

«АКУШЕРСКИЙ» АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ?

Коротчаева Ю.В.^{1,2}, Козловская Н.Л.^{1,2}, Бондаренко Т.В.³, Веселов Г.А.³

¹Научно-исследовательский центр ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ²Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, 129327, г. Москва

Для корреспонденции: Коротчаева Юлия Вячеславовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела нефрологии НИЦ, доц. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, lumis-j@bk.ru

Приводится наблюдение пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, развившимся в конце II триместра беременности и проявившимся тяжелой полиорганный патологией, включая поражение почек, сердца, легких, нервной системы и плаценты. В результате ранней диагностики и своевременно начатой плазмотерапии в сочетании с приемом низкомолекулярных гепаринов острая тромботическая микроангиопатия купирована с полным восстановлением функции всех поврежденных органов.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия; атипичный гемолитико-уремический синдром; беременность.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 36—41.

«OBSTETRIC» ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A DIFFICULT DIAGNOSIS?

Korotchaeva Yu.V.^{1,2}, Kozlovskaya N.L.^{1,2}, Bondarenko T.V.³, Veselov G.A.³

¹Research Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation, 119991; ³State Institution of A.K. Eramishantsev Health Clinical Hospital Moscow Health Department, 129327, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: lumis-j@bk.ru. Korotchaeva Yu.V.

A case rare aGUS that developed late in the second trimester of pregnancy, and showed severe multiple organ pathology, including the kidneys, heart, lungs, nervous system and the placenta. As a result, early diagnosis and timely plasmotherapy started in conjunction with LMWH acute TMA eliminated with full restoration of function of damaged organs.

Key words: thrombotic microangiopathy; atypical hemolytic uremic syndrome; pregnancy.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 36—41. (In Russ.)

Received 29.01.15

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия — ТМА) [1—3].

Атипичный ГУС, как и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), относится к гетерогенной группе тромботических микроангиопатий, интерес к изучению которых повсеместно возрастает в последние 20 лет. По-видимому, это обусловлено как истинным ростом заболеваемости аГУС и ТТП, которые при естественном течении имеют неблагоприятный прогноз и отличаются высокой летальностью, так и улучшением их диагностики, что в свою очередь связано с

появлением современных диагностических методов и повышением информированности врачей разных специальностей о данных заболеваниях, которая порождает абсолютно оправданную настороженность. Последнее положение представляется крайне важным, особенно для нефрологов и акушеров-гинекологов, поскольку ТМА является одной из причин развития серьезных осложнений беременности — острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза, обуславливающих высокую материнскую смертность в развитых странах [4]. Спектр акушерской ТМА включает аГУС, ТТП, HELLP-синдром и, реже, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС).

С точки зрения клинициста, ТМА представляет собой клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), опосредованное

	21.09.13 (беременность 23–24-я недели)	Октябрь 2013 г.		Ноябрь 2013 г.
АД, мм рт.ст	150/100	120/80		120/80
Отеки				
Одышка				
	ЭхоКГ ФВ 29%	ЭхоКГ ФВ 60%	Дизартрия	
	Г е с т о з	Rg: двусторонняя пневмония интерстициальный отек легких		Rg: интерстициальный отек легких
Креатинин, мкмоль/л		384 577 270	90	72 62
ЛДГ, ЕД/л	793 843	793 626	558	406 324
Гемоглобин, г/л	100 89	100	108	113
Тромбоциты, в 1 мкл	100 58	320	320	320
	ADAMTS-13 60%			
Диагноз	ОПН аГУС			
Лечение	ПВВГДФ ИВЛ	Трахеостомия		
	СЗП	→		
	НМГ	→		
	иАПФ	→		

Рис. 1. График анамнеза.

различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признаками. Независимо от причины развития ТМА, основными ее симптомами служат тромбоцитопения и микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, развивающаяся в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов. Уменьшение числа тромбоцитов обусловлено их потреблением в процессах распространенного микротромбообразования, индуцированного активацией тромбоцитов при взаимодействии с утратившими в результате повреждения естественную тромборезистентность клетками эндотелия. Генерализованное поражение микроциркуляторного русла с образованием множественных тромбозов приводит к ишемическому повреждению жизненно важных органов — почек, головного мозга, сердца, желудочно-кишечного тракта, легких и др. [5].

Несмотря на то что во время беременности ТМА развивается достаточно редко (в структуре всех форм ТМА на долю акушерской ТМА (А-ТМА) приходится 8—18%) [4], высокий риск развития преэклампсии, материнской и перинатальной смертности, неблагоприятный почечный прогноз у женщины обуславливают актуальность изучения данной проблемы.

Причины развития ТМА во время беременности многообразны. Классическим примером А-ТМА считается HELLP-синдром, однако наряду с ним ТМА во время беременности может быть обусловлена ТТП и

аГУС, которые хотя и не являются специфическими акушерскими осложнениями, однако определяют прогноз для матери и ребенка. По данным зарубежной литературы, наиболее частой причиной развития А-ТМА является ТТП, развивающаяся преимущественно (80% случаев) во II—III триместрах беременности, в то время как аГУС в 75% случаев развивается уже после родов — в сроки от нескольких суток до 4 мес [6]. На основании этих данных именно сроки беременности на момент развития ТМА рекомендуется учитывать как дифференциально-диагностический признак, позволяющий разграничить ТТП и аГУС. Однако мы уже неоднократно наблюдали развитие аГУС в конце II триместра беременности. Приводим собственное наблюдение развития аГУС у беременной на сроке 23—24 нед гестации.

Пациентка, 31 год, жительница Москвы. В анамнезе: первая беременность (2003 г.) протекала без изменений в анализах мочи, повышения артериального давления (АД), закончилась срочными родами здоровым ребенком.

Настоящая беременность, спустя 10 лет (2013 г.), до 23-й недели протекала без особенностей.

21.09.13 (на сроке беременности 23—24 нед) после погрешности в диете появился многократный жидкий стул (6—8 раз в сутки), ломота во всем теле, боли в мышцах, учащенное сердцебиение, кожный зуд; женщина отметила уменьшение количества мочи. Бригадой скорой помощи она была госпитализирована в КИБ № 1, где на основании олигурии (диурез до 300 мл/сут) и азотемии (креатинин сыворотки крови 384 мкмоль/л) диагностирована ОПН, в связи с чем 22.09.13 пациентка была переведена в ОРИТ ГКБ № 20 (рис. 1).

При осмотре в момент поступления — состояние тяжелое, кожные покровы бледные, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, в легких с обеих сторон — влажные хрипы в нижних отделах, частота дыхания 24 в 1 мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в 1 мин, АД 130/90 мм рт. ст. При обследовании: быстро нарастающая анемия (в общем анализе крови Hb 100—66 г/л), тромбоциты 56 тыс. в мкл, в биохимическом анализе крови креатинин сыворотки 577 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л), АСТ 23 ЕД/л (норма 0—40 ЕД/л), АЛТ 14 ЕД/л (норма 0—40 ЕД/л), ЛДГ 843 ЕД/л (норма 240—480 ЕД/л); калий — 2,7 мэкв/л, натрий 141 мэкв/л. Общий анализ мочи без изменений (белок 0,1, эритроциты 2—4, лейкоциты 0—1). Тяжесть состояния определялась выраженной прогрессирующей анемией в отсутствие кровотечения (Hb 100—66 г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (ЛДГ 843 ЕД/л), тромбоцитопенией (56 тыс.), острой почечной недостаточностью (олигоанурия, гипергидратация, повышение креатинина сыворотки до 577 мкмоль/л) (ОПН), потребовавшей начала заместительной почечной терапии сеансами продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

В течение последующих нескольких дней присоединились артериальная гипертензия (АД 150/100 мм рт. ст.), признаки сердечной недостаточности (при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ): ФВ 39%, жидкость в полости перикарда, дилатация обоих предсердий, недостаточность трикуспидального клапана), признаки дыхательной недостаточности (рецидивирующий отек легких), что потребовало искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Учитывая развитие полиорганной недостаточности у беременной с признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией, была констатирована ТМА. Принимая во внимание срок беременности при развитии осложнения, необходимо было исключить ТТП, хотя отсутствие поражения ЦНС, тяжелая ОПН и умеренная тромбоцитопения делали данный диагноз маловероятным и в первую очередь давали основания обсуждать возможность аГУС. С целью верификации диагноза исследован ADAMTS-13, уровень которого составил 60% (референсные значения 93—113%), что позволило отвергнуть ТТП и диагностировать аГУС.

К сеансам ПВВГДФ, трансфузиям отмытых эритроцитов, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии с 26.09.13 добавили лечение свежезамороженной плазмой (СЗП) в режимах плазмообмена и инфузий в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (клексан 80 мг/с). Для лечения артериальной гипертензии назначили ингибиторы АПФ.

На 3-и сутки после начала плазмотерапии отмечено разрешение ОПН: восстановление диуреза (5—2 л/с), снижение креатинина сыворотки крови до 200 мкмоль/л, позволившее прекратить лечение ПВВГДФ.

Несмотря на то что в первые дни пребывания в ОРИТ по данным УЗДГ сосудов маточно-плацентарного комплекса и кардиотокографии не отмечено признаков страдания плода, что оправдывало попытки пролонгирования беременности, через 12 дней у пациентки развилась преэклампсия с быстрым нарастанием фетоплацентарной недостаточности, потребовавшая немедленного досрочного родоразрешения. 03.10.13 (на сроке 25—26 нед беременности) выполнено кесарево сечение, извлечен живой ребенок с признаками внутриутробной задержки развития и глубокой недоношенности, умерший на 2-е сутки.

После родоразрешения была продолжена терапия СЗП, НМГ, что позволило купировать признаки полиорганной недостаточности: полностью восстановилась функция почек (креатинин сыворотки снизился до 90 мкмоль/л) и сердца (ФВ 60% по данным повторной ЭхоКГ), нормализовалось число тромбоцитов (280 тыс. в 1 мкл). Однако состояние больной осложнилось развитием двусторонней пневмонии, гнойного бронхита. В связи с сохраняющейся тяжелой дыхательной недостаточностью продолжена ИВЛ с выполнением 11.10.14 трахеостомии. У пациентки также сохранялись анемия (Hb 89 г/л) и повышенный уровень ЛДГ (626 ЕД/л), что свидетельствовало о продолжающемся микроангиопатическом гемолизе.

К 17.10.13 состояние пациентки стабилизировалось: регрессировали периферические и полостные отеки, были купированы явления бронхолегочной инфекции и дыхательной недостаточности, что позволило прекратить ИВЛ, трахеостомическая трубка была удалена, АД нормализовалось и оставалось стабильным на уровне 110—120/80 мм рт. ст. Функция почек сохранялась стабильно нормальной (креатинин сыворотки 71—56 мкмоль/л, СКФ 86 мл/мин). Наметилась тенденция к повышению уровня гемоглобина (108 г/л) и снижению ЛДГ (480 ЕД/л). В связи с купированием микроангиопатического гемолиза и стойко нормальным числом тромбоцитов инфузии СЗП были прекращены.

Однако через 10 дней после отмены инфузий СЗП (26—27.10.13) состояние больной внезапно ухудшилось: появилась и стала нарастать одышка (ЧД до 40 в 1 мин), при рентгенографии легких 27.10.13 вновь появилось подозрение на пневмонию в нижней доле правого легкого, в связи с чем выполнена КТ

легких, не выявившая признаков очагового поражения легких и ТЭЛА. Учитывая возобновление одышки при отсутствии очаговых изменений, состояние расценено как альвеолярный отек легких. В результате возобновления инфузий СЗП самочувствие пациентки быстро улучшилось, на 2-й день терапии ЧД снизилась до 18 в 1 мин. При рентгенологическом исследовании легких в динамике 01.11.13 изменений не выявлено.

03.11.13 у больной появилась дизартрия, диагностирован парез XII пары черепно-мозговых нервов. По результатам МРТ головного мозга 03.11.13 патологических изменений не обнаружено. Появление неврологической симптоматики расценено как продолжающееся микротромбообразование с распространением в другие сосудистые бассейны (головной мозг), несмотря на отсутствие признаков гемолиза и нормальное число тромбоцитов. При лабораторных исследованиях сохранялись повышенное ЛДГ (496 ЕД/л) и умеренная анемия (Hb 112 г/л) при нормальном уровне тромбоцитов (320 тыс. в 1 мкл). Была продолжена терапия НМГ (клексан 80 мг/с) с добавлением симптоматической терапии нейромидином 60 мг/д, нейромультивитом, а также артикуляционная гимнастика.

К середине ноября 2013 г. у пациентки восстановилась речь, нормализовался уровень гемоглобина (118 г/л), ЛДГ (306 ЕД/л), функция почек сохранялась стойко нормальной (уровень креатинина сыворотки 62 мкмоль/л, СКФ 90 мл/мин). 15.11.13 больная выписана с диагнозом: аГУС, D 59.3 (от сентября 2013 г.) — микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения, ТМА с поражением почек (ОПН, разрешившаяся; вторичная артериальная гипертензия II степени, III стадия, риск сердечно-сосудистых осложнений 3), сердца (дилатационная кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность), легких (рецидивирующий отек легких). Преэклампсия от октября 2013 г., оперативное досрочное родоразрешение 03.10.13. Осложнения: двусторонняя пневмония, гнойный бронхит, ИВЛ, трахеостомия 11.10.13.

Настоящее наблюдение демонстрирует трудности диагностики, клинические проявления и течение «акушерского» аГУС, а также возможности благоприятного исхода этого тяжелого жизнеугрожающего заболевания для матери в результате своевременно установленного диагноза и эффективной плазмотерапии.

По-прежнему сновной задачей, которую решают клиницисты, столкнувшись с подобной картиной острой ТМА во время беременности, является дифференциальная диагностика между аГУС, ТТП, КАФС, преэклампсией и особенно HELLP-синдромом, определяющая тактику лечения и прогноз. Исключение HELLP-синдрома представляется первоочередной задачей, поскольку этот диагноз требует немедленного родоразрешения, промедление с которым может иметь катастрофические последствия для жизни женщины. В связи с этим выявление нормальных значений печеночных ферментов у больных с МАГА или их незначительное повышение облегчает дифференциальную диагностику, позволяя исключить HELLP-синдром.

Для исключения КАФС как причины острой полиорганной недостаточности, развивающейся в короткие сроки (от нескольких часов до нескольких дней) вследствие тромботической окклюзии сосудов органного микроциркуляторного русла, возможной и у беременных с антифосфолипидными антителами, необходимо исследование серологических маркеров АФС.

В последнее время в качестве одного из важных критериев дифференциального диагноза между «пер-

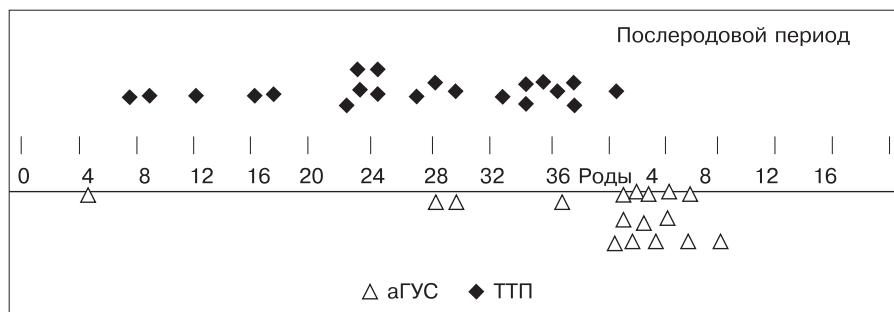


Рис. 2. Сроки развития аГУС и ТТП при беременности, нед.

вичными» ТМА (ТТП и аГУС) предлагается рассматривать сроки развития ТМА во время беременности (рис. 2).

Так, ТТП, характеризующаяся приобретенным или, реже, генетически обусловленным дефицитом металлопротеазы ADAMTS-13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (фВ), наиболее часто развивается в конце II — начале III триместра. Установлено, что беременности свойственно нарушение баланса между уровнем фВ и ADAMTS-13. С одной стороны, активность фВ на протяжении всего гестационного процесса неуклонно нарастает, достигая максимума (до 200—500% нормы) преимущественно в конце II — в III триместре в основном за счет формирования сверхкрупных мультимеров, обладающих повышенной тромбогенностью, а с другой — показатели плазменной активности ADAMTS-13 начиная с конца I триместра постепенно снижаются и в раннем послеродовом периоде имеют наиболее низкие значения [7, 8]. По-видимому, дисбаланс между фВ и ADAMTS-13 во время беременности наряду с другими изменениями в системе гемокоагуляции можно рассматривать как адаптационную реакцию, направленную на минимизацию кровопотери в родах. Можно предположить, что избыточное нарастание уровня фВ при неадекватно низком уровне ADAMTS-13, недостаточном для полноценного противостояния ингибиторному эффекту анти-ADAMTS-13-антител, обуславливает наиболее высокий риск развития ТМА именно в конце II — начале III триместра [8].

Особенностью данного случая является развитие тяжелой полиорганной недостаточности на сроке 23—24 нед беременности, что потребовало проведения дифференциальной диагностики между различными формами ТМА. HELLP-синдром был отвергнут на основании нормального уровня печеночных ферментов, отсутствия на раннем этапе заболевания страдания плода и нормальных показателей фето- и маточно-плацентарного кровотока. Для исключения ТТП исследовали уровень ADAMTS-13, который, хотя и был несколько снижен (60% при референсных значениях 9—113%), позволил, несмотря на сроки беременности, диагностировать аГУС. Умеренное снижение активности ADAMTS-13, свидетельствующее об активном микротромбообразовании, характерно для всех микроангиопатических синдромов, включая типичный ГУС, КАФС, ДВС-синдром,

и не противоречит диагнозу аГУС [9, 10], тогда как для ТТП характерен тяжелый дефицит активности фермента (менее 5%).

Развитие аГУС в необычные для этой патологии сроки — конец II триместра, с нашей точки зрения, может свидетельствовать о том, что срок беременности не является определяющим дифференциально-диагностическим признаком, о чем мы писали ранее [11]. Это подтверждается

и наблюдениями за 9 беременными женщинами с аГУС. Сроки развития аГУС у них варьировали от 18 нед беременности до 2—3 дней после родоразрешения, причем у 5 (55%) из 9 пациенток аГУС манифестировал именно во II триместре (см. таблицу).

Мы полагаем, что на срок развития аГУС в этих случаях могло повлиять сочетание нескольких триггеров ТМА при генетической предрасположенности к нарушению регуляции альтернативного пути комплемента, как это, вероятно, произошло у нашей пациентки. По-видимому, мощным дополнительным триггерным механизмом развития ТМА у здоровой до того беременной могла стать диарея, развившаяся накануне манифестации заболевания, которая в 30% случаев «запускает» аГУС вне беременности. Последняя *per se* является триггером заболевания в 7% случаев. Другие провоцирующие развитие аГУС факторы (инфекция верхних дыхательных путей, трансплантация органов) предшествуют ТМА существенно реже [12, 13]. Таким образом, сочетание обоих наиболее важных для развития аГУС факторов с высокой долей вероятности могло привести к развитию заболевания, опосредованного механизмами, связанными с имеющимися у пациентки генетическими факторами риска.

В настоящее время установлено, что причиной развития аГУС являются мутации в генах циркулирующих и мембраносвязанных регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента (фактора Н, фактора I, мембранного кофакторного протеина (МСР), тромбомодулина, а также фактора В и ключевого компонента комплемента (С3)) либо, реже, присутствие антител к фактору Н. Эти изменения, приводящие к количественному или, чаще, функциональному дефициту белков-регуляторов, нарушают их контролируемую функцию в отношении альтернативного пути, вызывая хроническую неконтролируемую активацию комплемента и развитие комплементзависимой ТМА [3, 5].

Беременность является достаточно сильным триггером активации комплемента. Плацента служит потенциальной мишенью комплемент-опосредованной иммунной атаки, что создает угрозу гибели плода. Последнее положение подтверждается обнаружением компонентов комплемента (С3b, С4b) в плаценте как при нормальной, так и при патологической беременности [4]. При этом риск комплементзависимого повреждения плаценты уравнивает существование ло-

Характеристика пациенток с аГУС

Год	№	Возраст, годы	Срок беременности, нед	Клинические проявления					Гематологические проявления (МАГА, тромбоцитопения)	Лечение	Исход
				почки (ОПН)	сердце	легкие	печень	ЦНС			
2011	1	38	24	+		+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
2012	2	38	После родоразрешения	+					+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
2013	3	25	26	+	+	+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
	4	24	31	+					+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	5	30	24	+	+	+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
2014	6	20	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	7	19	26	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	8	32	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
	9	22	18	+			+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб

Примечание. МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия; ОПН — острая почечная недостаточность; СЗП — свежезамороженная плазма.

кального защитного механизма, блокирующего нежелательный эффект активации комплемента. Ведущую роль в «противокомплементарной» защите плаценты как при нормальной беременности, так и у пациенток с нарушенной регуляцией альтернативного пути вследствие мутаций генов CHF, CFI, C3 и MCP играет регуляторный белок DAF (decay-accelerated factor), принадлежащий к мембраносвязанным протеинам и «обеспечивающий» пролонгирование беременности. Однако после родов воспаление, обусловленное наличием обширной раневой поверхности в матке, попадание в материнский кровоток клеток плода в момент родов, кровотечение, в ряде случаев присоединение инфекции ведут к системной активации альтернативного пути, дополнительный вклад в которую вносит элиминация эффективных регуляторных механизмов, которые обеспечивала плацента *per se*. Совокупность этих факторов индуцирует развитие аГУС после родоразрешения у пациенток с генетической предрасположенностью [5, 7, 8, 14].

В нашем наблюдении сохраняющиеся у пациентки, несмотря на тяжелую полиорганную недостаточность, в течение 12 дней от дебюта заболевания нормальные показатели маточно- и фетоплацентарного кровотока также, по-видимому, указывают на наличие локальных механизмов защиты плаценты от неконтролируемой активации комплемента, которые тем не менее стали истощаться по мере течения заболевания. Преэклампсия все-таки развилась, хотя акушеры принимали все меры, чтобы избежать этого осложнения. Мы полагаем, что развитие преэклампсии с быстрым нарастанием фетоплацентарной недостаточности, потребовавшей досрочного родоразрешения, в данном случае можно рассматривать как следствие ТМА плаценты с ее ишемическим повреждением в рамках аГУС, что,

по-видимому, является особенностью данного наблюдения, помимо поражения сердца, легких и ЦНС. С нашей точки зрения, предположение о том, что при «несвоевременном», раннем развитии акушерского аГУС, обусловленного воздействием дополнительного триггера во II—III триместрах гестации, преэклампсию как следствие ТМА плаценты можно считать новым проявлением аГУС, вполне обоснованно.

К сожалению, нам не удалось подтвердить наличие у больной генетической предрасположенности, поскольку в настоящее время в нашей стране генетическое исследование системы комплемента находится в процессе становления. Однако даже при наличии такой возможности у 30—50% пациентов не удается идентифицировать мутации данных генов [12]. При этом генетическое исследование не является обязательным для диагностики аГУС, характеризующегося катастрофическим, угрожающим жизни больного течением и требующего быстрой диагностики и своевременного начала лечения. Для установки диагноза достаточно лишь характерной клинико-лабораторной картины ТМА при нормальном или несколько сниженном уровне ADAMTS-13, как у нашей пациентки. Преимущественное поражение почек в дебюте заболевания с признаками МАГА и тромбоцитопенией, быстрым развитием дыхательной и сердечной недостаточности позволило нам диагностировать аГУС.

Достижение ремиссии аГУС при развитии тяжелой полиорганной патологии в данном случае, по-видимому, можно объяснить именно ранней диагностикой и своевременным началом плазмотерапии, а также ее сочетанием с НМГ. С нашей точки зрения, эта комбинация обуславливает дополнительный терапевтический эффект, поскольку гепарины способны инактивировать комплемент, ингибируя действие тромбина, который является одним из факторов его активации [15, 16].

К сожалению, эффективность лечения СЗП при акушерском аГУС не превышает 5%, что, по-видимому, обусловлено недостаточными объемами плазматерапии из-за опасения ее использования в акушерской практике [17]. Длительное лечение СЗП, в том числе в режиме плазмообмена, с достижением устойчивой клинико-лабораторной ремиссии у нашей больной подтверждает эффективность и целесообразность использования больших объемов СЗП при «акушерском» аГУС.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует особенности течения и лечения «акушерского» аГУС, развившегося в необычные для данной патологии сроки в результате сочетания нескольких триггеров ТМА. Мы полагаем, что беременность и диарея, явившиеся соответственно «вторым» и «третьим ударом» у пациентки с генетической предрасположенностью к нарушению регуляции комплемента, обусловили более раннее развитие аГУС, чем это традиционно встречается. Представляется, что в подобной ситуации ишемическое повреждение плаценты в рамках ТМА, в свою очередь, спровоцировало развитие ранней преэклампсии с неблагоприятным исходом для плода.

Таким образом, наше наблюдение позволяет предполагать, что поражение плаценты в данном случае было обусловлено не типичными акушерскими причинами, приводящими к развитию преэклампсии, а развилось в рамках системной ТМА, опосредованной нарушением регуляции комплемента, что позволяет рассматривать преэклампсию у нашей пациентки как проявление аГУС.

Своевременная диагностика с быстрым началом лечения СЗП в адекватном объеме в сочетании с НМГ позволили полностью купировать тяжелую полиорганную патологию, развившуюся во время беременности, и спасти жизнь женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsai H.M. A Mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus. Med. Rev.* 2014; 28 (4): 187—97.
2. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 679—87.
3. Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676—87.
4. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (12): 2100—6.
5. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 496—502.
6. McMinn J.R., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J. Clin. Apher.* 2001; 16: 202—9.
7. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., Sallée M., Caillard S., Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 859—67.
8. Sanches-Luseros A., Farias C. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and postdelivery women. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 1320—6.
9. Owens M.Y., Martin J.N.Jr., Wallace K., Keiser S.D., Parrish M.R., Tam Tam K.B. et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 48 (1): 51—7.
10. Han-Mou Tsai. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. 2013; 126 (3): 200—9.
11. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В., Рунихина Н.К. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. *Клиническая нефрология.* 2012; 3: 44—9.
12. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1844—59.
13. Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (7): 1517—23.
14. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 2011; 24: 554—63.
15. Amara U., Ritzsch D., Flierl M., Bruckner U., Klos A., Gebhard F. et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 632: 71—9.
16. Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология.* 2011; 1: 15—22.
17. Loirat C., Garnier A., Sellier-Leclerc A.L., Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 673—81.

REFERENCES

1. Tsai H.M. A Mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus. Med. Rev.* 2014; 28 (4): 187—97.
2. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 679—87.
3. Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676—87.
4. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (12): 2100—6.
5. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 496—502.
6. McMinn J.R., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J. Clin. Apher.* 2001; 16: 202—9.
7. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., Sallée M., Caillard S., Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 859—67.
8. Sanches-Luseros A., Farias C. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and postdelivery women. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 1320—6.
9. Owens M.Y., Martin J.N.Jr., Wallace K., Keiser S.D., Parrish M.R., Tam Tam K.B. et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 48 (1): 51—7.
10. Han-Mou Tsai. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. 2013; 126 (3): 200—9.
11. Kozlovskaya N.L., Merkusheva L.I., Kirsanova T.V., Runikhina N.K. Course and outcome of atypical haemolytic-uremic syndrome in pregnancy. *Clinical Nephrology [Klinicheskaya nefrologiya]*. 2012; 3: 44—9. (in Russian)
12. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1844—59.
13. Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (7): 1517—23.
14. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 2011; 24: 554—63.
15. Amara U., Ritzsch D., Flierl M., Bruckner U., Klos A., Gebhard F. et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 632: 71—9.
16. Kozlovskaya N.L. Low molecular weight heparins in nephrologists practice. *Clinical Nephrology [Klinicheskaya nefrologiya]*. 2011; 1: 15—22. (in Russian)
17. Loirat C., Garnier A., Sellier-Leclerc A.L., Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 673—81.

Поступила 29.01.15