

## АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ – ЭКЗОТИКА ИЛИ НЕТ? (комментарий к статье)

Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, В. А. ДОБРОНРАВОВ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург

### ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN THE INTENSIVE CARE DEPARTMENT – IS IT SOMETHING EXOTIC OR NOT? (comments on the article)

YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, V. A. DOBRONRAVOV

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) относится к редким и недостаточно распознаваемым заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом. А. В. Пырегов и др. [3], представившие в данном номере интересное клиническое наблюдение успешного лечения системной комплемент-зависимой ТМА, или атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), показали, что своевременное начало целенаправленной терапии способствует улучшению исходов данного заболевания. В кратком комментарии к данной публикации мы позволили себе остановиться на некоторых аспектах, как связанных с диагностикой и лечением аГУС, так и несколько выходящих за пределы этой темы.

Первый касается сложностей в диагностике ТМА. В терапевтической практике критериальный диагноз ТМА базируется всего на двух банальных клинических признаках: тромбоцитопении и анемии. Однако тромбоцитопению, как один из важнейших и ранних диагностических признаков аГУС, довольно часто фиксируют у многих пациентов в критическом состоянии. Известно, что она является одним из клинических проявлений множественной органной дисфункции (МОДС), ее сочетание с анемией, острым повреждением почек, печени, легких и ЦНС у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – достаточно распространенное явление. С этих позиций важно своевременно дифференцировать МОДС и аГУС, чтобы выбрать правильную тактику и стратегию лечения. Промедление и в одной, и в другой ситуации чревато негативными последствиями, а при аГУС особенно, так как из-за тромбообразования в системе микроциркуляции мозга, почек, печени, кишечника и других органов быстро развивается их ишемическое необратимое повреждение.

Другое обстоятельство, на которое надо обратить внимание, связано с тем, что лечение ТМА, заключающееся в раннем проведении плазмообмена, плазмотрансфузии (причем массивной, ежедневной), противоречит современным подходам

к применению эфферентной и трансфузионной терапии при МОДС, обусловленной другими заболеваниями, а переливание тромбоцитарной массы при аГУС может даже ухудшить состояние пациента, приведя к дальнейшему повреждению почек. Рекомендательный в ряде стран в качестве первой линии терапии аГУС экулизумаб (моноклональные антитела к белку комплемента С5) действительно является высокоэффективным средством. Он в нашей стране имеется, его применили и авторы рассматриваемой статьи. Мы также имеем опыт его введения. Однако использование экулизумаба ограничено очень высокой стоимостью, и это требует абсолютной убежденности в правильности диагноза, серьезного обоснования необходимости его применения и наличия у учреждения соответствующих ресурсов. Данное обстоятельство также нацеливает на важность своевременной и правильной трактовки ситуации.

Следует учитывать, что при постановке диагноза ТМА к абсолютной тромбоцитопении приравнивается негативная динамика уровня тромбоцитов со снижением на 25% от исходного уровня. Должен быть также доказан микроангиопатический характер анемии. Последнее означает, что снижение числа эритроцитов должно быть связано с их внутрисосудистым гемолизом в результате пассажа через тромбы в микроциркуляции.

К сожалению, специфические методы диагностики (активность ADAMTS-13, анализ на шига-токсин) не входят в перечень исследований, проводимых экспресс-лабораториями; они доступны далеко не всем учреждениям и к тому же позволяют не столько подтвердить наличие аГУС, сколько отвергнуть другие синдромы и заболевания, относящиеся к ТМА (например, тромбоцитопеническую пурпуру, типичный гемолитико-уремический синдром). Согласно сведениям литературы, а также нашему собственному опыту (за последний год в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, специализирующийся на лечении данной патологии, было направлено 9 таких пациентов, в том

числе 3 – с крайне тяжелым течением, потребовавшим лечения в условиях ОРИТ), при проведении дифференциальной диагностики и для постановки ТМА важно обращать внимание на сочетание тромбоцитопении и гемолиза с признаками острого почечного повреждения, ЦНС, реже – легких и желудочно-кишечного тракта. Рутинные клинические тесты – повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), резкое снижение уровня гаптоглобина, идентификация измененных форм эритроцитов (шистоцитов или, как их еще называют, шизоцитов) при отрицательном тесте Кумбса, в сжатые сроки позволяют подтвердить обсуждаемый диагноз. Конечно, бывают случаи и более сложной диагностики ТМА, например в отсутствие явной тромбоцитопении [2], которые требуют морфологического подтверждения.

В отличие от типичного ГУС, развитие которого провоцируют шига-подобный токсин или веротоксин, продуцируемый *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella dysenteriae* type I, *Aeromonas hydrophilia*, а также нейраминидаза *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*, вирусы ветряной оспы, ЕСНО, Коксаки А и В, при атипичном гемолитико-уремическом синдроме провоцирующими факторами могут стать беременность, системные заболевания, гипертоническая болезнь, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и терапия противоопухолевыми препаратами. Сегодня установлена связь аГУС с применением оральных контрацептивов, некоторых лекарств (циклоsporин А, митомицин С), трансплантацией костного мозга, системной красной волчанкой. В ряде случаев развитие аГУС может быть генетически детерминировано. Именно атипичный гемолитико-уремический синдром является причиной более 50% всех ТМА у взрослых [1, 4].

У поступивших в клинику нашего Университета больных в 3 случаях из 9 явный триггерный фактор, приведший к ТМА, не был выявлен, в одном случае им стал панкреатит, в двух других – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и В-клеточная лимфома. У больных в наиболее тяжелом состоянии, лечившихся в Центре анестезиологии-реанимации, клиники инфекционного энтероколита также не было. У одной пациентки атипичный гемолитико-уремический синдром с острым повреждением почек развился на фоне терминальной стадии СПИДа, у другой провоцирующим фактором стала беременность. У третьей пациентки заболевание начиналось с диареи, в связи с чем ее первоначально госпитализировали в инфекционную больницу, но при обследовании инфекционные заболевания, в том числе вызванные *Escherichia coli* O157:H7, были исключены. При колоноскопии у нее выявлялась картина язвенно-некротического колита, при анализе кала – токсины А, В *Clostridium difficile*.

В последнем случае было непросто разобраться что первично, а что вторично: псевдомембранозный колит, ставший причиной развития сепсиса с тромбоцитопенией и органной дисфункцией, или ТМА, приведшая к некротическим изменениям слизистой оболочки кишки, нарушению функции почек и ЦНС. И только сочетание лабораторных маркеров (повышение уровня ЛДГ, обнаружение в мазке крови шистоцитов наряду с тромбоцитопенией) с характерным для аГУС поражением органов-мишеней (почки, головной мозг и кишка) позволило утвердиться в диагнозе, выработать правильную лечебную тактику с назначением экулизумаба и достичь благоприятного исхода заболевания с полным восстановлением функции пораженных органов. Отмечаем это для того, чтобы подчеркнуть, что кругозор врачей, работающих в ОРИТ, должен быть широким, а действия их – нешаблонными.

С этой точки зрения опубликованная информация о заболеваниях и синдромах, протекающих с ТМА, их патогенезе, диагностике и направлениях интенсивной терапии очень важна. Хочется еще раз поблагодарить авторов за инициацию разговора на эту тему, позволившего вновь обратиться внимание на то, что хотя в основе urgentных назначений в ОРИТ и лежит синдромальный подход, но этиопатогенез клинических проявлений синдромов может быть разным, требующим дифференцированного подхода к лечению. Правильность же стартовой терапии во многом определяет исход, который при тяжелых формах этой патологии (а к нам другие и не поступают) плохой, заканчивающийся если не летальным исходом, то серьезными неврологическими расстройствами, хронической почечной недостаточностью, в последующем требующей трансплантации почек.

Считается, что ТМА относится к редким заболеваниям. На самом деле многочисленные факторы повреждения эндотелия чаще, чем представляется, приводят к тем или иным ее проявлениям. Кроме того, под действием этих факторов может реализовываться врожденная неполноценность регуляторов комплемента вследствие неполной пенетрантности генных мутаций при аГУС [2]. Клиническими масками ТМА могут быть тяжелая («злокачественная») артериальная гипертензия, преэклампсия, острое повреждение почек, поражения головного мозга, системные аутоиммунные процессы, различного рода инфекции. Представления о редкости ТМА в значительной степени обусловлены недостаточной настороженностью врачей в отношении этого диагноза. То, что нами только за последний год диагноз системной комплемент-зависимой ТМА (аГУС), обусловленной мутациями генов факторов комплемента или образованием антител к ним, установлен у 9 больных, указывает на то, что случаи ТМА в целом и ее комплемент-зависимых вариантов нельзя считать «очень редкими».

Отрадно то, что переход к специфическому лечению (экулизумаб) быстро приводит к регрессу проявлений заболевания и позволяет надеяться на улучшение исходов, но только в том случае, если необратимых изменений в тканях еще не произошло. Наверное, следует констатировать, что полноценное лечение пациентов с данной патологией возможно в специализированных центрах, обладающих соответствующими диагностическими и лечебными ресурсами. Вместе с тем знание того, что такое заболевание имеется, настороженность в отношении возможности развития аГУС не только у детей, но и у взрослых должны быть у врачей всех ОРИТ. Мы полагаем, что данное заболевание – далеко не экзотика, а вполне реальная патология, и, как показывает наш опыт, от встречи с ним никто не застрахован.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома / Разработчик: Научное общество нефрологов России Рабочая группа: проф. Козловская Н. Л., проф. Прокopenко Е. И., доц. Эмирова Х. М., к.м.н. Серикова С. Ю. // Утверждены президиумом правления Научного общества нефрологов России 18 декабря 2014 г. – 264 с.
2. Лора Ш., Фрему-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 16–48.
3. Пырегов А. В., Федорова Т. А., Королев А. Ю., Гришук К. И. Атипичный гемолитико-уремический синдром у пациентки с менометроррагией (клиническое наблюдение) // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – № 3. – С. 65–72.
4. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Ч. II. // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 86–100.

#### REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma*. [Clinical guidelines on diagnostics and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome]. Developed by: Russian Research Society of Nephrologists, working group: Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh.M., Serikova S.Yu. Approved by the Steering Committee of Russian Research Society of Nephrologists as of 18.12.2014, 264 p.
2. Lora Sh., Fremu-Bachi V. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrologiya*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 16-48. (In Russ.)
3. Pyregov A.V., Fedorova T.A., Korolev A.Yu., Grischuk K.I. Atypical hemolytic-uremic syndrome in the female patient with concurrent menometrorrhagia (clinical case). *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2016, no. 3, pp. 65-72. (In Russ.)
4. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh. et al. National recommendations. Acute renal lesion: main principles of diagnostics, prevention and treatment. Part II. *Nephrologiya*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 86-100. (In Russ.)

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

#### **Полушин Юрий Сергеевич**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор по научной работе, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: polushin1@gmail.com

#### **Шлык Ирина Владимировна**

заместитель руководителя центра анестезиологии-реанимации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

#### **Добронравов Владимир Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Научно-исследовательского института.  
E-mail: dobnonravov@nephrolog.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health,  
6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

#### **Yury S. Polushin**

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Pro-rector for Research, Head of Research Clinical Center for Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: polushin1@gmail.com

#### **Irina V. Shlyk**

Deputy Head of Center for Anesthesiology and Intensive Care, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Chief Doctor for Anesthesiology and Intensive Care.  
E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

#### **Vladimir A. Dobnonravov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of Research Institute.  
E-mail: dobnonravov@nephrolog.ru