

Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения

Ю.В. Коротчаева¹, Н.Л. Козловская¹, Е.М. Шифман², Н.Э. Кужугет³,
С.Ч. Кара-Сал⁴, О.Б. Ооржак⁴, М.С. Бадарчы⁵

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии
МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
Россия, г. Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

³ Отделение нефрологии и гемодиализа Тывинского филиала МЧУ ДПО "Нефросовет",
Россия, Республика Тыва, г. Кызыл, 667010, ул. Московская, д. 28

⁴ ГБУЗ РТ "Перинатальный центр Республики Тыва",
Россия, Республика Тыва, г. Кызыл, 667003, ул. Оюна-Курседи, 159А

⁵ ГБУЗ РТ "Кызылская ЦКБ", Россия, Республика Тыва, 667901, Кызылский район,
поселок городского типа Каа-Хем, Шахтерская улица, 4

Effective treatment due to misconception in the diagnosis

Y.V. Korotchaeva¹, N.L. Kozlovskaya¹, E.M. Shifman², N.E. Kuzhuget³,
S.Ch. Kara-Sal⁴, O.B. Oorzhak⁴, M.S. Badarchy⁵

¹ Department of internal, occupational diseases and pulmonology Sechenov University,
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8- 2

² Department of anesthesiology and intensive care, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2 – 1

³ Department of Nephrology and hemodialysis Tyva filial of Nefrosovet,
667010, Republic of Tyva, Kyzyl, Moskovskaya str. 28

⁴ Perinatal center of the Republic of Tyva, 667003, Republic Tyva, Kyzyl, Oyuna-Kursedi str. 159A

⁵ Central hospital Kyzyl Kozhuunnaya, 667901, Republic Tyva, Kaa-hem, Shacterskaya str., 4

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, катастрофический антифосфолипидный синдром, беременность, экулизумаб

Резюме

Развитие симптомокомплекса тромботической микроангиопатии (ТМА) во время беременности и в послеродовом периоде требует проведение дифференциальной диагностики между классическими акушерскими ТМА (преэклампсия и HELLP-синдром), и ТМА, для которых беременность может стать триггером (атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), акушерский сепсис с ДВС-синдромом и катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) с целью определения тактики лечения. Показанием для назначения комплемент-блокирующей терапии препаратом Экулизумаб является установление диагноза аГУС, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента. Однако нарушение регуляции системы комплемента, может принимать участие в патогенезе и других форм ТМА, в первую очередь КАФС, в связи с чем применение короткого курса лечения Экулизумабом может привести к быстрому улучшению состояния пациентов с рефрактерными к проводимой терапии ТМА.

Адрес для переписки: Коротчаева Юлия Вячеславовна
e-mail: lumis-j@bk.ru

Corresponding author: Yulia V. Korotchaeva
e-mail: lumis-j@bk.ru

Настоящее наблюдение демонстрирует первый в России опыт успешного лечения катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), развившегося после родоразрешения, комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб. Особенностью данного наблюдения является ошибочный диагноз атипичного ГУС, установленный на основании полного симптомокомплекса ТМА и послуживший показанием к назначению Экулизумаба, без сомнения, спасшего жизнь пациентки. Причиной диагностического заблуждения стала недооценка сведений об отягощенном акушерском анамнезе и выявленных лабораторных изменениях. Обсуждается роль активации комплемента в патогенезе КАФС, на основании чего делается вывод о целесообразности применения в первую очередь комплемент-блокирующей терапии в сочетании с антикоагулянтами при акушерском КАФС.

Abstract

The development of thrombotic microangiopathy (TMA) during pregnancy and in postpartum period requires differential diagnosis between classical obstetric TMA (preeclampsia and HELLP-syndrome) and TMA, for which pregnancy can become a trigger of atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), obstetric sepsis with DIC-syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) in order to determine treatment strategy. Complement blocking treatment with eculizumab requires aHUS diagnosis, in the pathogenesis of which the main role is played by the uncontrolled activation of the alternative complement pathway. Complement dysregulation occurs in TMAs different from primary aHUS. Short treatment with eculizumab can result in a rapid improvement of patients with secondary aHUS in whom TMA has persisted and renal function worsened despite treatment of the TMA-inducing condition.

This observation demonstrates the first experience of successful postpartum catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) treatment with complement-blocking drug eculizumab in Russia. Underestimation of the importance of detected laboratory changes and information about a burdened obstetric anamnesis led to the mistaken diagnosis of atypical HUS, which served as the basis for the eculizumab prescription, without a doubt, saved the patient's life. The role of the complement activation in the pathogenesis of CAPS is discussed. A conclusion is made that the use of complement-blocking therapy in combination with anticoagulants primarily is advised in the obstetric CAPS patients.

Key words: thrombotic microangiopathy catastrophic antiphospholipid syndrome, pregnancy, eculizumab

Введение

Акушерская тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, включающую патологию как непосредственно беременности (преэклампсия и HELLP-синдром), так и заболевания, для которых беременность может стать триггером. К последней группе относятся атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), акушерский сепсис с ДВС-синдромом и катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), описания которого в акушерской практике крайне редки. Дифференциальная диагностика этих заболеваний чрезвычайно затруднена, поскольку все они имеют сходные клинические проявления: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ишемическое поражение жизненно-важных органов, в первую очередь почек и центральной нервной системы (ЦНС) и гистологическую картину (эндотелиоз и тромбозы) [14-16, 20]. Тем не менее, верификация конкретной формы ТМА является обязательной, поскольку подходы к их лечению различны. Так, классические акушерские ТМА (преэклампсия и HELLP-синдром) требуют незамедлительного родоразрешения. Атипичный ГУС, в основе которого лежит неконтролируемая активация

альтернативного пути комплемента, нуждается в лечении комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб. Для ТТП, обусловленной дефицитом ADAMTS-13, патогенетической терапией является свежезамороженная плазма (СЗП). А для лечения КАФС, если он не ассоциирован с системной красной волчанкой (СКВ), рекомендована комбинация СЗП, гепаринов (нефракционированного гепарина – НФГ) и низкомолекулярных гепаринов – НМГ) и глюкокортикостероидов. Однако в последние годы появились данные о том, что рефрактерный к проводимой терапии КАФС может быть купирован применением Экулизумаба [11, 13, 18].

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует первый в России опыт лечения Экулизумабом КАФС, развившегося в послеродовом периоде и принятого за аГУС.

Пациентка 23 лет. В возрасте 7 лет диагностирован ХГН нефротического типа с сохранной функцией почек. Проводимое в течение 2 лет лечение преднизолоном в максимальной дозе 35 мг/с привело к купированию нефротического синдрома. В дальнейшем, в подростковом возрасте и при последующем наблюдении (в том числе во время беременностей) изменений в анализах мочи не было.

Первая беременность в 2015 г. (21 год) протекала нормально – без повышения АД и изменений

в анализах мочи. Срочные роды на 42 неделе здоровым плодом массой 3500 г, рост 52 см.

Вторая беременность в 2016 г. (22 года) закончилась выкидышем на сроке 10 недель.

Третья беременность (настоящая) в 2017 г. до 35 недель протекала без особенностей, изменений в анализах мочи не было, функция почек, АД соответствовали срокам гестации. С 35 недели беременности у пациентки появились отеки нижних конечностей, повышение АД до 140/100 мм рт.ст., что послужило поводом для госпитализации в Перинатальный центр по месту жительства. При обследовании (24.03.2017 г.) гемоглобин (Hb) 118 г/л, тромбоциты 263 тыс. в мкл, фибриноген 3,5 г/л, креатинин сыворотки 64 мкмоль/л, в анализах мочи выявлен белок 0,5 г/л. Учитывая срок беременности, появившиеся протеинурию и АГ, диагностирована преэклампсия, начата терапия магнием (раствор MgSO₄ 25% – 30 мл по 6 мл/час), допегитом 250 мг 2 р/с, амлодипином 10 мг 2 р/с, в результате которой АД стабилизировалось на уровне 110/70 мм рт.ст.

Через 4 дня, 28.03.17 г. – на сроке 35-36 недель произошла преждевременная отслойка плаценты, развился острый дистресс синдром плода, в связи с чем по жизненным показаниям проведено оперативное родоразрешение. Родилась девочка массой 2650, 45 см (в дальнейшем развивалась нормально). Объем кровопотери составил 1500 мл.

Через 2 часа после родоразрешения отмечена отрицательная динамика лабораторных показателей с быстрым (в течение 7 часов) прогрессирующим снижением гемоглобина (Hb – 109-83 г/л), числа тромбоцитов (161-86 тыс. в мкл), нарастанием числа лейкоцитов (12,8-35,6 тыс.). Биохимические показатели крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, глюкоза) в тот момент оставались нормальными.

Состояние больной быстро ухудшалось: в течение суток отмечены снижение диуреза до 300 мг/с., повышение АД до 140/100 мм рт.ст., нарастание креатинина сыворотки до 329 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л), АСТ – 188 ед/л (норма 0-40), непрямого билирубина – 83 мкмоль/л (норма 5-21 мкмоль/л), ЛДГ – 2108 ед/л (норма 240-480 ЕД/л), коагулологические изменения (снижение фибриногена до 1,6 г/л при норме 1,8-4,0 г/л). Продолжали снижаться Hb (80-76 г/л) и число тромбоцитов (51 тыс. в мкл), сохранялся лейкоцитоз (34 тыс.). Учитывая отрицательную лабораторную динамику с признаками острого почечного повреждения (ОПП), ДВС-синдрома (гипофибриногенемия), инфекционного поражения матки (лейкоцитоз, при УЗИ – свободная жидкость в брюшной полости, гематома пшвов на матке), выполнена экстренная релапаротомия, экстирпация матки по жизненным показаниям. Объем кровопотери 600 мл.

Однако после операции состояние пациентки не улучшилось, напротив, развилась острая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ, анурия

(диурез 50 мл/сут), гипергидратация. С 29.03.2017 г. начата заместительная почечная терапия сеансами ПВВГДФ. Проводилась инфузионная, антибактериальная терапия, трансфузии эритроцитарной массы, СЗП (в виде трансфузий по 500 мл/сут). В результате проводимой терапии отмечена некоторая стабилизация гематологических показателей (Hb 76-83 г/л, число тромбоцитов 51-66 тыс. в мкл), нормализация уровня трансаминаз (АСТ 188-39 ЕД/л). Однако состояние больной оставалось тяжелым. В динамике тяжесть состояния определялась выраженным микроангиопатическим гемолизом (Hb 83 г/л, ЛДГ 2108-3775 ЕД/л), тромбоцитопенией (51-66 тыс. в мкл), ОПП, нуждающимся в продолжении ЗПТ, дыхательной недостаточностью, требующей вентиляционной поддержки.

Учитывая острое развитие полиорганной недостаточности с признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией, была диагностирована ТМА. С целью верификации диагноза был исследован ADAMTS 13, уровень которого составил 42% (референсные значения 93-13%), что позволило исключить ТГП. Таким образом, дальнейшая дифференциальная диагностика проводилась между аГУС, сепсисом и катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС). Сепсис был исключен на основании уменьшения лейкоцитоза после экстирпации матки – первичного очага инфекции, отсутствия роста микрофлоры в посевах крови. При иммунологическом обследовании АНФ отр., С3 1,07 г/л (норма 0,83-1,93), однако выявлен волчаночный антикоагулянт – 1,29 сек. (норма <1,2) и минимальное снижение С4 0,14 г/л (норма 0,15-0,57), которые не получили должной оценки. Таким образом, в результате проведенного обследования был диагностирован аГУС, что послужило основанием для назначения патогенетической терапии комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб по жизненным показаниям на 3 день от манифестации заболевания (в дозе 900 мг, 3 флакона) 1 раз в неделю с 31.03.2017 г.

Уже первая инфузия Экулизумаба привела к нормализации уровня тромбоцитов (66-259 тыс. в мкл), снижению выраженности микроангиопатического гемолиза (Hb 83-98 г/л, ЛДГ 3775-1571 ЕД/л), исчезновению дыхательной недостаточности. К концу индукционного курса Экулизумаба стойко нормализовались гематологические показатели (Hb 110 г/л), значительно снизился уровень ЛДГ (576 ЕД/л), восстановилась функция почек (креатинин 115 мкмоль/л), была прекращена ЗПТ.

Однако 27.04.2017 г. у пациентки внезапно развился острый флеботромбоз глубоких вен правой нижней конечности, позже присоединились жалобы на нарушение зрения (выпадение полей зрения). К терапии впервые были добавлены НМГ (клексан 0,6 мг/с). В результате продолжающегося лечения к середине мая 2017 г. у пациентки полностью нормализовалась функция почек (креатинин 96 мкмоль/л),

гематологические показатели оставались в пределах нормы, тромбозы не рецидивировали. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентка была направлена в Клинику им.Е.М.Тареева. При обследовании в клинике в июне 2017 года: Нб 139 г/л, тромбоциты 240 тыс. в мкл, ЛДГ 432 ЕД/л, креатинин сыворотки 1,04 мг/дл (норма 0,5-1,3 мг/дл), фильтрация 81 мл/мин (проба Реберга), фибриноген 4,4 г/л, СПУ 0,14 г/с. Остальные лабораторные показатели также были в пределах нормы. Впервые исследован полный спектр антифосфолипидных антител (АФА): выявлены (повторно) положительный волчаночный антикоагулянт (1,56 сек), повышение уровня антител к бета-2-гликопротеину-1 (48,53 отн. ед./мл при норме менее 20), антитела к кардиолипинам (АКЛ) – в норме.

Принимая во внимание отягощенный акушерский анамнез (выкидыш на сроке 10 недель при второй беременности), наличие венозного тромбоза (флеботромбоз), нарушение зрения, которое мы рассматриваем как следствие артериальных окклюзий в сосудах глазного дна, низкий уровень С4 компонента комплемента, положительный скрининг на волчаночный антикоагулянт (дважды с интервалом в 12 недель) и высокий титр антител к бета-2-гликопротеину-1, диагноз аГУС был пересмотрен. Диагностирован первичный антифосфолипидный синдром (АФС), в связи с чем Экулизумаб был отменен. Сегодня, через 4 месяца после отмены препарата, состояние больной удовлетворительное, функция почек сохранна (креатинин 52 мкмоль/л, СКФ 129 мл/мин), анемия и тромбоцитопения отсутствуют. Пациентка продолжает наблюдаться нефрологом.

Обсуждение

Настоящее наблюдение демонстрирует первый в нашей стране опыт применения комплемент-блокирующего препарата Экулизумаб у пациентки с КАФС. Недооценка сведений об отягощенном акушерском анамнезе, наличии волчаночного антикоагулянта и снижении С4 стала причиной ошибочного диагноза "атипичный ГУС", что послужило основанием к незамедлительному назначению комплемент-блокирующей терапии, без сомнения, спасшей жизнь пациентки.

Катастрофический антифосфолипидный синдром – редкий, но почти в половине случаев фатальный вариант АФС, характеризующийся поражением не менее 3 органов с развитием полиорганной недостаточности в течение относительно короткого срока (не более 7 дней) у пациентов с антифосфолипидными антителами (антикардиолипиновые антитела и/или антитела к β 2-гликопротеину 1-го типа – β 2-ГП-1 и/или волчаночный антикоагулянт), в основе которого лежит генерализованная тромботическая окклюзия сосудов малого калибра [7]. Для своевременной диагностики и раннего начала терапии в 2002 г были приняты диагностические критерии КАФС (таблица 1) [8], в соответствии с которыми имеющиеся у нашей пациентки признаки позволяют диагностировать КАФС.

Роль комплемента в развитии АФС стала изучаться с начала XXI века [6]. Так, Munakato et al. продемонстрировали высокую частоту выявления комплемент-связывающих АКЛ у пациентов с первичным (ПАФС) и вторичным АФС и связь их

Таблица 1 | Table 1

Диагностические критерии КАФС (принятые на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.)

Diagnostic criteria of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) according to the Classification of 10th International APS congress in Taormina (Sicily, Italy, 2002)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов¹ 2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели 3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе² 4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к антикардиолипину, и/или анти-b2-гликопротеину I³
<p>Диагнозу КАФС (definite CAPS) соответствует наличие всех четырех указанных критериев.</p>
<p>Вероятный диагноз КАФС (probable CAPS) можно заподозрить при обнаружении следующих комбинаций критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – всех четырех критериев с вовлечением двух органов или систем органов; – всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС); – критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически); – критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение первого месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию)

¹ Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии – более 180/110 мм рт.ст., протеинурии – более 500 мг/сут.

² При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

³ Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в двух случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 нед.

с рецидивами тромбозов [22], Ramos-Casals et al. установили, что у больных СКВ антитела к фосфолипидам и клинические признаки АФС чаще выявляются при наличии гипокомплементемии [25]. Значительная частота гипокомплементемии у больных с АФС-ассоциированной нефропатией при ПАФС и вторичном АФС и достоверно более низкий уровень комплемента у больных с волчаночным нефритом (ВН) и циркулирующими АФА по сравнению с таковым у больных без АФА были обнаружены в исследованиях Н.Л. Козловской и соавт. [5]. Высокая частота гипокомплементемии и признаки активации классического пути комплемента были отмечены при ПАФС Oki et al. [23]. Норвежские ученые описали снижение уровней С3 и С4 компонентов комплемента в сочетании со значительным повышением содержания в сыворотке крови мембраноатакующего комплекса С5b-9 (МАК) у пациентки с АФС и СКВ, что может свидетельствовать об активации не только классического, но и альтернативного пути комплемента при вторичном АФС [9]. Многократно подтверждена как *in vitro*, так и *in vivo* исследованиями роль активации системы комплемента в развитии невынашивания беременности при АФС. Так, на экспериментальных моделях беременности у мышей с антифосфолипидными антителами было установлено, что последние активируют систему комплемента локально в плаценте. Образующиеся при этом анафилотоксины и МАК оказывают повреждающее действие на плаценту, что приводит к задержке роста или гибели плода [17].

Однако активация системы комплемента при АФС приводит не только к потере плода. В исследовании Pierangeli et al. было установлено, что активные компоненты комплемента С3 и С5а способны индуцировать как АФА-опосредованный тромбоз, так и активацию эндотелиальных клеток, причем моноклональные анти-С5-антитела могут изменять протромбогенные свойства АФА. Эти данные, подтверждающие вовлеченность активации комплемента в развитие АФА-индуцированных тромбозов, позволили авторам предложить новый патогенетический механизм тромбообразования при АФС, обусловленный активацией комплемента [24].

Экстраполируя эти данные на АФС в целом, можно предположить возможность активации альтернативного пути и при КАФС, независимо от того, развился ли этот вид патологии при первичном или вторичном АФС. Это предположение было недавно подтверждено в нашем исследовании по сравнительному анализу изменений системы комплемента при КАФС и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС), практически представляющем собой модель комплемент-опосредованной ТМА. Результаты исследования продемонстрировали сходные изменения факторов комплемента, регулирующих активность альтернативного пути (CFH, CFI) и усиливающих ее (CFB, CFD), при обеих формах ТМА, что позволило

выдвинуть концепцию возможного развития КАФС у больных, имеющих генетический дефект в системе комплемента [2]. Эта концепция не противоречит существующим сегодня гипотезам патогенеза КАФС и в первую очередь согласуется с гипотезой эндотелиального повреждения, объясняющей развитие генерализованного микроциркуляторного тромбообразования системной активацией эндотелия при воздействии АФА. Выявленный в исследовании дефект регуляторных белков комплемента при КАФС дает основания обсуждать вклад в развитие данной патологии не только АФА-, но и комплемент-опосредованного повреждения эндотелиальных клеток.

Однако для развития генерализованного тромбообразования у пациенток с КАФС, как и у пациенток с акушерским аГУС, необходимы дополнительные триггеры [4, 10]. Следует отметить, что для КАФС одним из наиболее мощных триггеров являются хирургические операции, включая так называемые "малые" хирургические пособия – ЭГДС, биопсию почки [1, 6]. Наша пациентка в короткий срок – всего лишь за одни сутки – перенесла 2 операции: кесарево сечение и экстирпацию матки, которые сопровождалась выраженной кровопотерей (суммарно более двух литров крови), также относящейся к провоцирующим факторам развития КАФС. Кроме того, у пациентки имела место инфекция, являющаяся мощнейшим стимулом к формированию системного воспалительного ответа, который по современным представлениям рассматривают как другой ведущий механизм патогенеза КАФС [12]. Мы полагаем, что в данном случае акушерские осложнения (преэклампсия и отслойка плаценты) могли быть как проявлениями, так и триггерами КАФС. Однако все перечисленные осложнения являются также мощными комплемент-активирующими состояниями, которые у нашей пациентки развились в короткий промежуток времени (в течение суток) и, следуя одно за другим, таким образом, создали суммационный эффект в отношении воздействия на систему комплемента, что, в конечном итоге, привело к взрыву комплементарной активности, который, по аналогии с "тромботическим штормом" можно было бы назвать "комплементарным штормом". Мы полагаем, что столь бурное развитие полиорганной недостаточности (практически в течение одних суток) могло стать следствием взаимодействия двух патогенетических механизмов микротромбообразования, усиливших друг друга – комплемент-опосредованного и АФА-опосредованного. В то же время, действие комплемент-активирующих факторов было непродолжительным, что могло способствовать ограничению дальнейшей активации комплемента. Именно поэтому назначение комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом было оправдано, поскольку давало возможность немедленно подавить эту активацию, прекратив процесс генерализованного микротромбообразования. И действительно, уже первая инфузия

Экулизумаба привела к быстрому положительному ответу в виде нормализации числа тромбоцитов, уменьшению выраженности микроангиопатического гемолиза, купированию ПОН. Таким образом, в данном случае диагностическое заблуждение сыграло положительную роль: маска атипичного ГУС, являющегося абсолютным показанием к назначению Экулизумаба, позволила сохранить жизнь больной. Рассуждая гипотетически, можно предположить, что даже в случае своевременной постановки диагноза катастрофического АФС и безотлагательно начатой адекватной терапии (гепарины, свежезамороженная плазма и глюкокортикостероиды) исход для родильницы был бы не столь благоприятным.

Ранее в литературе опубликованы случаи применения Экулизумаба у пациентов с КАФС [19, 20, 27, 28]. Так, Barratt-Due et al. описали пациентку 34 лет, страдающую СКВ и АФС с выкидышами и венозными тромбозами в анамнезе, у которой инфицированная рана, осложненная стафилококковым сепсисом, стала триггером развития острой ТМА с прогрессирующей ПОН, которая была успешно купирована Экулизумабом [9]. Однако случаи использования Экулизумаба для лечения КАФС в акушерской практике неизвестны. Наше наблюдение является первым опытом такого рода. В связи с успехом комплемент-блокирующей терапии в данном случае возникает закономерный вопрос о целесообразности применения Экулизумаба во всех случаях развития синдрома ТМА у беременных и родильниц, если активность ADAMTS 13 более 10% и, следовательно, диагноз ТТП исключен.

Сегодня еще недостаточно данных, чтобы ответить на него утвердительно. Пример нашей пациентки свидетельствует о безусловной необходимости проведения дифференциальной диагностики между аГУС и КАФС при послеродовом синдроме ТМА. Этому же мнению придерживаются и другие авторы [26]. В представленном нами наблюдении Экулизумаб успешно купировал проявления ТМА, что, однако, не предотвратило развития у пациентки острого венозного тромбоза, который, по-видимому, был обусловлен сохраняющимся гиперкоагуляционным состоянием, свойственным КАФС [1, 3]. Анализ особенностей течения заболевания у представленной пациентки позволяет утверждать, что отягощенный акушерский анамнез даже в отсутствие полного спектра АФА, как это имело место в данном случае, должен настораживать в отношении возможности развития КАФС, тем более что у почти у половины больных он может возникать без циркуляции АФА в анамнезе [1]. Мы полагаем, что при подозрении на акушерский КАФС применение Экулизумаба вполне оправдано, особенно принимая во внимание данные о роли активации комплемента в патогенезе микроциркуляторного тромбообразования, ассоциированного с АФА. Однако в этих случаях, вероятно, целесообразно сочетание комплемент-блокирующей

и антикоагулянтной терапии. И, конечно, своевременная постановка диагноза и ведение пациенток с акушерской ТМА – работа целой команды специалистов различного профиля, включая реаниматологов, нефрологов, акушеров, ревматологов, гематологов, инфекционистов [1, 4].

Заключение

Вышеизложенное клиническое наблюдение представляет собой первый случай эффективного применения комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом у пациентки с катастрофическим АФС, манифестировавшим в раннем послеродовом периоде гематологическими симптомами ТМА и тяжелой прогрессирующей ПОН. Успех терапии подтверждает роль активации комплемента в патогенезе микроангиопатического варианта АФС, каким является КАФС, и позволяет рекомендовать Экулизумаб как средство первой линии в лечении родильниц, у которых множество комплемент-активирующих состояний, действующих содружественно, вызывают фульминантное течение заболевания, угрожающего жизни пациенток.

Коротчаева Ю.В. является лектором образовательной программы компании "Алексин".

Профессор Козловская Н.Л. и профессор Шифман Е.М. являются экспертами компании "Алексин".

Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Korotchaeva Yu.V. is a lector for "Alexion" company's educational program.

Prof. Kozlovskaya N.L. and prof. Shifman E.M. are "Alexion" company's experts.

Other authors have no conflict of interests.

Список литературы

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; N2: с.32-53

Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E. i dr. Katastroficheskiy antifosfolipidnyi sindrom. Voprosy patogeneza. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2015; N2: с.32-53(In Russ.)

2. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. и др. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Вестник РАМН. 2017; Том 72, № 1, doi: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn769>

Demyanova K.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. et al. Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid

Syndrome. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017; 72(1):42-52. (In Russ.)

3. Демьянова К.А., Козловская Н.А., Шилов Е.М. и др. Изменения в системе комплемента у больных с "катастрофическим" антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2014; 86(6): 30-37

Demianova K.A., Kozlovskaya N.L., Shilov E.M. Alterations of the complement system in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ter.Arkh*. 2014; 86(6): 30-37. (In Russ.)

4. Козловская Н.А., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А. и др. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология*. 2016; 20(2):68-81.

Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Bobrova L.A. et al. Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016; 20(2):68-80. (In Russ.)

5. Козловская Н.А., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Тер. арх.* 2006; 5: 21-31

Kozlovskaya N.L., Shilov E.M., Metelova N.A. i dr. Klinicheskie i morfologicheskie osobennosti volchanochnogo nefrita pri sistemnoi krasnoi volchance s antifosfolipidnym sindromom. *Ter. arkh*. 2006; 5: 21-31. In Russ.

6. Козловская Н.А., Томили娜 Н.А., Столяревич Е.С. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром у молодой больной системной красной волчанкой. *Нефрология и диализ*. 2010; 12(3): 208-219

Kozlovskaya N.L., Tomilina N.A., Stolyarevich E.S. i dr. Katastroficheskiy antifosfolipidnyi sindrom u molodoi bol'noi sistemnoi krasnoi volchankoi. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 12(3): 208-219 (In Russ.)

7. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003; 12: 530-534.

8. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992; 19: 508-512

9. Barratt-Due A., Loesand Y., Orrem H.L. et al. Complement activation is a crucial pathogenic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(7): 1337-1339. doi: 10.1093/rheumatology/kew040

10. Breen KA, Seed P, Parmar K, et al. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2012; 107(3):423-429. doi: 10.1160/th11-08-0554.

11. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:685-96.

12. Espinosa G, Cervera R., Asherson R.A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link? *J Rheumatol*. 2007; 34 (5): 923-926

13. Fakbouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016; 54(2):199-202. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.009.

14. Fakbouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric

nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(12):2100-6.

15. Fakbouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:859-867.

16. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol*. 2011; 24(05):554-563

17. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003; 112(11):1644-1654. doi: 10.1172/jci200318817

18. Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and management in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2013; 33:391-400.

19. Gustavsen A., Skattum L., Bergseth G. et al. Effect on mother and child of eculizumab given before caesarean section in a patient with severe antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; Mar;96(11): e6338. doi: 10.1097/MD.00000000000006338.

20. Kronbichler A., Frank R., Kirschfink M. et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014; Nov;93(26):e143. doi: 10.1097/MD.0000000000000143.

21. Machado S, Figueiredo N, Borges A et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol*. 2012; 25(01):19-30;

22. Munakato Y, Saito T, Matsuda K et al. Detection of complement-fixing antiphospholipid antibodies in association with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83(50): 728-731

23. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1030-1035

24. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, Girardi G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann New York Acad Sci* 2005; 1051:413-420

25. Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus* 2004; 13(10):777-783

26. Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007. 109(4):956-966

27. Strakban M., Hurtado-Sbordoni M., Galeas N. et al. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol*. 2014. 2014:704371. doi: 10.1155/2014/704371.

28. Zikos T.A., Sokolove J., Abuja N. et al. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2015. Sep;21(6):311-3. doi: 10.1097/RHU.0000000000000290.

Дата получения статьи: 12.12.2017

Дата принятия к печати: 04.03.2018

Submitted: 12.12.2017

Accepted: 04.03.2018