитурии, прогрессирования тромбоцитопении (до 65 тыс.), увеличения уровня билирубина (25,5 ммоль/л) и трансаминаз (АСТ 360 Ед./л, АЛТ 227,8 Ед./л).

Ночью 30.09.2017 пациентка отметила значительное ухудшение общего самочувствия, появление тошноты и рвоты. В связи с нарастанием тяжести преэклампсии на фоне проводимой терапии была досрочно родоразрешена операцией кесарева сечения утром 30.09.2017. Новорожденный: 2000 г, 45 см, 7/7 Апгар. Объем кровопотери составил 500 мл, диурез 100 мл.

В раннем послеоперационном периоде при массаже матки выделилось дополнительно 700 мл крови со сгустками. Отмечалось прогрессирующее снижение гемоглобина до 85 г/л и тромбоцитопении.

Несмотря на проводимую инфузионно-трансфузионную (СЗП 820 мл) и магнезиальную терапию, стимуляцию диуреза фуросемидом, глюкокортикоидную терапию, сохранялась анурия, прогрессировала анемия (Hb 69 г/л) и тромбоцитопения (до 33 тыс.), протеинурия остаточной мочи (9,64 г/л). Отмечалось увеличение уровня трансаминаз (АСТ 1084,4 Ед./л, АЛТ 759,2 Ед./л), креатинина плазмы до 121 мкмоль/л, прогрессировали расстройства системы гемостаза (МНО 1,5; фибриноген 1 г/л, протромбин по Квику 46,4 %, АЧТВ 42,7 с, D-димер 38,2 мкг/мл). Складывалось представление о развитии у пациентки тяжелой преэклампсии, полиорганной недостаточности, HELLP-синдрома.

Учитывая прогрессивное ухудшение состояния в послеоперационном периоде, пациентка была экстренно переведена из родильного дома в отделение анестезиологии и реанимации для взрослых перинатального центра.

При поступлении состояние крайней степени тяжести, обусловлено полиорганной недостаточностью. Несколько агитированна, периодами ступор, элементы ретроградной амнезии. Предъявляла жалобы на нарушение зрения до едва различимых очертаний предметов, общую слабость, тошноту и головокружение.

Объективно: кожные покровы бледные, множественные подкожные гематомы в местах инъекций, дистальные отделы конечностей прохладные. Лихорадки нет. Температура тела 35,9 °С, дыхание спонтанное, условно (на фоне оксигенотерапии через лицевую маску) эффективное ЧД 19 в мин, сатурация 99 %. Установлен инвазивный мониторинг гемодинамики (катетер лучевой артерии, внутренней яремной вены): АД инвазивное 160/100 мм рт. ст., ЦВД + 10 мм рт. ст., тахикардия 97 в мин. Отмечена повышенная кровоточивость из мест вколов. Живот соответствовал раннему послеоперационному статусу. Матка плотная, на 2 см ниже пупка. Выделения из половых путей скудные сукровичные. Анурия. Остаточная моча мутная, бурая, с хлопьями.

Лабораторно наблюдалось дальнейшее прогрессирование анемии (Hb 50 г/л), тромбоцитопении (22 тыс.), развитие нейтрофильного лейкоцитоза ($14,8 \times 10^9$ /л), повышение уровня прокальцитонина 2,23 нг/мл, нараста-

ние уровня трансаминаз (АСТ 1647 Ед./л, АЛТ 1329 Ед./л, ЛДГ > 3325 Ед./л), креатинина (142 мкмоль/л), билирубина (37 мкмоль/л), снижение уровня фибриногена (0,74 г/л), МНО 1,0. Время свертывания крови по Ли—Уайту более 10 мин. По данным тромбозаграфии (ТЭГ) — хронометрическая и структурная гипокоагуляция.

На основании данных анамнеза (прогрессирование заболевания после родоразрешения и массажа матки), клинико-лабораторных данных (гемолитического синдрома, тромбоцитопении и синдрома острого почечного повреждения) заподозрено развитие у пациентки тромботической микроангиопатии (ТМА).

Были заморожены образцы плазмы для определения уровня ADAMTS13 (исключение тромботической тромбоцитопенической пурпуры) и антифосфолипидных антител (АФА) для исключения катастрофического антифосфолипидного синдрома.

По абсолютным показаниям (коагулопатия и анемия) была проведена трансфузия донорской плазмы (СЗП) 900 мл и эритроцитарной взвеси 750 мл. Установлен катетер в бедренную вену для проведения плазмообмена и гемодиализа. Назначена антибактериальная терапия: ампициллин + сульбактам (по 3 г через 8 ч), гипотензивная и диуретическая фуросемидом (10–30 мг/ч).

Через 4,5 ч от поступления пациентки в перинатальный центр был начат первый сеанс плазмообмена (MPS + PE мембранная плазмосепарация с плазмообменом) СЗП 3090 мл 2 ч 50 мин. Через 5,5 ч от предыдущего проведен повторный сеанс CVVHDFpostd (продолжительная вено-венозная гемодиализация с постдилюцией) 10 ч 20 мин при сохраняющейся анурии с отрицательным суммарным гидробалансом (–2760 мл) и плазмозамещением 3550 мл.

На фоне терапии удалось достичь кратковременного снижения уровня калия, трансаминаз (АСТ 59 Ед./л, АЛТ 240 Ед./л) и стабилизации показателей гемостаза. Однако, несмотря на многокомпонентную гипотензивную терапию, сохранялась гипертензия (инвазивное АД до 160/100 мм рт. ст.) и нарастала тахикардия до 120 в мин, ЦВД + 11 мм рт. ст. Появилась дыхательная недостаточность (десатурация на атмосферном воздухе до 89 %), прогрессировал отечный синдром, общемозговая симптоматика. В биохимическом анализе крови отмечалось дальнейшее увеличение уровня креатинина (до 325 мкмоль/л), мочевины (20,1 ммоль/л) и сохранялся высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ 2417 Ед./л). Несмотря на трансфузию эритроцитарной взвеси сохранялся анемический синдром (Hb 75 г/л) и тромбоцитопения (25 тыс.); при оценке мазка периферической крови выявлены шизоциты (9 %).

На основании нормального уровня активности ADAMTS 13–83 %, отсутствия антифосфолипидных антител (АФА) (к кардиолипину, В2-гликопротеину) и волчаночного антикоагулянта, при наличии признаков внутрисосудистого гемолиза (анемия, уровень свободного гаптоглобина сыворотки 0 г/л), тромбоцитопении и полиорганной недостаточности (с преимущественным синдромом острого почеч-

ного повреждения) установлен диагноз **ТМА: атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)**. Взята кровь для определения антител к фактору H и проведения молекулярно-генетического исследования системы комплемента.

Учитывая тяжесть состояния больной, возможность дальнейшей генерализации ТМА и прогрессирования полиорганной недостаточности, было принято решение о назначении комплемент-специфической терапии препаратом экулизумаб (Солирис). Перед началом терапии пациентка была вакцинирована менингококковой вакциной. Вечером 01.10.2017 (2-е сутки после родоразрешения) выполнена первая инфузия экулизумаба 900 мг. Антибактериальная терапия была изменена на меропенем (1 г 3 раза в сут). Проводилась антикоагулянтная терапия гепарином (15–18 ЕД./кг·ч), назначены сеансы заместительной почечной терапии (гемодиализ) с отрицательным гидробалансом.

На 3-е сутки после родоразрешения отмечено дальнейшее прогрессирование дыхательной недостаточности (отек легких, PaO₂/FiO₂ — 240) и нарастание общемозговой симптоматики (делирий, энцефалопатия смешанного генеза), что потребовало перевода пациентки на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным дуплексного сканирования почечных артерий отмечалось обеднение кровотока в паренхиматозных ветвях обеих почечных артерий. Индексы RI не повышены (RI 0,58; RI 0,46). Сохранялась стойкая резистентная к терапии почечная недостаточность (анурия).

На 4-е сутки проводимой интенсивной терапии 03.10.2017 анурия сменилась олигурией, стал нарастать уровень тромбоцитов (до 57–60 тыс.), несколько стабилизировался уровень гемоглобина (88–90 г/л), снизился уровень ЛДГ (1619 Ед./л), уменьшилось содержание шизоцитов (до 2 %).

По причине выраженных проявлений энцефалопатии и респираторных расстройств (PaO₂/FiO₂ — 300) вспомогательная вентиляция легких (PS/CPAP) с мягкими параметрами была продолжена через временную трахеостому (от 06.10.2017) с седацией пропофолом (BIS 35–40).

На фоне продолжающейся интенсивной терапии 06.10.2017 (7-е сутки от родоразрешения) появились признаки энтеральной недостаточности (застойное отделяемое по назогастральному зонду, родильница перестала усваивать нутритивный энтеральный компонент, отмечалось вздутие живота), появилась лихорадка до 38,2°C. Наросли маркеры воспаления (лейкоцитоз 20,6 × 10⁹ со сдвигом формулы влево до метамиелоцитов, увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 90 мг/л). Вновь отмечено снижение уровня гемоглобина до 74 г/л, тромбоцитов до 43 тыс. и увеличение ЛДГ до 2551 Ед./л (рис. 1). Микробиологические исследования возможных источников инфекции (кровь, моча, отделяемое цервикального канала, бронхо-альвеолярный лаваж) были отрицательными. Совместно с клиническим фармакологом антибактериальная терапия эмпирически была усилена линезолидом (600 мг 2 раза в сут). Сохранялась субфебрильная лихорадка до 37,5 °С.

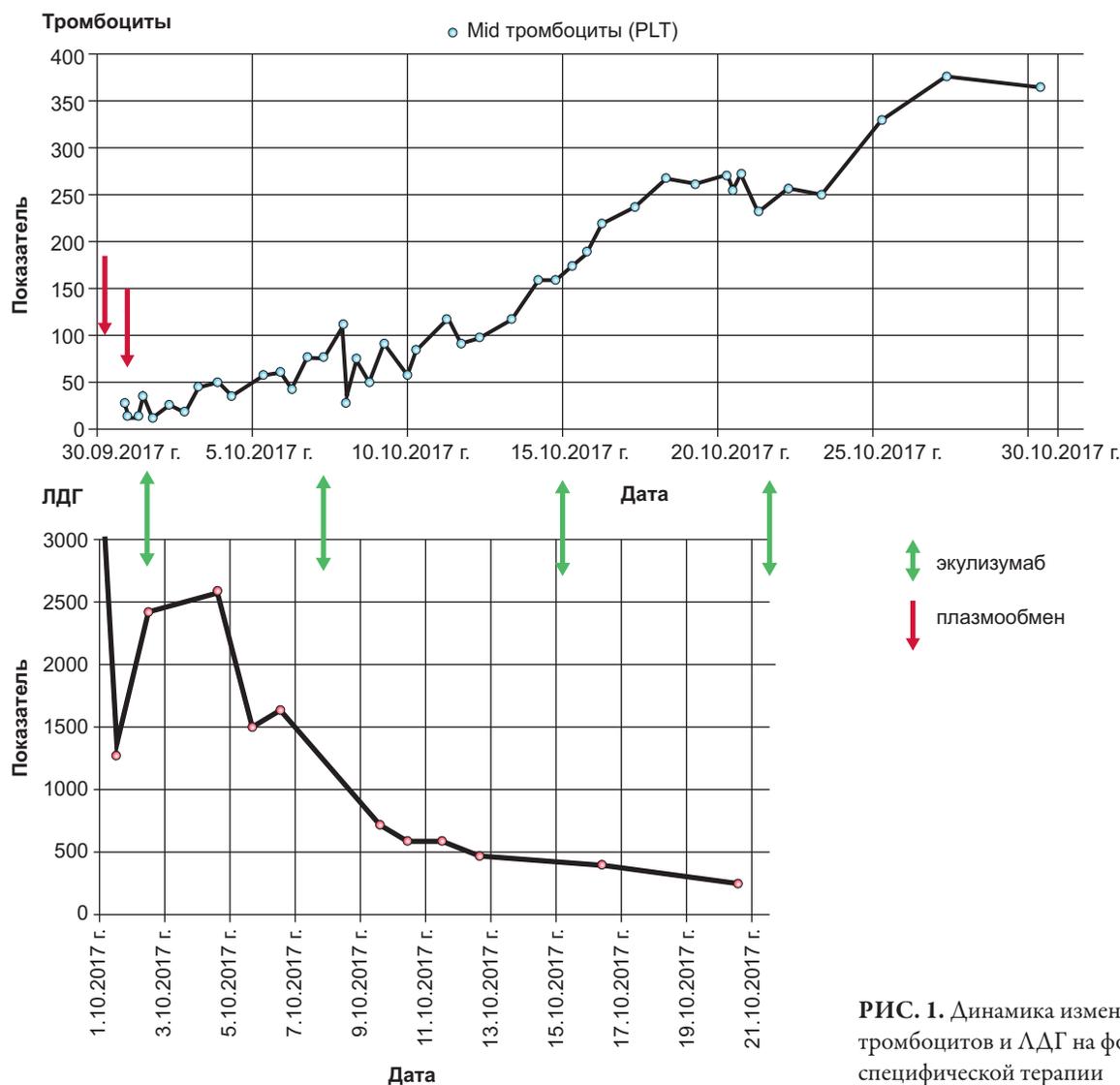


РИС. 1. Динамика изменений уровня тромбоцитов и ЛДГ на фоне ТМА-специфической терапии

08.10.2017 выполнено второе введение экулизумаба 900 мг. На фоне двухкомпонентной антибактериальной терапии (меропенемом и линезолидом) (рис. 2) отмечена тенденция к снижению маркеров воспаления, сохранялась олигоурия (200 мл/сут).

Со второй недели лечения отмечена стойкая положительная динамика в виде увеличения количества тромбоцитов, гемоглобина и снижения ЛДГ до нормы. Пациентка получала многокомпонентную гипотензивную и антикоагулянтную (НМГ) терапию, постоянную инфузию фуросемида (20–30 мг/ч) на фоне коррекции водно-электролитного баланса, нутритивную поддержку в назогастральный зонд. Проводилась коррекция гипопроteinемии альбумином. Продолжались сеансы заместительной почечной терапии: за 10 суток было проведено 5 сеансов заместительной почечной терапии (CVVHD — продолжительный вено-венозный гемодиализ), суммарно редуцировано 15 570 мл жидкости (рис. 3).

12.10.2017 (13-е сутки после родоразрешения) на фоне восстановленного ясного сознания и эффективного спонтанного дыхания (PaO_2/FiO_2 — 410) пациентка была деканюлирована и переведена на самостоятельное

дыхание атмосферным воздухом. Отмечались проявления полинейропатии критических состояний.

С 13.10.2017 олигурия сменилась полиурией, которая продлилась 7 суток. Сеансы гемодиализа были прекращены. Суточные объемы мочи с удельным весом 1006 достигали 10 литров. Проводилась коррекция водно-электролитного баланса. Вечером 15.10.2017 была введена третья доза экулизумаба 900 мг.

Восстановление нормального диуреза отмечено только на 20-е сутки от родоразрешения. Стабилизировались показатели гемодинамики на уровне нормотензии. На фоне антибактериальной терапии линезолидом значительно уменьшились маркеры воспаления, однако сохранялась субфебрильная лихорадка. При ультразвуковом исследовании органов малого таза выявлены признаки субинволюции матки. Учитывая сохраняющуюся лихорадку и потенциальное наличие источника для поддержания синдрома системного воспаления, была выполнена гистероскопия (20.10.2017) с выскабливанием полости матки. Гистологическое исследование соскоба полости матки выявило некротизированную ткань плаценты, единичные мелкие, некробиотически измененные ворсины хориона, мелкие

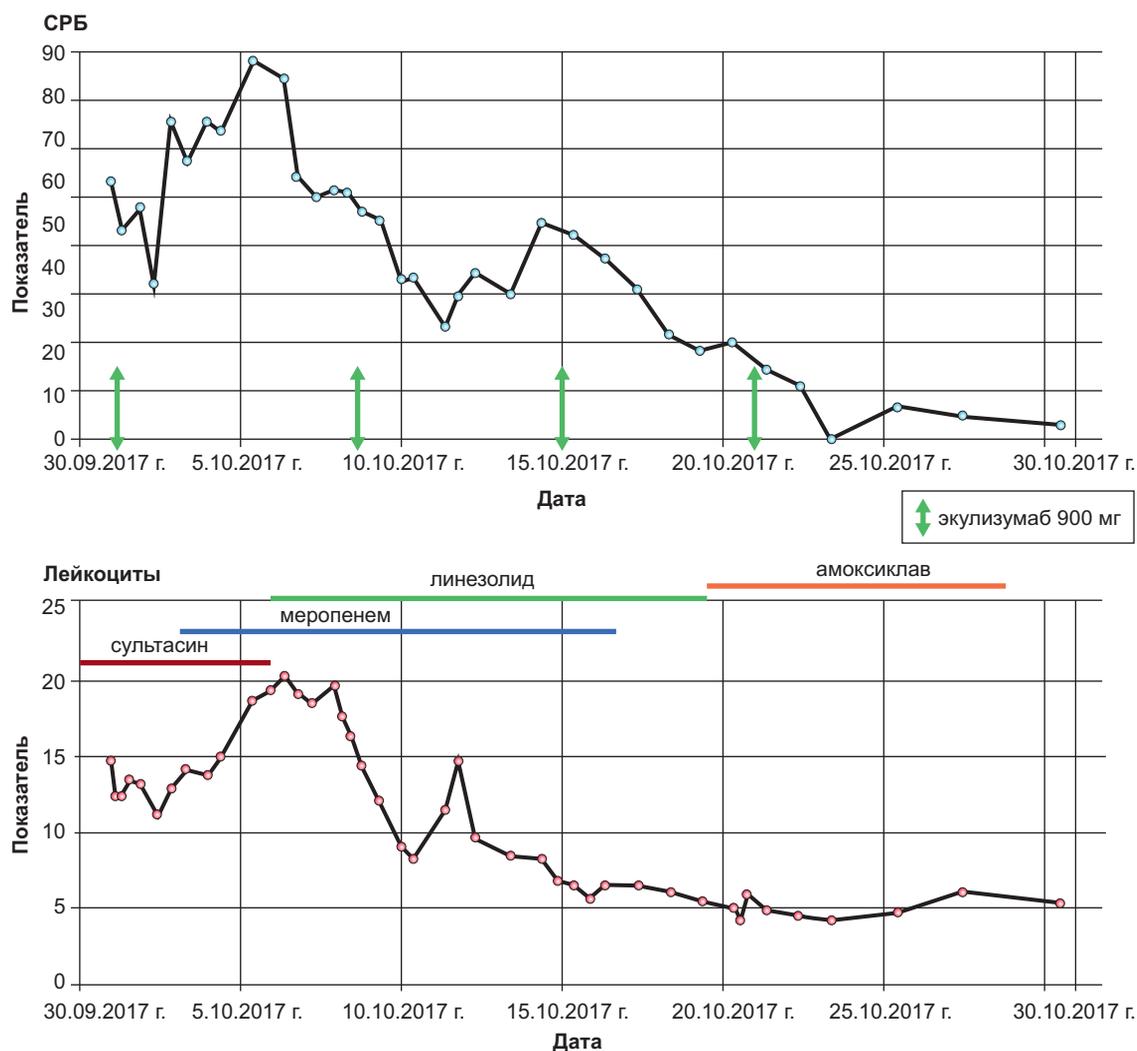


РИС. 2. Динамика провоспалительных маркеров на фоне антибактериальной и комплемент-специфической терапии

фокусы гнойного воспаления, тени колоний микробов. Уже в раннем послеоперационном периоде отмечена нормализация температуры тела и лабораторных показателей.

В удовлетворительном состоянии пациентка была переведена из отделения анестезиологии и реанимации в гинекологическое отделение 23.10.2017 (на 24-е сутки от родоразрешения).

В гинекологическом отделении была продолжена антибактериальная, антикоагулянтная терапия (НМГ) и комплемент-специфическая терапия экулизумабом (1200 мг). Пациентка выписана из ФСПЦ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» 02.11.2017 на 34-е сутки от родоразрешения с рекомендациями продолжить наблюдение и лечение в условиях клиники НИИ нефрологии НКЦ «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Результаты молекулярно-генетического исследования системы комплемента с высокой степенью достоверности исключали у представленной пациентки генетически-обусловленный вариант ТМА.

Обсуждение. В данном клиническом случае аГУС развилась в характерные сроки, а именно в раннем послеродо-

вом периоде. В качестве комплемент-активирующих стимулов (так называемых триггеров) для запуска системы комплемента рассматривались и тяжелая презклампсия, и HELLP-синдром [7], и досрочное оперативное родоразрешение, и массаж матки в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде [9, 14, 15]. Диагноз был установлен достаточно быстро на основании известных критериев [1, 9, 16]: острого микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении потребления и полиорганного ишемического повреждения [17, 18] органов и систем при исключении других форм ТМА (ТТП — ADAMTS13 > 10 % и КАФС — отсутствие АФА) [18].

Анестезиолого-реанимационная служба столкнулась с лавинообразным развитием полиорганной недостаточности уже с первых часов реализации аГУС виде синдрома острого почечного повреждения, клинически проявившегося стойкой анурией.

Не вызывает сомнения то, что только раннее начало специфической терапии ТМА определяет благоприятный исход острого периода заболевания и создает предпосылки к благоприятному исходу. К методам специфической терапии в настоящее время принято относить плаз-

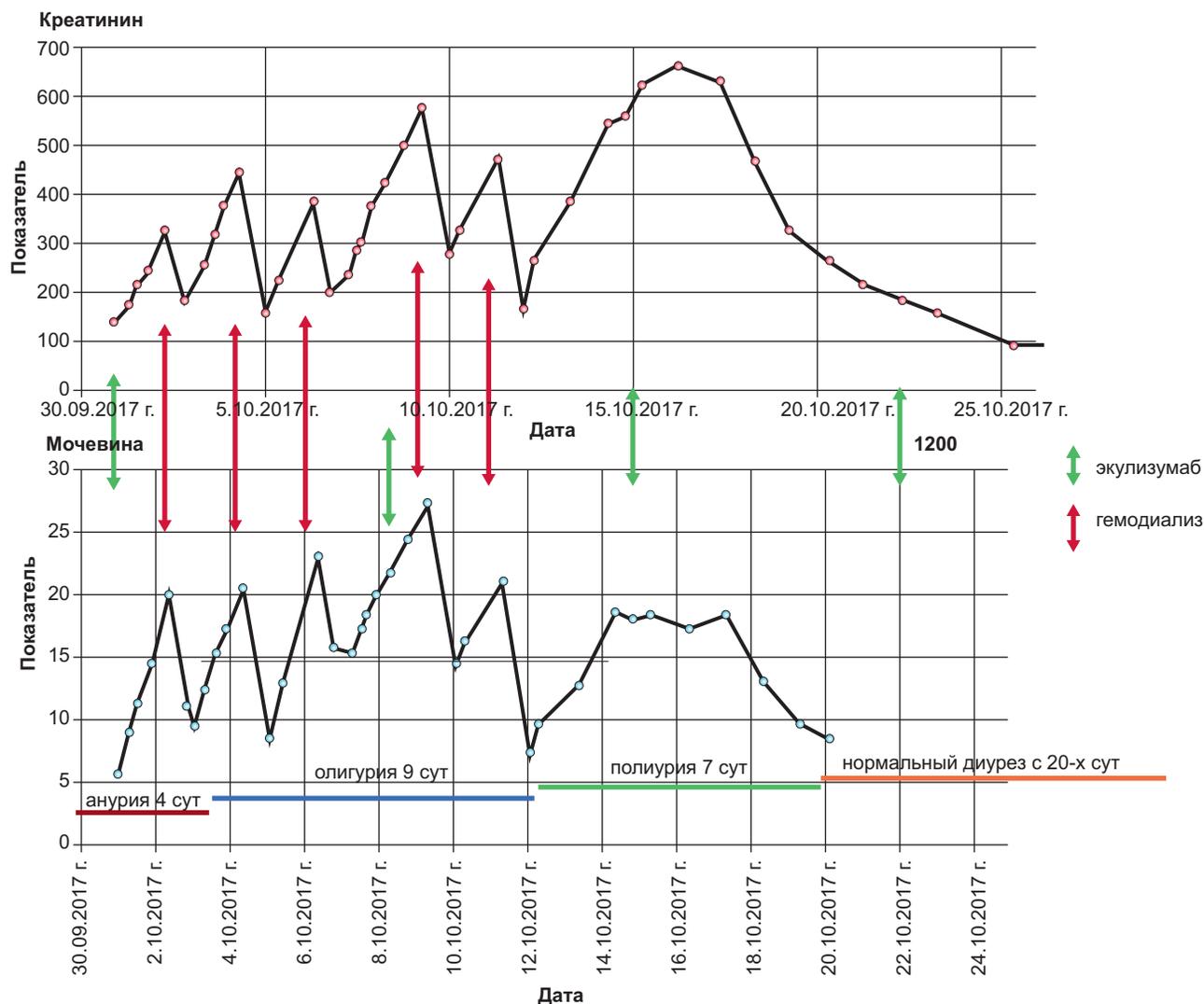


РИС. 3. Динамика уровня мочевины и креатинина на фоне заместительной почечной и комплемент-специфической терапии

мотерапию (предпочтительнее в режиме плазмообмена) [1, 19, 20], а также введение комплемент-ингибирующих антител [21, 22].

В период проведения дифференциального диагноза, а также связи с доступностью плазмообмена терапия была начата с трансфузии донорской СЗП до общего объема 1720 мл, а также в составе плазмообмена (2 сеанса) еще 6640 мл.

После проведения 2 сеансов плазмообмена от его дальнейшего использования было решено воздержаться, несмотря на рекомендации Американского общества по аферезу проводить плазмообмены в качестве специфической терапии ТМА длительно до стабилизации гематологических показателей и нормализации уровня ЛДГ [23] из-за признаков прогрессирующей дыхательной недостаточности и риска реализации TRALI-синдрома (transfusion related acute lung injury — острое трансфузионное повреждение легких) [24]. Предпочтение было отдано комплемент-специфической терапии экулизумабом.

Однако ни ранняя диагностика аГУС, ни раннее применение комплемент-специфической терапии экулизума-

бом не предотвратили прогрессирования тяжелой полиорганной недостаточности. Развитие дыхательной недостаточности в данном клиническом случае соответствует литературным данным, согласно которым дыхательная недостаточность развивается во всех случаях аГУС [25], даже если дебют заболевания развивается на фоне эффективного спонтанного дыхания и адекватной интенсивной терапии. До 90 % пациентов с верифицированным диагнозом аГУС позднее нуждались в респираторной поддержке (ИВЛ) в тех или иных режимах, как и в описанном нами случае.

Кроме того, практически у всех пациентов проявляется острая церебральная недостаточность в виде энцефалопатии смешанного генеза (циркуляторная, гемическая, токсическая и т. п.). Проявления ее весьма разнообразны: от нарушений зрения (в легких случаях) до развития делирия, судорог и комы. В любом случае, нарушение сознания так же часто является показанием для перевода на управляемое дыхание с необходимым уровнем седации. В описанном нами клиническом случае мозговая симптоматика протекала стадийно: от нарушения зрения и глубокого оглушения до развития делирия с психомо-

торным возбуждением и невозможностью проведения интенсивной терапии, что в сочетании с дыхательной недостаточностью потребовало ИВЛ.

Часто первым и ранним признаком ишемической органо дисфункции при аГУС является синдром острого почечного повреждения, проявившийся олигоанурией [6, 13], которая у представленной пациентки была выявлена сразу после родоразрешения и продлилась 4 суток, несмотря на активную диуретическую, комплемент-специфическую и детоксикационную терапию. Олигурия появилась через 2 суток от первого применения экулизумаба продолжительностью 9 суток. После прекращения сеансов плазмообмена проводились сеансы заместительной почечной терапии (гемодиализ) с отрицательным гидробалансом. Показаниями для гемодиализа служила не только эндотоксемия (увеличение креатина, мочевины, гиперкалиемия), но и выраженная гиперволемиа в сочетании с отечным синдромом на фоне сниженного коллоидно-онкотического давления плазмы (гипопротеинемия в условиях печеночной недостаточности) и генерализованного эндотелиоза (сниженного коэффициента отражения) [26]. Сеансы гемодиализа были прекращены по мере развития полиурической стадии ОПП.

Наш первый опыт применения специфической терапии экулизумабом потребовал отдельного анализа первой недели (между первым и вторым введением препарата). Именно в этот период наблюдались некоторая стабилизация уровня тромбоцитов, снижение ЛДГ, но этот эффект был кратковременным. Новый пик увеличения ЛДГ в сочетании с тромбоцитопенией совпал со вспышкой системной воспалительной реакции (не локализованной инфекции) на фоне недостаточной антибактериальной терапии. Усиление антибактериальной терапии меропенемом и линезолидом привело не только к снижению уровня маркеров системного воспаления, но и к стойкому снижению уровня ЛДГ, увеличению количества тромбоцитов и прекращению дальнейшей анемизации пациентки. Таким образом, в качестве дополнительного фактора поддержания ТМА даже на фоне комплемент-специфической терапии следует рассматривать локальную и генерализованную инфекцию, возникающую в послеродовом периоде. В представленном клиническом примере источник инфекции удалось идентифицировать только спустя три недели. Поэтому проведение полноценной деэскалационной антибактериальной терапии и своевременная санация возможных очагов инфекции на ранних стадиях ТМА способны значительно увеличить эффективность ТМА-специфической терапии и оптимизировать исходы у пациентов.

В этом ракурсе стоит рассмотреть любую инфекцию в качестве дополнительного триггера по поддержанию патологического каскада комплемента даже на фоне комплемент-специфической терапии.

Несмотря на то что в анамнезе у данной пациентки имелись потенциальные триггеры, причина реализации ТМА/аГУС в представленном конкретном случае остается неизвестной. Лабораторные результаты не подтвердили первичный (генетически обусловленный) генез.

Однако все чаще появляющиеся в литературе сообщения о подобных клинических ситуациях наталкивают на мысль не о такой уж и редкости данного заболевания. И развитие медицинской науки в скором времени позволит дать ответ на ряд жизненно важных вопросов.

Уже сегодня рассматривается возможность пролонгирования беременности [27] на фоне консервативной терапии у пациентов с проявлениями ТМА (HELLP/аГУС), исключив агрессивную акушерскую тактику (преждевременное родоразрешение) [28] как триггер к запуску фатальной полиорганной недостаточности в послеродовом периоде.

Выводы. Своевременная диагностика и начало специфической терапии являются предпосылками к улучшению исходов данного заболевания и снижению инвалидизации в последующем. Таким образом, особенности диагностики ТМА, необходимость полноценного лабораторного мониторинга и мультидисциплинарного воздействия круглосуточной доступности (плазмообмен, гемодиализ, консультации специалистов и т. д.) возможно реализовать только в крупных медицинских центрах при соответствующей материально-технической базе. В то же время осторожность и осведомленность анестезиологов-реаниматологов в отношении данной патологии, способность специалистов решительно принимать обоснованные стратегически важные решения в интенсивной терапии во многом определяют успех лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Якубов А.В. — набор и обработка материала, написание статьи; Салогуб Г.Н. — редактирование статьи, научное руководство; Комличенко Э.В. — научное руководство; Кирсанова Т.В. — обработка материала, редактирование статьи, научное руководство.

ORCID авторов

Якубов А.В. — 0000-0002-7226-6284

Салогуб Г.Н. — 0000-0001-8951-1680

Комличенко Э.В. — 0000-0003-2943-0883

Кирсанова Т.В. — 0000-0002-6125-590X

Литература/References

1. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ.* 2015; 17(3): 242–264. [Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh.M. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrologiya and Dialysis.* 2015; 17(3): 242–264. (In Russ)]
2. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7(12): 2100–2106.
3. Besbas N., Karpman D., Landau D., et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70(3): 423–431.
4. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676–1687.
5. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Шмаков Р.Г. Развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома после гинекологической операции: особенности клинической

- картины, диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1: 154–160. [Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Shmakov R.G. Development of atypical hemolytic uremic syndrome after gynecologic surgery: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 1: 154–160. (In Russ)]
6. National Clinical Guideline Centre (UK). *Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013.
 7. Wu V.C., Lin S.L., Tsai C.C., Tien H.F. Postpartum hemolytic uremic syndrome following abruptio placenta: report of a case. *J. Formos. Med. Assoc.* 2002; 101(12): 868–870.
 8. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. *Акушерство и гинекология*. 2016; 12: 5–14. [Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Fedorova T.A. The imitators of severe preeclampsia and HELLP syndrome: Different types of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy. *Obstetrics and gynecology*. 2016; 12: 5–14. (In Russ)]
 9. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: Первый Российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология*. 2016; 2: 68–80. [Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V., Bobrova L.A., et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome in obstetric practice: The first Russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrologiya*. 2016; 2: 68–80. (In Russ)]
 10. Clark W.F., Patriquin C., Licht C., et al. Simple diagnosis and treatment algorithm for adult thrombotic microangiopathy. *Transfus. Apher. Sci.* 2016; pii: S1473-0502(16)30204-X.
 11. Appel G.B. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. *Cleve. Clin. J. Med.* 2017; 84(2): 114–130.
 12. Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med. Clin. North Am.* 2017; 101(2): 395–415.
 13. Кирсанова Т.В., Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности: особенности течения, сложности диагностики, подходы к терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013; 6: 70–75. [Kirsanova T.V., Merkusheva L.I., Kozlovskaya N.L., et al. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome: treatment features, diagnostic difficulties, therapeutic approaches. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 6: 70–75. (In Russ)]
 14. Tsimpanakos I., Connolly J., Alatzoglou K.S. Two cases of myectomy complicated by intravascular hemolysis and renal failure: disseminated intravascular coagulation or hemolytic uremic syndrome? *Fertil. Steril.* 2010; 93(6): 2075.
 15. Sizzi O., Rossetti A., Malzoni M. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14(4): 453–462.
 16. George J., Nester C., McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2015; 2015: 644–648.
 17. Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am. J. Med.* 1998; 104(4): 381–385.
 18. Cervera R., Bucciarelli S., Plasin M.A., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J. Autoimmun.* 2009; 32(3–4): 240–245.
 19. Caggiano V., Fernando L., Schneider J., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura, report of fourteen cases: occurrence during pregnancy and response to plasma exchange. *J. Clin. Apheresis.* 1983; 1: 71–85.
 20. Vesely S.K., Li X., McMinn J.R., et al. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2004; 44(8): 1149–1158.
 21. Ardissino G., Wally O.M., Maria B.G., et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(2 Pt. 2): 487–489.
 22. Mussoni M.P., Veneziano F.A., Boetti L. Innovative therapeutic approach: sequential treatment with plasma exchange and eculizumab in a pregnant woman affected by atypical hemolytic-uremic syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 2014; 51(2): 134.
 23. Mehmood T., Taylor M., Winters J. Management of Thrombotic Microangiopathic Hemolytic Anemias with Therapeutic Plasma Exchange: When It Works and When It Does Not. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2016; 30(3): 679–694.
 24. Delaney M., Wendel S., Bercovitz R.S., et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2016; 388(10061): 2825–2836.
 25. Laurence J., Haller H., Mannucci P.M., et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2016; 14(Suppl. 11): 2–15.
 26. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартанов В.Я. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. [Shifman E.M., Tikanadze A.D., Vartanov V. Ya. Infusion-transfusion therapy in obstetrics. Petrozavodsk: IntelTek, 2001. (In Russ)]
 27. Burwick R.M., Feinberg B.B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013; 34(2): 201–203.
 28. Beucher G., Simonet T., Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008; 36(12): 1175–1190.

Поступила 15.05.2018