

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РОДИЛЬНИЦЫ

О. Н. Улиткина¹, Ж. С. Филипповская¹, Е. И. Прокопенко¹,
А. М. Овезов¹, В. В. Лихванцев^{1,2}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2;
² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Successful Treatment for Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome in a Puerpera

O. N. Ulitkina¹, Zh. S. Filippovskaya¹, E. I. Prokopenko¹, A. M. Ovezov¹, V. V. Likhvantsev^{1,2}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia
² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
25, Petrovka St, Build. 2, Moscow 107031, Russia

Цель. Показать сложности дифференциальной диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома на примере пациентки 23 лет.

Результаты. Показана эффективность применения препарата Экулизумаб (Солирис, ДСМ Фармасьютикалс Инк., США) (гликозилированные гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулинам IgG2/4k) при лечении этого заболевания.

Заключение. Атипичный гемолитико-уремический синдром беременных – заболевание, сложность лечения которого во многом связана с проблемами дифференциальной диагностики с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и проявлениями полиорганной недостаточности. В лечении данного заболевания ключевая роль отводится препарату Экулизумаб.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; Экулизумаб (Солирис); беременность

Objective: to show the problems of differential diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome in a 23-year-old patient.

Results. Eculizumab (Soliris), (Alexon Pharmaceuticals Inc., USA) that is a glycosylated humanized monoclonal antibody to immunoglobulins (IgG2/4k) is shown to be effective in treating this disease.

Conclusion. Atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy is a disease, whose treatment difficulties are largely associated with the problem of differential diagnosis with thrombotic thrombocytopenic purpura and manifestations of multiple organ dysfunction. The treatment for this disease gives a key role to Eculizumab.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, Eculizumab (Soliris), pregnancy

DOI:10.15360/1813-9779-2015-6-61-68

Адрес для корреспонденции:

Ольга Улиткина
E-mail: ulitkinaon@gmail.com

Correspondence to:

Olga Ulitkina
E-mail: ulitkinaon@gmail.com

Введение

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). Наряду с типичным ГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), аГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клиничко-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла [1].

АГУС характеризуется острым началом, частыми рецидивами, крайне тяжелым течением и относительно неблагоприятным прогнозом. В 75% случаев дебют заболевания заканчивается летальным исходом. В 25% случаев — происходит развитие почечной недостаточности, в течение года от начала болезни достигающей степени терминальной ХПН [2–4].

Менее 20% случаев аГУС являются семейными, т.е. развивающимися, по крайней мере, у двух членов одной семьи [2]. АГУС, диагностированный у пациентов, не имеющих семейного анамнеза, классифицируют как спорадический. Последний, как правило, развивается на фоне инфекций, злокачественных новообразований и приема некоторых лекарственных средств (оральные контрацептивы, антибиотики, ингибиторы кальцийнейрина, тиклопидины и др.) [5]. Развитие аГУС возможно при ряде системных болезней (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, системная склеродермия).

В 12–31% случаев аГУС связан с беременностью или родами. Установлено, что частота встречаемости аГУС, ассоциированного с беременностью (Б-аГУС), составляет: 74% в III триместре и раннем послеродовом периоде, 11% во II триместре беременности, 15% в I триместре беременности [6].

По современным представлениям, при диагностике аГУС, как и других ТМА, основными критериями являются тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) [2]. В связи с этим Б-аГУС часто бывает сложно отличить от преэклампсии и особенно HELLP-синдрома (H — hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP — low platelet count (тромбоцитопения)), для которых также характерно появление тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза. Это обуславливает крайнюю редкость диагностики аГУС во время беременности.

Introduction

Atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) is a chronic systemic disease of the genetic nature which is developed due to uncontrollable activation of an alternative pathway of complement leading to endothelial cell damage and thrombotic microangiopathy. Along with typical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) AHUS belong to classic group of thrombotic microangiopathies (TMA). Nowadays TMA are considered as clinico-morphological syndromes that are characterized by alterations of vessels of microcirculation [1].

AHUS is characterized by frequent recurrence and the adverse prognosis: 75% of patients are dying at the time of a sharp episode, or exhibit fast development of the renal failure reaching degree of terminal HPN within a year from an onset of the illness [2–4]. Less than 20% of cases of AHUS are family cases, i.e. they are developing at least in two family members [2]. AHUS diagnosed with no family cases is classified as sporadic one. The latter as a rule is developing following «starting» factors that include infections, malignancy, some drugs (oral contraceptives, antibiotics, inhibitors of a calcineurin, ticlopidines etc.) [5]. Development of AHUS is possible in autoimmune syndrome or disease (antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, scleroderma).

In 12–31% of cases AHUS is associated with pregnancy or delivery. It has been established that AHUS associated with pregnancy (p-AGUS) is developing in 74% of cases in the trimester III and early postnatal period, in 11% of cases in trimester I, in 15% of p-AGUS cases — in trimester II [6]. Currently, diagnostics of AGUS, as well as other TMA, is performed by observing thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anemia (MAHA). In this regard it is frequently difficult to distinguish p-AGUS from a pre-eclampsia and especially HELLP syndrome, for which the emergence of thrombocytopenia and a microangiopathic hemolysis is also typical that causes an extreme rarity of statement of the diagnosis of AGUS during pregnancy.

Laboratory signs of TMA include thrombocytopenia due to consumption of thrombocytes during thrombosis, microangiopathic haemolytic Coombs-negative anemia (mechanical hemolysis). In a clinical picture the fever and multiorgan failure (mostly, of kidneys and CNS) is dominating.

Clinical Case

Patient T., 23 years, admitted at the intensive care unit (ICU) and intensive therapy of MRCRI on 14.07.2015. The day before patient was admitted at the perinatal center of the city of Balashikha where the following diagnosis was established: first pregnancy, 35–36 weeks, HELLP

Специфическими лабораторными признаками ТМА являются тромбоцитопения, развивающаяся вследствие «потребления» тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатическая гемолитическая Кумбс-негативная анемия (механический гемолиз) [7]. В клинической картине преобладают лихорадка и полиорганная недостаточность, прежде всего — поражение почек и ЦНС. Клинические проявления тромботической микроангиопатии зависят от локализации повреждения микрососудов и от вовлечения в патологический процесс различных органов [7].

Клиническое наблюдение

Пациентка Т. 23 лет поступила в перинатальный центр г. Балашихи, где был установлен диагноз: Первая беременность 35–36 недель. Головное предлежание. HELLP-синдром. Преэклампсия тяжелой степени. После оперативного родоразрешения она была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) МОНИКИ 14.07.2015 г. Состояние при поступлении крайне тяжелое. Уровень сознания по шкале ком Глазго — 3 балла. Кожный покров и видимые слизистые желтушны, склеры иктеричны. Пастозность тканей. Проводили ИВЛ через оротрахеальную трубку в режиме Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV) с фракцией кислорода 0,4. Индекс оксигенации — 284 мм рт. ст. В легких выслушивали жесткое дыхание, равномерно ослабленное с обеих сторон, SpO₂ — 98%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 уд в 1 мин; артериальное давление (АД) — 145/85 мм рт. ст. Живот мягкий, вздут, на его пальпацию реакции не было, перистальтика кишечника вялая. Олигурия (темп диуреза менее 1 мл/кг/час).

Общий анализ крови: гемоглобин — 54 г/л, тромбоциты — 36×10⁹/л, уровень лейкоцитоза — 22.16×10⁹/л. Биохимический анализ крови: билирубин общий — 141,7 мкмоль/л, креатинин — 206 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 176 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 470 ЕД/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 2625 ЕД/л.

Проведен консилиум специалистов: анестезиологов — реаниматологов, гепатологов, акушеров-гинекологов, нефрологов, терапевтов, врачей отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации. Был подтвержден диагноз: HELLP синдром. Преэклампсия тяжелой степени. Состояние после лапаротомии по Пфаненштилю, кесарева сечения в нижнем маточном сегменте от 13.07.2015г. в сроке беременности 35–36 недель. Острая печеночно-почечная недостаточность. Отек серого и белого вещества головного мозга. Анемия тяжелой степени. Ангиопатия сетчатки обоих глаз по гипертоническому типу.

Было принято решение продолжить введение глюкокортикоидов (метилпреднизолон в дозе 500 мг в сутки в течение трех дней), добавить трансфузию карантинизированной свежемороженой плазмы (КСЗП) в дозе 20 мл/кг/сут., заместительную почеч-

syndrome, preeclampsia. On the same day the childbirth by Cesarean section was executed.

Considering condition of the patient and potential threat for life the patient was transferred to ICU of MRCRI.

The patient's status at admittance was considered as very severe. Consciousness: level 3 points, Glasgow coma scale. Prolonged mechanical lung ventilation (MLV) through an orotracheal tube in the SIMV+PCV regimen at FiO₂ mode, 40%. Oxigenation index — 284. Rigid breath in lungs evenly weakened in both parts, SpO₂ 98%. Tones of heart are muffled, rhythm is correct; heart rate: 110 per 1 min; arterial pressure 145/85 mm Hg. Patient does not react to a palpation, peristaltics is sluggish. Oliguria. Blood test: Hb 54 g/l, platelets 36×10⁹, leukocytosis 22.16×10⁹. Biochemical blood test: bilirubin 141,7 μmol/l, creatinine 206 μmol/l, ALT 176 U/l, aspartate aminotransferase of 470 U/l, LDH 2625 U/l.

14.07.2015. Diagnosis by consilium: HELLP syndrome. Severe preeclampsia. Pfanenshtil laparotomy and Cesarean section at the lower uterine segment were performed. Severe hepatorenal failure. Brain oedema. Acute anemia. Angiopathy of a retina of both eyes of a hypertensive type.

The decision was to continue administration of glucocorticosteroids (methylprednisolone, 500 mg per day for three days), transfusion of fresh frozen plasma (20 ml/kg/day), replacement kidney therapy, plasmapheresis, symptomatic therapy (antibiotics: meropenem 6 g/days, linezolid 1200 mg/day; oxytocin: 1.0 ml 3 times per day intramuscularly; human albumin, anticoagulants, omeprazole (80 mg/day), hypotensive drug: nifedipine (0,3–0,7 mg/hour).

22.07.2015. due to respiratory insufficiency and because of a need in prolonged MLV the tracheostoma was imposed.

On day 9 of admittance at ICU, the inefficiency of treatment became obvious. The condition of the patient worsened, polyorgan insufficiency progressed as demonstrated by functions of brain, respiratory system, liver, intestinal and kidney function. Blood tests demonstrated alterations: Hb 61 g/l, platelets 39×10⁹, bilirubin 83,1 μmol/l, creatinine 256 μmol/l, ALT of 47 U/l, aspartate aminotransferase 71 U/l, LDH 451 U/l. Earlier Negative ANF and level anti-phospholipids at 0,9 allowed to exclude autoimmune syndrome, low activity (39%) of plasma ADAMS-13 metalloproteinase did not confirm suggested TTP.

At the same time, C3 component of complement was found to be decreased to 0,71 g/l (compared to normal level at 0,83–1,93), C4 component was determined as 0,17 g/l (compared to 0,15–0,57 g/l in norm). It allowed to diagnose the AHUS. Consilium confirmed the existence of microangiopathic hemolytic thrombocytopenia and polyorgan insufficiency and stated the thrombotic microangiopathy. Resistance to a plasmatherapy forced to doubt the diagnosis of HELLP syndrome as an independent form of a preeclampsia. The diagnosis of AHUS was issued as the most probable one. These considerations justified the need for a treatment with antibodies to terminal enzyme of an alternative pathway (C5) of activation of a complement, Eculizumab (Soliris).

24.07.2015. Treatment with Eculizumab (Soliris), 900 mg once a week, for 4 weeks, followed by increasing the dose to 1200mg once had been initiated, with further

Clinical Observation

ную терапию (ЗПТ), сеансы плазмафереза. Кроме того, проводили лечение преэклампсии ($MgSO_4$ — 25% 1 г/час; адалат — 0,3–0,7 мг/час), антибактериальную терапию (меронем — 6 г/сут, зивокс — 1200 мг/сут.); рестриктивную инфузионную терапию коллоидами (альбумин) и кристаллоидами (стерофундин) в объеме 2 мл/кг/сут.

Для уточнения диагноза провели специфические исследования на наличие аутоиммунных заболеваний (антифосфолипидный синдром (АФЛС), системная красная волчанка (СКВ), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)).

22.07.2015 г. в связи с сохраняющимися явлениями дыхательной недостаточности и необходимости проведения длительной ИВЛ была выполнена трахеостомия.

Ввиду отсутствия положительной динамики приняли решение о необходимости верификации диагноза с коррекцией медикаментозной терапии. В анализах крови сохранялись выраженные изменения: анемия, несмотря на периодическую трансфузию эритроцитов, тромбоцитопения (количество тромбоцитов — 39×10^9 /л), билирубинемия (общий билирубин — 83,1 мкмоль/л), признаки печеночно — почечной недостаточности (креатинин — 256 мкмоль/л, АЛТ — 47 ЕД/л, АСТ — 71 ЕД/л, ЛДГ — 451 ЕД/л). Следующие лабораторные данные: отрицательный антинуклеарный фактор (АНФ) и низкий уровень антител (IgG и IgM — 0,9 Ед/мл) позволили исключить АФС и СКВ, низкая активность металлопротеиназы ADAMS — 13 в плазме (39%) — тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП).

Было установлено также, что уровень антител к фактору Н в сыворотке больной составляет 39% от соответствующего уровня в контрольной сыворотке, а при исследовании компонентов системы комплемента уровень С3 составил 0,71 г/л (N 0,83–1,93), С4 — 0,17 г/л (N 0,15–0,57). Это позволило заподозрить наличие атипичного гемолитико-уремического синдрома беременных. Хотя аГУС — это генетическое заболевание, у 30–50% пациентов генетическую мутацию выявить не удается. Поэтому генетический анализ представляется ненадежным методом диагностики заболевания. Не каждая известная генетическая мутация имеет прогностическое значение. Последнее соображение, в сочетании с ограниченной доступностью генетического анализа из-за его высокой стоимости и длительного ожидания результатов, позволяет считать, что для первоначальной диагностики и выбора тактики лечения аГУС генетический анализ не является необходимым [11].

Ввиду вышеуказанных лабораторных данных было принято решение о необходимости повторного консилиума, который пришел к следующим выводам: симптомокомплекс в виде микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, полиорганной недостаточности позволяет диагностировать у пациентки тромботическую микроангиопатию. Вместе с тем, резистентность к плазматерапии заставляет усомниться в диагнозе HELLP-синдрома, как самостоятельной формы преэклампсии. Наиболее вероятным представляется диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома беременных. Были сформулированы абсолютные показания для введения препарата, содержащего комплекс антител к терминальным ферментам альтернативного пути активации комплемента — Экулизумаб (Солирис).

changing the dose to 1200 mg each 2 weeks, as recommended by manufacturer (DSM Pharmaceuticals Inc., Greenville, NC, USA).

Although the use of Eculizumab required urgent antimeningococcal vaccination, it could not be performed due to severe condition of the patient. Instead, ciprofloxacin was added to the protocol replacing the need in an antibacterial support.

Administration of Eculizumab (Soliris) resulted in positive clinical and biochemical tests dynamics. Clear consciousness was restored and signs of paresis of intestine disappeared quickly, on 25.07.2015. On the same day kidney function and diuresis were normalized. Next day (26.07.2015) patient was transferred to independent breath through a tracheostoma. On day 10 starting from a Soliris treatment (23th day from the admittance) laboratory parameters returned to norm: level of bilirubin decreased to 17,6/1, LDH 151 U/l, platelets 221×10^9 . For rehabilitation the patient was transferred to a local medical office.

Discussion

AHUS is an orphan disease, which is remembered in the last turn and the diagnosis of which is made by exclusion other diseases. In compliance with standards of clinical recommendations on diagnosis and treatment of AHUS, diagnosis of TMA is based on existence of thrombocytopenia and a microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) in combination with signs of damage of kidneys and/or extrarenal alterations of CNS, intestine, lungs. Development of MAHA without thrombocytopenia occur rarely. MAHA could be identified in patients with anemia by shizocytosis (when numbers of shizocytes in peripheral blood is higher than 0,1%) and/or by the increased level of LDH and/or decrease in a haptoglobin concentration in plasma. When TMA is under suspect, all three above specified markers should be determined since the lack of changes in any of these markers it would be impossible to diagnose TMA. All patients with suspected TMA should be checked for a Coombs reaction to exclude the autoimmune nature of a hemolysis. In patients with MAHA and thrombocytopenia existence of any signs of the damage of kidneys (isolated or in combination with symptoms of alteration of CNS, heart, gastrointestinal tract, and/or lungs) provides a base for diagnosis of TMA.

When doubts in diagnosis of TMA disappeared, further differential diagnostics was performed to differentiate STEC — HUS and TTP. The former was excluded by a lack of shiga-toxin in blood and stool, whereas the latter was excluded following checking the activity of metalloproteinase ADAMTS-13. The quantitative analysis of components of a complement system confirmed the diagnosis of AHUS and, in connection with an inefficiency of a plasmotherapy, it justified the administration of antibodies specifically inhibiting C5 component of complement —

Clinical Observation

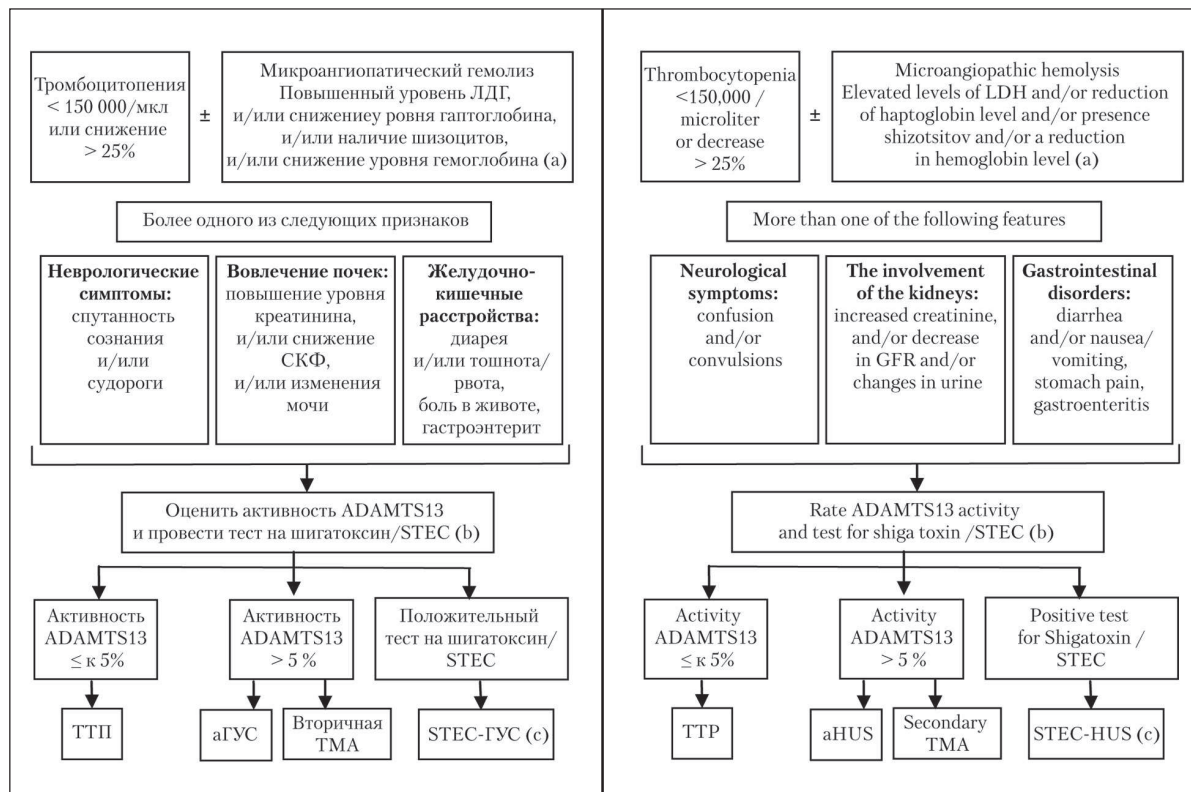


Рис. 2. Схема диагностики аГУС 2 [1, 8].
Fig. 2. Diagnostics of AHUS (schemes 2) [1, 8].

по решению консилиума к терапии был добавлен ципрофлоксацин.

На фоне терапии Солирисом отмечена выраженная положительная динамика. Восстановление ясного сознания наступило 25.07.2015 г., разрешение пареза кишечника — 25.07.2015 г., восстановление почечной функции, нормализация диуреза — 25.07.2015 г., перевод на самостоятельное дыхание через трахеостому — 26.07.2015 г. К 10 м суткам (23 сутки от начала заболевания) нормализовались лабораторные показатели: уровень билирубина снизился до 17,6 мкмоль/л, ЛДГ — 151 ЕД/л, содержание тромбоцитов — $221 \times 10^9 / \text{л}$.

Для реабилитации больная была переведена в профильное отделение, затем выписана для поддерживающей терапии по месту жительства.

Обсуждение

В соответствие клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аГУС [9, 10], диагностика ТМА основана на выявлении тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками повреждения почек и/или экстраренального поражения центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких. В редких случаях возможно развитие МАГА без тромбоцитопении. Наличие МАГА устанавливается на основании выявления у пациентов с анемией шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1%) и/или

possess a special value for protocols on cancellation of treatment with Eculizumab. Optimum duration of therapy with the new drug and a way to cancel the Eculizumab certainly deserve further studies. [6]

Conclusion

On the basis of the analysis of literature and own experience, the following principles of diagnostics and treatment of AHUS are suggested:

1. All pregnant women with signs of TMA and non-effective delivery should be examined for a possibility of an AHUS.

2. Diagnostics of AHUS is performed in two stages according to described scheme [8]. Differential diagnosis of thrombotic microangiopathy is performed by described algorithm [1, 8].

3. When the plasmotherapy is ineffective, it is necessary to come back to diagnostic stage and, if the AHUS is confirmed, the treatment with Eculizumab should be initiated according to the scheme as described in this paper.

повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и

не выполненных исследованиях двух других, диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!). Всем больным с ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза. У пациентов с МАГА и тромбоцитопенией наличие ОПП или других признаков поражения почек, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЦНС, сердца, ЖКТ, легких служит основанием для диагностики ТМА.

В обсуждаемом случае основанием для начала повторного диагностического процесса послужили ухудшение клинико-лабораторных данных и резистентность к проводимому лечению. Когда сомнения в наличии ТМА исчезли, дальнейшую дифференциальную диагностику проводили со СТЕС — ГУС и ТТП. Первое состояние было исключено в связи с отсутствием шига-токсина в крови и стуле, второе на основании изучения активности ADAMTS-13. Анализ компонентов системы комплемента подтвердил диагноз аГУС и, в связи с неэффективностью плазматерапии, было решено прибегнуть к введению препарата группы комплемент-ингибирующих антител — Экулизумабу (Солирис, ДСМ Фарма-сьютиклс Инк., США).

К сожалению, аГУС неизлечимое заболевание и длительная ремиссия может быть достигнута только регулярным повторением курсов терапии Экулизумабом. Вопрос о прекращении терапии Экулизумабом может

быть поставлен через 12 месяцев постоянного лечения. При развитии рецидива после отмены экулизумаба, лечение следует немедленно возобновить. В настоящее время критически важным представляется разработка действенного биомаркера эндотелиального повреждения, который сможет на ранних сроках и точно прогнозировать развитие рецидива а-ГУСа. Это имеет особенное значение для разработки протоколов по отмене экулизумаба. Вопросы оптимальной длительности терапии и способа отмены экулизумаба, безусловно, заслуживают проведения дальнейших исследований [6].

Заключение

На основании анализа литературы и клинического наблюдения, мы считаем принципиальными следующие принципы диагностики и лечения аГУС:

1. Все беременные, с признаками ТМА, в случае прогрессирования симптоматики микрососудистого тромбоза, должны быть обследованы на наличие аГУС.

2. Схемы диагностики аГУС, предложенные профессором М. М. Батюшиным [1, 8], подтвердили свою эффективность в настоящем наблюдении (схема 1, 2).

3. В случае подтверждения диагноза аГУС, следует немедленно начинать терапию Экулизумабом по схеме, описанной в настоящей работе.

Литература

1. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G., Blasco M., Espinosa L., Espinosa M., Grinyó J.M., Maciá M., Mendizábal S., Praga M., Román E., Torra R., Valdés F., Vilalta R., Rodríguez de Córdoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015; 35 (5): 421–447. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>. PMID: 26456110
2. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В., Рунихина Н.К. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. *Клин. нефрология*. 2012; 3: 44–49.
3. Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (17): 1676–1687. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0902814>. PMID: 19846853
4. Châtelet V., Lobbedez T., Frémeaux-Bacchi V., Ficheux M., Ryckelynck J.P., Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (10): 4353–4355. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.125>. PMID: 21168697
5. Dome R.L., Abbs I., Barany P., Elinder C.G., Little M., Conlon P., Goodship T.H. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (6): E22. PMID: 12460067
6. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T., Loirat C., Frémeaux-Bacchi V.; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8 (11): 643–657. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>. PMID: 23026949
7. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макасария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (2): 62–71.
8. Батюшин М.М. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности и HELLP-синдром. Вопросы дифференциальной диагностики. *Клин. нефрология*. 2015; 2: 46–51.
9. Kavanagh D., Goodship T.H. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17 (5): 432–438. <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e32833cae86>. PMID: 20613506

References

1. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G., Blasco M., Espinosa L., Espinosa M., Grinyó J.M., Maciá M., Mendizábal S., Praga M., Román E., Torra R., Valdés F., Vilalta R., Rodríguez de Córdoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015; 35 (5): 421–447. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>. PMID: 26456110
2. Kozlovskaya N.L., Merkusheva L.I., Kirsanova T.V., Runikhina N.K. Osobennosti techeniya i iskhoda atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma pri beremennosti. [Specific features of the course and outcome of atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy]. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2012; 3: 44–49. [In Russ.]
3. Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (17): 1676–1687. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0902814>. PMID: 19846853
4. Châtelet V., Lobbedez T., Frémeaux-Bacchi V., Ficheux M., Ryckelynck J.P., Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (10): 4353–4355. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.125>. PMID: 21168697
5. Dome R.L., Abbs I., Barany P., Elinder C.G., Little M., Conlon P., Goodship T.H. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (6): E22. PMID: 12460067
6. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T., Loirat C., Frémeaux-Bacchi V.; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8 (11): 643–657. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>. PMID: 23026949
7. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsariya A.D. Znachenie trombolicheskoi mikroangiopatii v patogeneze akusher-skikh oslozhnenii. [Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2015; 9 (2): 62–71. [In Russ.]
8. Batyushin M.M. Atipichnyi gemolitiko-uremicheskyy sindrom pri beremennosti i HELLP-sindrom. Voprosy differentsialnoi diagnostiki.

Clinical Observation

10. Шукевич Д.Л., Переделкин Д.К., Григорьев Е.В., Разумов А.С., Чурляев Ю.А., Шукевич Л.Е. Продолжительная заместительная почечная терапия при тяжелом акушерском сепсисе. *Общая реаниматология*. 2010; 4 (2): 21–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-21>
11. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2012; 10 (10 Suppl 17): 1–12. PMID: 23187605

Поступила 22.05.15

- [Atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy and HELLP syndrome. Differential diagnostic problems]. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2015; 2: 46–51. [In Russ.]
9. Kavanagh D., Goodship T.H. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17 (5): 432–438. <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e32833cae86>. PMID: 20613506
10. Shukevich D.L., Peredelkin D.K., Grigoryev E.V., Razumov A.S., Churlyayev Yu.A., Shukevich L.E. Prodolzhitelnaya zamestitelnaya pochechnaya terapiya pri tyazhelom akusherskom sepsise. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy for severe obstetric sepsis. *General Reanimatology*]. 2010; 4 (2): 21–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-21>. [In Russ.]
11. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2012; 10 (10 Suppl 17): 1–12. PMID: 23187605

Submitted 22.05.15

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ — 2016

ФГБНУ «НИИ общая реаниматология им. В. А. Неговского»
г. Москва, ул. Петровка, 25/2, +7 (495) 650-25-17
www.niiorramn.ru • niiorramn@niiorramn.ru

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»
14 марта — 08 апреля

Симпозиум «Фармакотерапия критических состояний» в рамках
XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»
11–14 апреля

Международная конференция
«Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и токсикологии»
21–22 апреля

XII ежегодная Всероссийская конференция с международным участием
«Проблема инфекции при критических состояниях»
02–03 июня

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»
07 ноября — 02 декабря

Всероссийская конференция молодых ученых
«Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии»
16 ноября

XVIII Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»
17–18 ноября