

## Клинические наблюдения

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

**Жаркин Н.А.<sup>1</sup>, Стаценко М.Е.<sup>1</sup>, Стажарова М.М.<sup>2</sup>, Бурова Н.А.<sup>1</sup>, Прохвятилов С.А.<sup>2</sup>**

### АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, г. Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1», 400081, г. Волгоград, Россия

Для корреспонденции: Бурова Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 400131, г. Волгоград, e-mail: natalia-burova@yandex.ru

*Атипичный гемолитико-уремический синдром относится к аутоиммунным заболеваниям и представляет собой одну из тяжелейших форм тромбомикроангиопатии. Трудности диагностики вызывают задержку патогенетической терапии, что обуславливает высокую материнскую смертность. Патогенетическая терапия экулизумабом, подавляющим терминальную активность комплемента, может способствовать восстановлению коагуляционных свойств крови, однако отдалённый прогноз в отношении хронической почечной недостаточности остаётся неблагоприятным. В статье рассмотрен клинический случай, подтверждающий это заключение.*

**Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром; острое повреждение почек; комплемент; плазмоинфузия; послеродовой период; фактор инактивации гемостаза; экулизумаб; почечный диализ; тромботическая микроангиопатия.

**Для цитирования:** Жаркин Н.А., Стаценко М.Е., Стажарова М.М., Бурова Н.А., Прохвятилов С.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром во время беременности. Ближайшие и отдалённые результаты лечения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(1): 47–50. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-47-50>

**Zharkin N.A.<sup>1</sup>, Statsenko M.E.<sup>1</sup>, Stazharova M.M.<sup>2</sup>, Burova N.A.<sup>1</sup>, Prokhvatilov S.A.<sup>2</sup>**

### ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME DURING PREGNANCY. PRESENT AND LATEST RESULTS OF TREATMENT

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, 400131, Russian Federation;

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, 400081, Russian Federation

*Atypical hemolytic-uremic syndrome being referred to autoimmune diseases appears to be one of the most severe forms of thrombosis and microangiopathy. Difficulties in diagnosis cause a delay in pathogenetic therapy, which causes a high maternal mortality rate. Pathogenetic therapy with eculizumab, suppressing the terminal activity of complement, may contribute to the recovery of blood coagulation properties, but the long-term prognosis for chronic renal failure remains unfavorable. The article deals with a clinical case confirming this conclusion.*

**Key words:** atypical hemolytic uremic syndrome; acute kidney damage; complement; plasma infusion; postpartum period; hemostasis inactivation factor; eculizumab; renal dialysis; thrombotic microangiopathy.

**For citation:** Zharkin N.A., Statsenko M.E., Stazharova M.M., Burova N.A., Prokhvatilov S.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome during pregnancy. Present and latest results of treatment. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(1): 47–50. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-47-50>

**For correspondence:** Natalia A. Burova, MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131, Russian Federation. E-mail: natalia-burova@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 01.02.2019

Accepted 12.02.2019

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — группа заболеваний, сопровождающихся гемолизом, геморрагическим синдромом и острым почечным повреждением. Во время беременности эти заболевания обуславливают высокую материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность в связи с трудностью диагностики и различными подходами к лечению в зависимости от вида ТМА.

В последнее время все чаще появляются публикации о ТМА у беременных из-за подчас драматических

событий, в связи с чем каждый случай с благоприятным исходом для матери и ребёнка может быть полезен для обсуждения и вложения в общую копилку знаний о редкой, но жизнеугрожающей патологии.

Существует несколько вариантов ТМА, осложняющих течение беременности: ассоциированная с беременностью гипертензия — преэклампсия (ПЭ), ДВС- и HELLP-синдромы, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС), сепсис и как основное

проявление ТМА — атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) [1–4]. Опасность для жизни представляют осложнения ТМА в виде острого повреждения почек (ОПП), головного мозга (кома), желудочно-кишечного тракта (кровотечение) и сердца — острая сердечная недостаточность (ОСН). Провоцирующими факторами ТМА являются преэклампсия, преждевременные роды, кесарево сечение, инфекция, психотравмирующие ситуации [5, 6].

Диагностика и лечение различных вариантов ТМА у беременных представляют значительные трудности, поэтому вполне понятно желание коллег поделиться своим опытом по каждому клиническому случаю как с благоприятным [7, 8], так и с неблагоприятным исходом [9].

Среди ТМА атипичный гемолитико-уремический синдром представляет собой наиболее сложное в диагностическом, лечебном и прогностическом плане заболевание [9]. Оно обусловлено генетическими нарушениями в регуляторных белках системы комплемента. В связи с этим, в отличие от преэклампсии и HELLP-синдрома, родоразрешение не приводит к регрессу симптомов, наоборот, наблюдается прогрессирование микроангиопатического процесса с быстрым развитием полиорганной недостаточности.

В настоящее время уже не вызывает сомнения связь преэклампсии и HELLP-синдрома с генетически обусловленной дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента (АПК), который во время беременности может приобрести избыточный, неуправляемый характер, что, возможно, будет способствовать раннему развитию тяжелой преэклампсии с последующей трансформацией в аГУС [10, 11].

Отягчающим обстоятельством является то, что эти генетические нарушения в системе комплемента проявляются впервые именно во время беременности или родов, что вызывает необходимость проводить диагностику и выбирать лечебную тактику в условиях ограниченного времени. Это подтверждает и наш клинический случай.

### Клинический случай

Пациентка 32 лет, повторнобеременная, перворожающая. До беременности заболеваний не было. В 2015 г. первая беременность закончилась медицинским абортom по желанию. Вторая беременность до 33-х недель протекала благоприятно. Исходные лабораторные показатели крови и мочи были в норме: гемоглобин 132 г/л, тромбоциты  $214 \times 10^9$ . В общем анализе мочи белок не обнаружен, мочевой осадок пустой.

В 33 недели на УЗИ-скрининге выявлена фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), в связи с чем пациентка госпитализирована для обследования и лечения. Клиническое и лабораторное обследование отклонений от нормы не выявили. В связи с ЗВУР и перспективой досрочного родоразрешения проведена профилактика

респираторного дистресс-синдрома (РДС) у плода кортикостероидами.

На сроке 33–34 нед беременности (август 2016 г.) произошла частичная отслойка нормально расположенной плаценты с наружным кровотечением объемом приблизительно 200 мл. В связи с этим в экстренном порядке выполнено кесарево сечение. Извлечена девочка массой 1440 г, ростом 40 см. с оценкой по шкале Апгар 4 и 6 баллов. Общий объем кровопотери составил 1250 мл: до операции 200 мл, объем ретроплацентарной гематомы — 400 мл, по ходу операции — 650 мл. В конце операции уровень гемоглобина составил 78 г/л, тромбоцитов —  $170 \times 10^9$ .

Послеоперационный период с первых часов осложнился развитием анурии, появлением и быстрым нарастанием азотемии (креатинин сыворотки — 188–203 мкмоль/л), что позволило выставить диагноз острого повреждения почек. Пациентка получала инфузию кристаллоидов, свежезамороженной плазмы, стимуляцию диуреза фуросемидом.

На следующий день отмечена отрицательная динамика. Кожные покровы бледные, пастозность лица, нижних конечностей, передней брюшной стенки. ЧДД — 24 в мин. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС — 76 уд/мин, АД — 130/90 мм рт. ст. Отмечено прогрессирование анемии (Hb 68 г/л), снижение концентрации тромбоцитов до  $150 \times 10^9$ , нарастание креатинина в крови до 342 мкмоль/л. Анурия сохранялась.

Лабораторные исследования (тесты) выявили быстро нарастающую анемию (Hb 63–58 г/л) и тромбоцитопению — до  $50 \times 10^9$ , единичные шизоциты. В биохимическом анализе крови: креатинин 404–611 мкмоль/л, АСТ — 205 Ед/л, АЛТ — 345 Ед/л, калий — 5,17 ммоль/л, натрий — 132 ммоль/л, ЛДГ — 2996 Ед/л, результат пробы Кумбса — отрицательный.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек, печень и селезёнка не изменены, мочевой пузырь — пустой, размеры почек не изменены, паренхима повышенной эхогенности, подчеркнута корково-медуллярная дифференцировка, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) васкуляризация просматривается до уровня дуговых сосудов. На рентгенограмме грудной клетки лёгочный рисунок без очаговых и инфильтративных теней. В нижних отделах плевральных полостей небольшое количество жидкости. К лечению добавлена трансфузия отмытых эритроцитов, антибактериальная и дезинтоксикационная терапия.

Учитывая быстро нарастающую анемию в отсутствие кровотечения с признаками микроангиопатического гемолиза (высокое содержание ЛДГ), тромбоцитопению, острое повреждение почек (анурия, быстрое нарастание уровня креатинина), была заподозрена ТМА, а именно атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

С целью верификации диагноза проведено исследование на содержание фермента ADAMTS-13, уровень

которого составил 40% (референсные значения 93–113%), что позволило окончательно диагностировать аГУС. В режиме видеоконференцсвязи получена консультация специалистов из федерального центра.

Проведено лечение свежезамороженной плазмой в режимах плазмообмена в объеме 30 мл/кг массы тела в сутки (всего 4 процедуры) под прикрытием нефракционированного гепарина в дозе 70–80 мг/кг веса. Начата заместительная почечная терапия в виде сеансов продолженной вено-венозной гемodiaфильтрации (ПВВГДФ). Всего за время госпитализации проведено 5 сеансов.

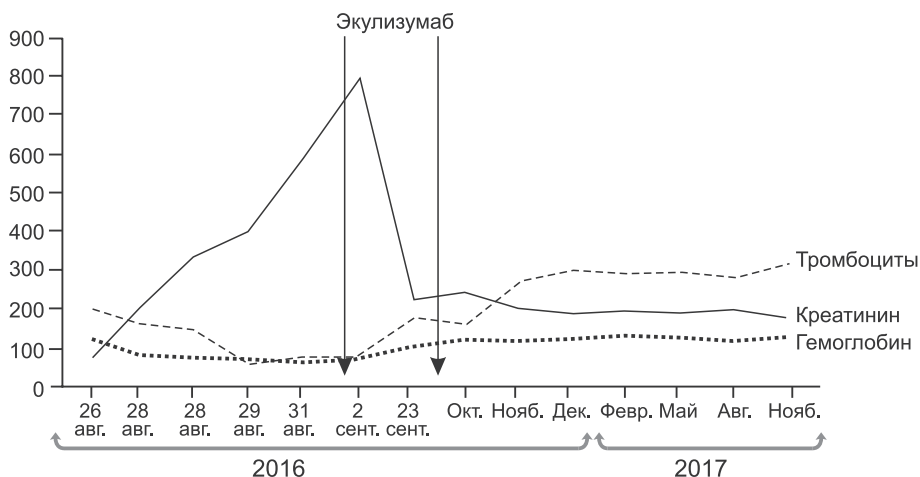
В течение последующих дней присоединилась артериальная гипертензия (АД 150/90 — 170/100 мм рт. ст.), в связи с чем терапия дополнена гипотензивными препаратами. Эхокардиографическое исследование выявило концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, нормальную систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, фракция выброса составила 62%.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки оставались признаки продолжающегося микроангиопатического гемолиза: сохранялась анемия (Нв 56–65 г/л), тромбоцитопения (Тр. 77–80 × 10<sup>9</sup>), повышенный уровень ЛДГ (714–1269 Ед/л), отсутствие разрешения острого повреждения почек, сохраняющаяся азотемия (креатинин крови 516–836 мкмоль/л). Появился кожный геморрагический синдром с массивной геморрагической сыпью на туловище, верхних и нижних конечностях. Нарастали отеки лица, нижних конечностей. В легких отмечалось ослабление дыхания в нижних отделах. Имела место стойкая гипертензия в пределах 150/90–200/130 мм рт. ст.

На 5-е сутки пребывания пациентки в стационаре при повторном дистанционном консультирующем участии специалистов из Москвы принято решение отменить сеансы плазмообмена и начать таргетную терапию препаратом экулизумаб (солирис) в дозе 900 мг внутривенно капельно, 1 раз в неделю, всего 4 введения.

Через 4 нед состояние пациентки улучшилось: регрессировали периферические и полостные отеки, купирован геморрагический синдром, разрешилось острое повреждение почек, диурез восстановился после 2-й инфузии экулизумаба на 17-е сутки анурического периода. Артериальное давление снизилось до 140/90 мм рт. ст.

В лабораторных тестах отмечалось уменьшение анемии (Нв 10<sup>9</sup> г/л), купированы признаки микроангиопатического гемолиза — число тромбоцитов повысилось до 180 × 10<sup>9</sup>, содержание ЛДГ снизилось до 341 Ед/л, значительно улучшились показатели азотистого обмен-



Динамика лабораторных показателей пациентки на фоне проведенной терапии.

на, уровень креатинина сыворотки крови снизился до 219 мкмоль/л.

При неоднократных динамических ультразвуковых исследованиях почек после введения экулизумаба отмечалось появление ослабленного кровотока выше дуговых арок в обеих почках. При эхокардиографическом исследовании сердца установлено, что фракция выброса увеличилась до 70%. Терапия экулизумабом прекращена. В конце сентября 2016 г. пациентка выписана с рекомендациями продолжить нефропротективную терапию.

В течение года после выписки пациентка ежемесячно проходила лабораторное тестирование. Результаты его представлены на графике (см. рис.). При ультразвуковом исследовании почек, проведенном в декабре 2017 г., выявлены признаки уменьшения размеров почек и картина формирующегося нефросклероза.

## Обсуждение

Данное наблюдение демонстрирует особенности клинических проявлений и течение «акушерского» аГУС, дебютировавшего в послеродовом периоде. Совокупность различных акушерских осложнений, а именно сочетание преждевременной отслойки плаценты с кровотечением, операция кесарева сечения, имеющееся после родов воспаление, обусловленное обширной раневой поверхностью в полости матки, привели к системной активации альтернативного пути комплемента, что индуцировало развитие аГУС у пациентки с генетической предрасположенностью.

Характерная клинико-лабораторная картина ТМА заключается в преимущественном поражении почек в дебюте заболевания, развитии микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, сниженном уровне ADAMTS-13, свидетельствующем об активном микротромбообразовании [12]. Выявление этих симптомов в динамике позволило поставить диагноз аГУС у данной пациентки.

Начатая на 3-и сутки после оперативных родов терапия плазмообменом хотя и привела к некоторому

уменьшению выраженности гемолиза, но не дала ожидаемых результатов. Это потребовало назначения таргетной терапии комплементблокирующим препаратом экулизумаб. Последний является гликозилированным гуманизированным моноклональным антителом — каппа-иммуноглобулином с высокой аффинностью к C5-компоненту комплемента. Связываясь с последним, экулизумаб предотвращает дальнейшую активацию комплемента, купируя его разрушающее действие. К моменту окончания курса индукционной терапии в виде 4 введений с недельным перерывом удалось купировать гематологические признаки ТМА.

Проведённые сеансы гемодиализа способствовали разрешению острого повреждения почек. Хотя к моменту выписки пациентки функция почек восстановилась не полностью, потребности в дальнейшем проведении сеансов заместительной почечной терапии не было.

Последующее наблюдение показало, что несмотря на полную гематологическую ремиссию аГУС и проводимую нефропротективную терапию, у пациентки сохраняются признаки почечной недостаточности. Сформировалась хроническая болезнь почек. Развивается нефросклероз (сморщивание почек), что определяет неблагоприятный прогноз в плане прогрессирования почечной недостаточности до терминального уровня и дальнейшего выхода больной в перспективе на заместительную почечную терапию.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4–7, 10–12 см. REFERENCES)

- Распопин Ю.С., Колесниченко А.П., Синявская Н.В., Миллер А.А., Шифман Е.М., Куликов А.В. Многоликая тромботическая микроангиопатия — «ожерелье смерти» осложнений беременности и родов. *Клиническая нефрология*. 2017; (2): 32-6.
  - Калачин К.А., Гришук К.И., Шмаков Р.Г., Пырегов А.В., Федорова Т.А. «Нетипичный» HELLP-синдром или атипичный гемолитико-уремический синдром? *Акушерство и гинекология*. 2017; (1): 94-102. DOI: 10.18565/aig.2017.1.94-102
  - Пронина И.С. Трудный диагноз: аГУС, ассоциированный с родами. *Bulletin of Medical Internet Conferences* (ISSN 2224-6150). 2016; 6 (5): 542. ID: 2016-05-8-T-6680
  - Зефирова Т.П., Мальцева Л.И., Замалева Р.С., Железова М.Е. Синдром тромботической микроангиопатии при угрожающих жизни осложнениях беременности и родов у женщин. *Практическая медицина*. 2017; 7(108): 26-30.
- REFERENCES
- Elayoubi J., Donthireddy K., Nemakayala D.R. Microangiopathies in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2018; doi: 10.1136/bcr-2017-221648
  - Raspopin Yu.S., Kolesnichenko A.P., Sinyavskaya N.V., Miller A.A., Shifman E.M., Kulikov A.V. Many-sided thrombotic microangiopathy — “necklace of death” of pregnancy and childbirth complications. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2017; (2): 32-6. (in Russian)
  - Kalachin K.A., Grishchuk K.I., Shmakov R.G., Pyregov A.V., Fedorova T.A. “Unusual” HELLP syndrome or atypical hemolytic-uremic syndrome? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; (1): 94-102. DOI: 10.18565/aig.2017.1.94-102 (in Russian)
  - Silver R.M. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin. Perinatol*. 2017; doi: 10.1053/j.semperi.2017.11.006
  - Fox L., Cohnsey S.J., Kausman J.Y., Shortt J., Hughes P.D., Wood E.M. et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)*. 2018; doi: 10.1111/nep.13234
  - De Souza V.R., Jr, Cavalcante de Oliveira A.B., Vanderlei A.M., Queiroz da Mota A., Aroucha S., Duarte B.P. et al. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: a case report. *J. Med. Case Report*. 2018.12.15. Published On Line Jan. 2018, doi: 10.1186/s13256-017-1545-3
  - Cravero R., Ardissino G., Colageo U., Staffa P., Bruschetta E., Maroni S. et al. Efficacy of eculizumab in a case of pregnancy-associated aHUS. *G. Ital. Nefrol*. 2016 Jul-Aug; 33(4). PMID: 27545639
  - Pronina I.S. Difficult diagnosis: aHUS associated with childbirth. *Bulletin of Medical Internet Conferences* (ISSN 2224-6150) 2016; 6 (5): 542. ID: 2016-05-8-T-6680 (in Russian)
  - Zephirova T.P., Maltseva L.I., Zamaleeva R.S., Zhelezova M.E. Syndrome of thrombotic micro-angiopathy in life-threatening complications of pregnancy and labor in women. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; 7(108): 26-30. (in Russian)
  - Skully M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome microangiopathy in pregnancy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; 42(7): 774-9. Epub 2016 Sep 20.
  - Bruel A., Kavanagh D., Noris M., Delmas Y., Wong E.K.S., Bresin E. et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 12(8):1237-47. doi: 10.2215/CJN.00280117.
  - Cines D.B., Levine L.D. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2017; (1):144-51. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.144

Поступила 01.02.2019  
Принята к печати 12.02.2019