

Множественные акушерские осложнения как триггеры атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы

Г.М.Хантали́на¹, Ю.С.Александрович², Ю.В.Коротчаева³, О.В.Рязанова²,
И.Г.Семенова¹, Н.Ю.Пылаева⁴, Е.М.Шифман⁵, Н.Л.Козловская⁶, А.В.Куликов⁷

¹Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва, Российская Федерация;

⁴Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского, Симферополь, Российская Федерация;

⁵Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Российская Федерация;

⁶Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация;

⁷Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое (орфанное) хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла – комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). Акушерская ТМА представляет собой гетерогенную группу заболеваний, включающую как патологию собственно беременности, так и заболевания, для которых беременность может стать триггером. Любая форма акушерской ТМА может быть спровоцирована преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, внутриутробной гибелью плода, инфекцией, травмой во время беременности и множеством других причин. Выделение акушерского аГУС из группы ТМА коренным образом изменило в России понимание многих критических состояний, возникающих у беременных, рожениц и родильниц. В статье представлено описание диагностики и эффективного лечения аГУС, развившегося у родильницы.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, беременность, тромботическая микроангиопатия

Для цитирования: Хантали́на Г.М., Александрович Ю.С., Коротчаева Ю.В., Рязанова О.В., Семенова И.Г., Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Козловская Н.Л., Куликов А.В. Множественные акушерские осложнения как триггеры атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 150–158. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-150-158

Multiple obstetrics complications as triggers of atypical hemolytic-uremic syndrome in a parturient woman

G.M.Khantalina¹, Yu.S.Aleksandrovich², Ju.V.Korotchaeva³, O.V.Ryazanova², I.G.Semenova¹,
N.Yu.Pylaeva⁴, Ye.M.Shifman⁵, N.L.Kozlovskaya⁶, A.V.Kulikov⁷

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation;

²Saint-Petersburg State Paediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

⁴V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation;

⁵M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

⁶A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation;

⁷Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Для корреспонденции:

Хантали́на Галина Михайловна, врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 Северо-Западного медицинского государственного университета им. И.И.Мечникова, главный внештатный акушер-гинеколог Ленинградской области, заведующая отделением патологии беременности Ленинградской областной клинической больницы

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49

Телефон: (812) 670-1888

E-mail: akusher@oblmed.spb.ru

Статья поступила 04.06.2019 г., принята к печати 17.09.2019 г.

For correspondence:

Galina M. Khantalina, MD, obstetrician-gynaecologist, assistant at the department of obstetrics and gynaecology No 2, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, chief consulting obstetrician-gynaecologist of the Leningrad region, head of the department of pregnancy pathology, Leningrad Regional Clinical Hospital

Address: 45-49 Lunacharsky Ave., St. Petersburg, 194291, Russian Federation

Phone: (812) 670-1888

E-mail: akusher@oblmed.spb.ru

The article was received 04.06.2019, accepted for publication 17.09.2019

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare (orphan) chronic systemic disease of genetic origin with an underlying uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement, leading to generalized formation of thrombi in the vessels of the microcirculation – complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA). Obstetric TMA is a heterogeneous group of diseases that includes both pathologies of the pregnancy itself and diseases for which pregnancy can become a trigger. Any form of obstetric TMA might be provoked by a premature detachment of the normally positioned placenta, intrauterine fetal death, infection, trauma during pregnancy, and many other causes. In Russia, distinguishing obstetric aHUS from the TMA group radically changed the understanding of many critical conditions developing in pregnant and parturient women. The article offers a description of diagnosis and efficient management of aHUS that developed in a parturient woman.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, pregnancy, thrombotic microangiopathy

For citation: Khantalina G.M., Aleksandrovich Yu.S., Korotchaeva Ju.V., Ryazanova O.V., Semenova I.G., Pylaeva N.Yu., Shifman Ye.M., Kozlovskaya N.L., Kulikov A.V. Множественные акушерские осложнения как триггеры атипичного гемолитико-уремического синдрома у роженицы. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18(4): 150–158. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-150-158

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое (орфанное) хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла – так называемой комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1].

Акушерская ТМА представляет собой гетерогенную группу заболеваний, включающую как патологию собственно беременности (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром и острая жировая дистрофия печени), так и заболевания, для которых беременность может стать триггером (аГУС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром), а также ее осложнения (сепсис с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом), массивное послеродовое кровотечение).

В то же время любая форма акушерской ТМА может быть спровоцирована преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, внутриутробной гибелью плода, инфекцией, травмой во время беременности и множеством других причин, что создает впечатление «многоликости» причин и клинических проявлений [2]. Выделение акушерского аГУС из группы ТМА коренным образом изменило в России понимание многих критических состояний, возникающих у беременных, рожениц и рожениц [3]. Представляем клиническое наблюдение аГУС, развившегося у роженицы.

Пациентка А., 42 года. В анамнезе: в 2007 г. – хронический вирусный гепатит С (проводилась противовирусная терапия с эффектом, достигнута ремиссия), сифилис. В 2012 г. выявлена ВИЧ-инфекция 3(А2) ст. (сведения о проведении антиретровирусной терапии, в том числе во время настоящей беременности, отсутствуют, но на момент госпитализации бригадой скорой помощи внутривенно вводился препарат Ретровир, внутрь – Невирапин).

Первая беременность в 2008 г. протекала без изменений в анализах мочи, повышения артериального давления (АД), завершилась родоразрешением путем кесарева сечения в связи со слабостью родовых сил.

Настоящая беременность – вторая, в 2017 г. До 20 нед беременности пациентка не обследовалась. При постановке в этом сроке на учет в женской консультации выявлено повышение АД до 140/90 мм рт.ст. В дальнейшем – наблю-

далась нерегулярно, антигипертензивные препараты не принимала.

08.01.2017, в сроке гестации 40–41 нед, после полученной накануне травмы живота, появились жалобы на общую слабость, головокружение, тянущие боли внизу живота в области послеоперационного рубца, скудные кровянистые выделения из половых путей, в связи с чем была госпитализирована в Перинатальный центр г. Санкт-Петербурга.

При осмотре в момент поступления – состояние тяжелое, выраженная бледность кожных покровов, умеренные отеки голеней, стоп, кистей рук, тахипноэ (частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в минуту), АД – 140/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 в минуту. При пальпации – живот болезненный в области послеоперационного рубца (кесарево сечение в 2008 г.), симптом раздражения брюшины – слабopоложительный. Родовой деятельности нет, шевеление плода пациентка не ощущает, сердцебиение плода не выслушивается. Выделения из половых путей – кровянистые, скудные.

При обследовании выявлены: анемия (гемоглобин – 84 г/л), выраженное снижение числа тромбоцитов ($46 \times 10^9/л$), в биохимическом анализе крови – повышение креатинина сыворотки до 151,3 мкмоль/л (гестационная норма – до 93 мкмоль/л), уровень аспартатаминотрансферазы – 57,1 ЕД/л (норма – 0–40 ЕД/л), билирубина – 57,4 мкмоль/л (норма – до 20,5 мкмоль/л), сыворотка крови гемолизирована.

Были диагностированы: разрыв матки по рубцу после операции кесарева сечения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода вне лечебно-профилактического учреждения. В связи с этим незамедлительно, по жизненным показаниям, выполнены лапаротомия, кесарево сечение в нижнем сегменте матки, экстирпация матки без придатков, перевязка внутренних подвздошных артерий. Вариантом анестезиологического обеспечения выбрана тотальная внутривенная анестезия с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Операция длилась 4 ч. Объем кровопотери составил 7000 мл.

Во время оперативного вмешательства гемодинамические показатели на фоне инотропной терапии дофамином в дозе 10 мкг/кг/мин сохранялись стабильными (АД – 110/60–125/70 мм рт. ст., ЧСС – 98–110 в минуту), сатурация – 98–100%, однако наблюдалось резкое снижение

показателей гемоглобина (84–62 г/л), числа тромбоцитов (46×10^9 /л), фибриногена сыворотки (<0,5 г/л), в связи с чем проводилась аппаратная реинфузия отмытых аутоэритроцитов в объеме 1272 мл, трансфузия донорской эритроцитарной взвеси – 2907 мл, свежезамороженной плазмы – 1800 мл, криопреципитата – 5 доз, тромбоконцентрата – 1 доза, инфузия кристаллоидов и коллоидов – в объеме 4300 мл. С гемостатической целью вводили транексамовую кислоту, концентрат протромбинового комплекса – эптаког альфа. Через 40 мин после окончания операции пациентку перевели в отделение реанимации. Проводили продленную ИВЛ аппаратом DregerSavina 300 в режиме Volume control с параметрами: дыхательный объем – 500,0; ЧДД – 13 в минуту; фракция кислорода во вдыхаемой смеси – 0,35; положительное давление в конце выдоха +5 см вод. ст.; инспираторное давление – 21 см вод. ст.

После операции ожидаемая положительная динамика отсутствовала. Напротив, состояние пациентки прогрессирующе ухудшалось: несмотря на отмену седативной терапии, признаков восстановления сознания не отмечено (сознание – кома III ст., зрачки средней величины с сохранной реакцией на свет, определялась тотальная арефлексия), при этом патологических изменений, по данным компьютерной и ядерно-магнитно-резонансной томографии головного мозга, и признаков смерти головного мозга, по данным ультразвукового исследования, не было. Развились олигоанурия (диурез – менее 0,5 мл/кг/ч) и артериальная гипертензия (на фоне непрерывной инфузии урапидила в дозе 5 мг/ч АД – 140/90–160/100 мм рт. ст.).

Проводились трансфузии эритроцитарной массы, инфузионная и антибактериальная терапия, приведшие к кратковременному улучшению гематологических показателей (гемоглобин – 60–90 г/л), однако состояние больной оставалось крайне тяжелым.

В динамике тяжесть состояния определялась прогрессирующей микроангиопатической гемолитической анемией (гемоглобин – 90–64 г/л, лактатдегидрогеназа – 664–724–1448 ЕД/л при норме 240–480 ЕД/л, гаптоглобин – <0,08 г/л, шизоциты – >0,5%), стойкой тромбоцитопенией (88×10^9 /л), острым повреждением почек (олигоанурия, гипергидратация, нарастание креатинина сыворотки до 508 мкмоль/л), потребовавшим проведения заместительной почечной терапии сеансами постоянной вено-венозной гемодиализации, дыхательной недостаточностью, требующей вентиляционной поддержки.

Учитывая острое развитие полиорганной недостаточности с признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией, была диагностирована ТМА, манифестации которой предшествовали многочисленные акушерские осложнения (разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, повторные оперативные вмешательства, массивная кровопотеря).

С целью исключения ТТП была исследована активность ADAMTS-13, составившая 75% (норма – 93–113%), что исключало этот диагноз. Крайняя тяжесть состояния пациентки и непосредственная угроза ее жизни не оставляли времени на дополнительное обследование с целью исклю-

чения возможных вторичных форм ТМА. Был диагностирован аГУС.

По жизненным показаниям на 3-й день от манифестации заболевания была начата патогенетическая терапия комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб в дозе 900 мг в/в 1 раз в неделю. Уже после первой инфузии препарата отмечалась быстрая положительная динамика: наблюдалось восстановление сознания, самостоятельного дыхания (пациентка переведена на вспомогательную ИВЛ с последующей экстубацией), диуреза – до 2,0–2,5 л/сут, стабилизация уровня гемоглобина (92 г/л), хотя число тромбоцитов не увеличилось (88×10^9 /л). Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в многопрофильную больницу.

При динамическом контроле на 8-е сутки вновь отмечена отрицательная лабораторная динамика в виде усугубления анемии (гемоглобин – 92–82 г/л), тромбоцитопении ($88–47,4 \times 10^9$ /л), гиперкреатининемии (508–608,6 мкмоль/л). При обследовании выявлены ультразвуковые признаки подапоневротической гематомы в области передней брюшной стенки, в связи с чем были проведены ревизия и тампонирующее послеоперационной раны. Продолжена терапия Экулизумабом.

К концу индукционного курса комплемент-блокирующей терапии у пациентки стойко нормализовались гематологические показатели (гемоглобин – 110 г/л, тромбоциты – 452×10^9 /л), был купирован микроангиопатический гемолиз (лактатдегидрогеназа – 248 ЕД/л), полностью восстановилась функция почек (креатинин – 77 мкмоль/л).

Швы с передней брюшной стенки были сняты на 14-е сутки послеоперационного периода. Заживление происходило частично первичным натяжением. На 29-й день после родов пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение по месту жительства. Спустя 10 месяцев после выписки ее состояние было удовлетворительным, функция почек сохранна (креатинин – 67 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 97 мл/мин), анемия и тромбоцитопения отсутствовали. В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться нефрологом.

Настоящее наблюдение демонстрирует развитие у пациентки аГУС, триггером которого, помимо беременности как таковой, вероятно, стали многочисленные комплемент-активирующие состояния, следовавшие друг за другом в течение короткого времени (не более одних суток) – травма живота с последующим разрывом матки по послеоперационному рубцу, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, операция кесарева сечения, массивная кровопотеря. Не вызывает сомнений тот факт, что беременность *per se* способна стать провоцирующим фактором развития различных форм ТМА, включая первичные – ТТП, ассоциированную с дефицитом металлопротеиназы ADAMTS-13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда, и аГУС [4, 5]. Последний, с нашей точки зрения, представляет собой наиболее грозное заболевание из группы ТМА, в связи с чем в последнее время привлекает к себе все возрастающее внимание представителей разных медицинских специальностей, в том числе акушеров-гинекологов и реаниматологов.

Так, результаты самого большого на настоящий момент когортного исследования (87 пациенток, перенесших аГУС в период гестации, из 3 национальных регистров – Франции, Италии и Великобритании), оценивающего особенности развития, клинической картины, исходов, а также генетический профиль системы комплемента при аГУС в акушерской практике, показали, что для аГУС при беременности уже в дебюте характерно тяжелое течение – потребность в диализной терапии испытывали 2/3 пациенток с острым повреждением почек, причем более половины из них достигли терминальной почечной недостаточности уже в исходе острого эпизода ТМА [6]. Интересно, что частота выявления мутаций в генах комплемента (56%) при акушерском аГУС оказалась сходной с таковой при аГУС в общей популяции пациентов из тех же национальных регистров [7–9]. Это привело авторов исследования к заключению, что «акушерский» аГУС – это классический аГУС, триггером которого является беременность.

Анализ приведенного клинического наблюдения и данных литературы позволяет сформулировать три вопроса: «Является ли беременность *per se* пусковым фактором для развития аГУС или нужны еще какие-то дополнительные факторы, сочетание которых способно индуцировать острую ТМА?», «Что может служить пусковым моментом для систем защиты?» и «Нужно ли нам на этапе критического состояния вследствие микроангиопатии и полиорганной недостаточности проводить дифференциальную диагностику, направленную на верификацию нозологического диагноза, или следует сразу начинать интенсивную терапию?».

Ведь в представленном наблюдении у пациентки были и ВИЧ-инфекция, и прием антиретровирусных препаратов, и тупая травма живота, и артериальная гипертензия, причем каждый из этих факторов способен спровоцировать развитие ТМА. И наконец, самым мощным комплемент-активирующим состоянием стал разрыв матки по рубцу после операции кесарева сечения в сочетании с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и антенатальной гибелью плода.

Очевидно, что совокупность перечисленных акушерских осложнений, к которым добавились еще оперативное родоразрешение с последующей экстирпацией матки и массивное послеродовое кровотечение, сами по себе могут стать причиной не только ТМА, но и острого повреждения почек (ОПП) послеродового периода (кровопотеря, геморрагический шок, артериальная гипертензия, применение вазотропной поддержки и массивной трансфузионной терапии), а также ДВС-синдрома. Однако в данном случае для постановки диагноза «ДВС-синдром» на основе любой из принятых в настоящий момент для акушерской практики шкал оснований не было [10].

Во время оперативного вмешательства у пациентки поддерживалось нормальное артериальное давление. В качестве аргумента для дальнейших рассуждений о дифференциальной диагностике критического состояния в послеоперационном периоде этот факт крайне важен. Один из последних метаанализов подтвердил, что поддержание интраоперационно среднего АД на уровне 65 мм рт. ст. минимизирует вероятность острого повреждения почек и миокар-

да [11]. Интенсивная терапия массивного послеродового кровотечения в приведенном нами клиническом наблюдении полностью соответствует принятому в Российской Федерации протоколу лечения [12].

Можно допустить, что массивное послеродовое кровотечение и синдром массивной трансфузии послужили причиной ОПП вследствие острого канальцевого некроза (ОКН), а не ТМА. Однако у пациентки, с одной стороны, имелись несомненные гематологические признаки ТМА. С другой стороны, в случаях тяжелых акушерских осложнений, подобных наблюдаемым у представленной роженицы, причиной ОКН как раз и мог стать аГУС, поскольку тромбообразование в микрососудистом почечном русле, свойственное ТМА, способно вызвать дополнительную ишемию тубулоинтерстиция, усугубившую уже имеющуюся, возникшую вследствие перфузионных нарушений, обусловленных массивной кровопотерей. Таким образом, диагнозы аГУС и ишемического ОКН не противоречат друг другу. Наша точка зрения подтверждается недавно опубликованной работой индийских авторов, установивших, что 3/4 рожениц с ОКН в послеродовом или послеоперационном периодах имели клинико-лабораторные проявления аГУС [13]. К счастью, не у всех рожениц массивное послеродовое кровотечение приводит к аГУС и острому некрозу почечных канальцев. По-видимому, к столь тяжелым осложнениям могут предрасполагать генетические дефекты в системе регуляции активности комплемента, которые демаскируются в перинатальном периоде различными триггерами его активации. Представляется, что акушерский аГУС служит еще одной иллюстрацией к механизму «двойного удара», который недавно был описан в отношении рожениц и рожениц с HELLP-синдромом [14].

Установлено, что ОПП обладает выраженной корреляцией со смертностью пациентов в палатах интенсивной терапии [15]. У нашей пациентки развилось олигурическое ОПП, выраженность которого потребовала проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Несмотря на то что показания к ней в данном случае были четко определены в соответствии с рекомендациями KDIGO, хотелось бы обсудить вопрос о том, когда следует начинать ЗПТ при подобных ситуациях – надо ли было ждать с начала диализа до повышения уровня креатинина и развития анурии [16]. Не утихают споры об эффективности раннего начала ЗПТ при критических состояниях. Один из последних метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных этому вопросу, показал, что раннее начало ЗПТ у пациентов в критическом состоянии с ОПН не имеет преимуществ в отношении снижения летальности [17]. Этот добротный выполненный метаанализ разочаровал нас тем, что не содержал четких критериев «раннего» и «позднего/стандартного» начала ЗПТ в анализируемых РКИ. По-видимому, споры по этому вопросу будут еще продолжены. Что касается метаанализов по вопросу начала ЗПТ в палатах интенсивной терапии у пациенток с акушерским аГУС, то на момент написания работы нам их найти не удалось. Мы полагаем, что в этих случаях необходимо пользоваться стандартными рекомендациями KDIGO, в которых четко прописаны показания к началу ЗПТ независимо от природы и характера ОПП.

Представляется интересным вопрос о том, почему акушерский аГУС в подавляющем большинстве случаев развивается после родов, если, как установлено, беременность является фактором, активирующим комплемент. Нет ли противоречий в том, что именно прекращение беременности может привести к таким катастрофическим последствиям? Дело в том, что активация комплемента во время нормальной беременности происходит в плаценте на стыке материнской и плодовой поверхностей, причем основными плацентарными факторами антикомплементарной защиты, противостоящими активации альтернативного пути комплемента, являются преимущественно CD59 и CD55, экспрессируемые поверхностью трофобласта [18–20]. После отделения плаценты организм матери теряет эту дополнительную антикомплементарную защиту, причем как раз в тот момент, когда активация комплемента может приобрести дополнительные стимулы в виде кровотечения, воздействия операции, если родоразрешение осуществлялось оперативным путем, а иногда – и инфекции. Таким образом, развивается дисбаланс между дефицитом факторов антикомплементарной защиты и нарастающей активацией комплемента, что приводит к возникновению «комплементарного» и «цитокинового штормов» и, как следствие, развитию ТМА в раннем послеоперационном или послеродовом периоде, интенсивность и степень тяжести которой предположить пока очень трудно [21, 22]. Пример нашей пациентки подтверждает вероятность такого сценария.

Учитывая важность экстренной дифференциальной диагностики между аГУС и ДВС-синдромом, недавно был предложен четкий, на наш взгляд, алгоритм, составленный на основе руководств по интенсивной терапии, который позволяет анестезиологу-реаниматологу быстро разграничить эти патологические состояния [23, 24]. Безусловно, самым важным признаком, отличающим ДВС-синдром от ТМА, является профиль коагуляции [25]. Однако не менее важным клиническим признаком, которым может руководствоваться врач у постели больного, служит артериальное давление. Известно, что тяжелая артериальная гипертензия весьма характерна для аГУС, тогда как ДВС-синдром характеризуется артериальной гипотензией [23]. В представленном нами наблюдении у пациентки отмечалась тяжелая артериальная гипертензия, справиться с которой помогло только постоянное внутривенное введение урапидила. Именно выраженность артериальной гипертензии может рассматриваться как еще один дифференциально-диагностический признак, склонивший чашу весов в пользу аГУС. В некоторых случаях ТМА артериальная гипертензия носит характер злокачественной, и тогда несвоевременная ее диагностика и/или несвоевременное и неадекватное лечение становятся дополнительными факторами, запускающими полиорганную недостаточность (ПОН) и другие механизмы танатогенеза. Об этом полезно будет помнить, столкнувшись с тяжелой артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, или преэклампсией [26, 27].

Безусловно, проводя дифференциальную диагностику в данном случае, мы помнили о необходимости разграничения аГУС и ТТП. Ключевыми моментами для дифференцировки этих видов ТМА в акушерской практике являются срок гестации, при котором появляются микроангиопати-

ческий гемолиз и тромбоцитопения, и уровень активности ADAMTS-13. ТТП в подавляющем большинстве случаев развивается во II – начале III триместра и характеризуется снижением активности ADAMTS-13 ниже 10%. Неврологическая симптоматика, как оказалась, не является патогномоничной для ТТП и встречается почти у половины больных с аГУС. Таким образом, дебют ТМА сразу после родов и активность ADAMTS-13 75% у нашей пациентки позволили уверенно исключить ТТП [23–28].

Еще одним важным вопросом, который необходимо обсудить в связи с представленным наблюдением, является отношение клиницистов, и в первую очередь анестезиологов-реаниматологов, к тромбоцитопении. Выраженная тромбоцитопения (минимальное число тромбоцитов – $46 \times 10^9/\text{л}$), отмечавшаяся у нашей пациентки, могла быть обусловлена целым рядом причин. Нередко она развивается в периперационном периоде, однако в данном случае была выявлена еще до начала оперативного вмешательства и, по-видимому, явилась следствием массивной кровопотери в результате разрыва матки по рубцу и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Безусловно, нельзя отрицать, что выраженная тромбоцитопения могла быть первым проявлением развивающейся ТМА или коагулопатии потребления иного генеза. При этом операционная бригада не столкнулась с драматическими проявлениями гипокоагуляции. Есть достаточно оснований для утверждения, что анестезиологи-реаниматологи не должны рассматривать роль тромбоцитов только с позиции риска кровоточивости. В норме количество тромбоцитов в 15–40 раз превышает их число, необходимое для поддержания нормального гемостаза [29]. Однако число тромбоцитов может отражать функциональный резерв других систем организма, что, по-видимому, отвечает биологической целесообразности их количества, циркулирующего в сосудистом русле. При различных критических состояниях тромбоциты могут играть важную роль в процессах воспаления, их число ассоциировано с острым повреждением органов и систем, в частности, почек и легких [30, 31]. Подходы к коррекции тромбоцитопении при ТМА у пациенток, находящихся в критическом состоянии, к сожалению, мало известны анестезиологам-реаниматологам даже в крупных клиниках. В ситуациях, подобных описываемой нами, трансфузии тромбоцитов усугубляют выраженность тромбоцитопении и увеличивают риск неврологических или сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в связи с чем они абсолютно противопоказаны, если нет геморрагических проявлений [32, 33].

Некоторые тесты, необходимые для экстренной дифференциальной диагностики при ТМА, недоступны в большинстве стационаров страны, в том числе и акушерских (например, ADAMTS-13, гаптоглобин и реакция Кумбса). В этом случае, по-видимому, полезной будет шкала PLASMIC, включающая в себя семь компонентов для дифференциальной диагностики ТМА в отделениях интенсивной терапии [34]. И хотя мы отдаем себе отчет в том, что ни одна шкала не может заменить клиническое мышление, а создание идеального диагностического алгоритма – процесс практически бесконечный, интенсификация начала специфического лече-

ния у пациентов с ТМА и ПОН уже стартовала [35]. Мы также успели убедиться в эффективности использования недавно опубликованного диагностического алгоритма терапии и подхода к методам анестезии и инвазивным процедурам в периоперационном периоде у пациентов с тромбоцитопенией в отделениях интенсивной терапии [36].

Для акушерского аГУС, в отличие от аГУС в целом, характерно тяжелое ОПП, которое развивается в 100% случаев и в значительной степени определяет общий и особенно почечный прогноз заболевания. Отличительной особенностью аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, является высокая частота ПОН, развивающейся стремительно и требующей немедленных стратегических и тактических решений в определении объема интенсивной терапии [37].

Сегодня принято считать, что диагноз аГУС является диагнозом исключения, а отсутствие генетического подтверждения не исключает его. В представленном нами наблюдении дополнительным фактором, позволяющим утвердиться в правильности установленного диагноза, явился быстрый положительный эффект таргетной комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом, наступивший сразу же после первого введения препарата. В 2019 г. на территории Российской Федерации был зарегистрирован первый биоаналог Экулизумаба – препарат Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному препарату [38].

Вопрос о том, кто должен осуществлять и контролировать лечение аГУС в акушерской практике, остается предметом дискуссий. Очевидно, что лечение столь серьезного заболевания с широким полиморфизмом клинических проявлений и осложнений может проводить только междисциплинарная команда специалистов, в которой в момент острого эпизода ведущая роль будет принадлежать, скорее всего, анестезиологам-реаниматологам. Для обеспечения преемственности в терапии в дальнейшем необходимо с самого начала обязательное активное участие в лечебном процессе нефрологов. Их роль обусловлена еще и тем, что несвоевременная отмена лечения Экулизумабом без тщательного мониторинга функции поврежденных органов и систем – это фактор риска повторных эпизодов ТМА. Одна из последних публикаций, посвященная критериям отмены Экулизумаба и продолжительности таргетной терапии, должна убедить анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов в том, что эта преемственность жизненно необходима [39].

Таким образом, настоящее клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики аГУС у родильниц, особенности дифференциально-диагностического процесса при синдроме ТМА в акушерской практике, жизненно важную необходимость междисциплинарного взаимодействия, неоднозначность принятых решений и опыт лечения аГУС, развившегося у пациентки с сочетанием множественных акушерских осложнений.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev.* 2014 Oct;28(4):187-97. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.08.004. Epub 2014 Sep 3.
2. Распопин ЮС, Колесниченко АП, Синявская НВ, Миллер АА, Шифман ЕМ, Куликов АВ. Многоликая тромботическая микроангиопатия – «ожерелье смерти» осложнений беременности и родов. *Клиническая нефрология.* 2017;2:32-6.
3. Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ, Боброва ЛА, Шилов ЕМ. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016;20(2):68-81.
4. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(6):759-66. DOI: 10.1111/bjh.12718. Epub 2014 Jan 6.
5. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010 May;21(5):859-67. DOI: 10.1681/ASN.2009070706. Epub 2010 Mar 4.
6. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Post-Partum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug 7;12(8):1237-47. DOI: 10.2215/CJN.00280117. Epub 2017 Jun 8.
7. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr;8(4):554-62. DOI: 10.2215/CJN.04760512. Epub 2013 Jan 10.
8. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;5(10):1844-59. DOI: 10.2215/CJN.02210310. Epub 2010 Jul 1.
9. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome – the first year's experience. *QJM.* 2016 Jan;109(1):27-33. DOI: 10.1093/qjmed/hcv082. Epub 2015 Apr 21.
10. Артымук НВ, Астахов АА, Белокриницкая ТЕ, Буланов АЮ, Заболотских ИБ, Куликов АВ, и др. Интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, коагулопатия) в акушерстве. *Анестезиология и реаниматология.* 2019;2:5-26.
11. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A., Sessler DI, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery. A retrospective cohort analysis. *Anesthesiology.* 2017;126:47-65.
12. Шифман ЕМ, Куликов АВ, Проценко ДН, Овезов АМ, Заболотских ИБ, Артымук НВ. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. *Клинические рекомендации (протоколы лечения). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018;17(3):81-100.
13. Ramachandran R, Nayak S, Anakutti HP, Ashok KY, Nada R, Jain V, Gupta KL, Jha V. Postpartum renal cortical necrosis is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in developing countries. *Kidney Int Rep.* 2018 Nov 28;4(3):420-4. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.11.012. eCollection 2019 Mar.
14. Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight.* 2018 Mar 22;3(6). pii: 99128. DOI: 10.1172/jci.insight.99128

15. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1-126.
17. Pasin L, Boraso S, Tiberio I. Early initiation of renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Anesthesiol.* 2019 May 1;19(1):62. DOI: 10.1186/s12871-019-0733-7
18. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol.* 2006 Jan;43(1-2):68-77.
19. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, Okada N, Wainwright SD, Purcell DF, et al. Complement regulatory proteins at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol.* 1992;22:1579-85.
20. Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD, Tate CG, Houlihan JM, Sawyer IH, et al. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy. *J Immunol.* 1990;144:3099-105.
21. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ, Кужугет НЭ, Кара-Сал СЧ, Ооржак ОБ, et al. Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения. *Нефрология и диализ.* 2018;20(1):85-91.
22. Chau A, Markley JC, Juang J, Tsen LC. Cytokines in the perinatal period – Part I. *Int J Obstet Anesth.* 2016 May;26:39-47. DOI: 10.1016/j.ijoa.2015.12.005. Epub 2016 Jan 5.
23. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005. Epub 2015 Oct 9.
24. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest.* 2017;152:424-34.
25. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016 Dec;146(6):670-80. DOI: 10.1093/ajcp/aqw195. Epub 2016 Dec 24.
26. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol.* 2017;30:127-34.
27. Tsai HM, Kuo E. From gestational hypertension and preeclampsia to atypical hemolytic-uremic syndrome. *AJP Rep.* 2016;6:125-128.
28. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy. Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:29-34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007. Epub 2018 Feb 16.
29. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev.* 2004 Jul;18(3):153-67.
30. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014 Oct;112(4):666-77. DOI: 10.1160/TH14-02-0126. Epub 2014 Jun 26.
31. Lefrancais E, Ortiz-Munoz G, Caudrillier A. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017 Apr 6;544(7648):105-9. DOI: 10.1038/nature21706. Epub 2017 Mar 22.
32. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2836-46. DOI: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17.
33. Benhamou Y, Baudel JL, Wyncke A. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90:127-9.
34. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017 Apr;4(4):e157-e64. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1. Epub 2017 Mar 2.
35. Vincent JL, Castro P, Hunt BJ, Jörres A, Praga M, Rojas-Suarez J, et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. *Crit Care.* 2018 Jun 13;22(1):158. DOI: 10.1186/s13054-018-2073-2
36. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth.* 2019 Jan;122(1):19-31. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.010. Epub 2018 Oct 25.
37. Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ, Шифман ЕМ, Боброва ЛА. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. *Терапевтический архив.* 2018;06:28-34.
38. Иванов Р, Секарёва Г, Кравцова О, Кудлай Д, Лукьянов С, Тихонова И и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014;1:21-36.
39. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommelé A, Minetti EE. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 10;20(1):125. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1

References

1. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev.* 2014 Oct;28(4):187-97. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.08.004. Epub 2014 Sep 3.
2. Raspopin YuS, Kolesnichenko AP, Sinyavskaya NV, Miller AA, Shifman EM, Kulikov AV. Many-faced thrombotic microangiopathy – "necklace of death" of complications of pregnancy and childbirth. *Clinical Nephrology.* 2017;2:32-6. (In Russian).
3. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Bobrova LA, Shilov EM. Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrology.* 2016;20(2):68-81. (In Russian).
4. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(6):759-66. DOI: 10.1111/bjh.12718. Epub 2014 Jan 6.
5. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010 May;21(5):859-67. DOI: 10.1681/ASN.2009070706. Epub 2010 Mar 4.
6. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Post-Partum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug 7;12(8):1237-47. DOI: 10.2215/CJN.00280117. Epub 2017 Jun 8.
7. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr; 8(4):554-62. DOI: 10.2215/CJN.04760512. Epub 2013 Jan 10.
8. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;5(10):1844-59. DOI: 10.2215/CJN.02210310. Epub 2010 Jul 1.
9. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome – the first year's experience. *QJM.* 2016 Jan;109(1):27-33. DOI: 10.1093/qjmed/hcv082. Epub 2015 Apr 21.
10. Artyukov NV, Astakhov AA, Belokrinitskaya TE, Bulanov AYu, Zabolotskikh IB, Kulikov AV, et al. Intensivnaya terapiya sindroma disseminirovannogo

- vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi (DVS-sindrom, koagulopatiya) v akusherstve. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2019;2:5-26. (In Russian).
11. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A., Sessler DI, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery. A retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*. 2017;126:47-65.
 12. Shifman EM, Kulikov AV, Protsenko DN, Ovezov AM, Zabolotskikh IB, Artymuk NV, et al. Anesthesia and intensive care in massive obstetric haemorrhage. Clinical guidelines (Treatment protocol). *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(3):81-100. (In Russian).
 13. Ramachandran R, Nayak S, Anakutti HP, Ashok KY, Nada R, Jain V, Gupta KL, Jha V. Postpartum renal cortical necrosis is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in developing countries. *Kidney Int Rep*. 2018 Nov 28;4(3):420-4. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.11.012. eCollection 2019 Mar.
 14. Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight*. 2018 Mar 22;3(6). pii: 99128. DOI: 10.1172/jci.insight.99128
 15. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11.
 16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-126.
 17. Pasin L, Boraso S, Tiberio I. Early initiation of renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Anesthesiol*. 2019 May 1;19(1):62. DOI: 10.1186/s12871-019-0733-7
 18. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol*. 2006 Jan;43(1-2):68-77.
 19. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, Okada N, Wainwright SD, Purcell DF, et al. Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol*. 1992;22:1579-85.
 20. Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD, Tate CG, Houlihan JM, Sawyer IH, et al. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during human pregnancy. *J Immunol*. 1990;144:3099-105.
 21. Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Kuzhuget NE, Kara-Sal SCh, Oorzhak OB, et al. Effective treatment due to misconception in the diagnosis. *Nephrology and dialysis*. 2018;20(1):85-91. (In Russian).
 22. Chau A, Markley JC, Juang J, Tsen LC. Cytokines in the perinatal period – Part I. *Int J Obstet Anesth*. 2016 May;26:39-47. DOI: 10.1016/j.ijoa.2015.12.005. Epub 2016 Jan 5.
 23. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005. Epub 2015 Oct 9.
 24. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*. 2017;152:424-34.
 25. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016 Dec;146(6):670-80. DOI: 10.1093/ajcp/aqw195. Epub 2016 Dec 24.
 26. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol*. 2017;30:127-34.
 27. Tsai HM, Kuo E. From gestational hypertension and preeclampsia to atypical hemolytic-uremic syndrome. *AJP Rep*. 2016;6:125-128.
 28. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy. Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:29-34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007. Epub 2018 Feb 16.
 29. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev*. 2004 Jul;18(3):153-67.
 30. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014 Oct;112(4):666-77. DOI: 10.1160/TH14-02-0126. Epub 2014 Jun 26.
 31. Lefrancais E, Ortiz-Munoz G, Caudrillier A. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017 Apr 6;544(7648):105-9. DOI: 10.1038/nature21706. Epub 2017 Mar 22.
 32. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2836-46. DOI: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17.
 33. Benhamou Y, Baudel JL, Wyncke A. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol*. 2015;90:127-9.
 34. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e157-e64. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1. Epub 2017 Mar 2.
 35. Vincent JL, Castro P, Hunt BJ, Jörres A, Praga M, Rojas-Suarez J, et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. *Crit Care*. 2018 Jun 13;22(1):158. DOI: 10.1186/s13054-018-2073-2
 36. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth*. 2019 Jan;122(1):19-31. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.010. Epub 2018 Oct 25.
 37. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Shifman EM, Bobrova LA. Atypical hemolytic-uremic syndrome as one of the causes of acute kidney injury in pregnant women. *Therapeutic Archive*. 2018;06:28-34. (In Russian).
 38. Ivanov R, Sekarnva G, Kravtsova O, Kudlay D, Lukyanov S, Tikhonova I, et al. Guidelines of research biosimilar drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2014;1:21-36. (In Russian).
 39. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommelé A, Minetti EE. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol*. 2019 Apr 10;20(1):125. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1

Информация о соавторах:

Александрович Юрий Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
 Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
 Телефон: (812) 416-5354
 E-mail: jalex1963@mail.ru

Коротчаева Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
 Телефон: (916) 181-04-67
 E-mail: lumis-j@bk.ru

Рязанова Оксана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
 Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
 Телефон: (812) 416-5225
 E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

Семенова Ирина Геннадьевна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности Ленинградской областной клинической больницы
Адрес: 194291, Санкт-Петербург, Выборгский район, пр. Луначарского, 45-49
Телефон: (812) 670-1888
E-mail: akusher@oblmed.spb.ru

Пылаева Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского
Адрес: 295007, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4
Телефон: (3652) 554-999
E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ua

Шифман Ефим Муневич, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61, стр. 2
Телефон: (495) 681-6000
E-mail: eshifman@mail.ru

Козловская Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек городской клинической больницы им. А.К.Ерамышанцева Департамента здравоохранения Москвы
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (985) 998-63-92
E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Куликов Александр Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Телефон: (343) 214-8671
E-mail: kulikov1905@yandex.ru

Information about co-authors:

Yuri S. Aleksandrovich, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of anaesthesiology, resuscitation and pediatric emergency, Saint-Petersburg State Paediatric Medical University
Address: 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation
Phone: (812) 416-5354
E-mail: jalex1963@mail.ru

Julia V. Korotchaeva, MD, PhD, associate professor at the department of internal, professional diseases and rheumatology, faculty of preventive medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (916) 181-04-67
E-mail: lumis-j@bk.ru

Oksana V. Ryazanova, MD, PhD, associate professor at the department of anaesthesiology, resuscitation and pediatric emergency, Saint-Petersburg State Paediatric Medical University
Address: 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation
Phone: (812) 416-5354
E-mail: oksanaryazanova@mail.ru

Irina G. Semenova, MD, obstetrician-gynaecologist at the department of pregnancy pathology, Leningrad Regional Clinical Hospital
Address: 45-49 Lunacharsky Ave., St. Petersburg, 194291, Russian Federation
Phone: (812) 670-1888
E-mail: akusher@oblmed.spb.ru

Natalia Yu. Pylaeva, MD, PhD, associate professor, acting head of the department of anaesthesiology-resuscitation and emergency medicine, S.I.Georgievskiy Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University
Address: 4 Akademika Vernadskogo pr-t, Simferopol', Respublika Krym, 295007, Russian Federation
Phone: (3652) 554-999
E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ua

Yefim M. Shifman, MD, PhD, DSc, professor at the department of anaesthesiology and resuscitation, M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Address: 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation
Phone: (495) 681-6000
E-mail: eshifman@mail.ru

Natalia L. Kozlovskaya, MD, PhD, DSc, professor, head of the centre for medical aid to pregnant women with kidney pathologies, A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital
Address: 6 Miklouho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation
Phone: (985) 998-6392
E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Aleksandr V. Kulikov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of anaesthesiology, resuscitation, toxicology and transfusiology, Urals State Medical University
Address: 3 Repin str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation
Phone: (343) 214-8671
E-mail: kulikov1905@yandex.ru