

Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: жизнеспасаящая терапия экулизумабом

Прокопенко Е.И., Гурьева В.М.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Клиническое наблюдение

- Б-я Х., армянка, 23 года, 1-я беременность, ранее здорова
- С 28-й недели – белок в моче 0,3-0,5 г/сут, лечилась по м/ж по поводу фетоплацентарной недостаточности
- При сроке 35-36 нед. самостоятельно обратилась в Московский областной перинатальный центр с головной болью; АД **170/110 мм рт.ст.**, Нв **112 г/л**, лейкоц. **$17,6 \cdot 10^9$ /л**, тромбоц. **$105 \cdot 10^9$ /л**, белок мочи **13,7 г/л**, билирубин общий **23,1 мкмоль/л**, АЛТ **166 Ед/л**, АСТ **239 Ед/л**, креатинин сыворотки **91 мкмоль/л**
- Диагностирован HELLP-синдром
- **Экстренное кесарево сечение:** живой мальчик, рост 47 см, масса 2200 г, Апгар 7/7

- Во время операции – повышенная кровоточивость тканей
- После операции - кома, олигурия – 50 мл мочи за 8 час,
АД **150/100 мм рт. ст.**
- Через 4,5 часа после операции **Hb 59 г/л (↓),**
тромб. $25 * 10^9/л$ (↓), билирубин 66,7 мкмоль/л (↑),
АЛТ 183 Ед/л, АСТ 396 Ед/л (↑), креатинин 114 мкмоль/л
- ИВЛ, инфузионная, утеротоническая терапия, MgSO4, 1 доза СЗП (во время операции), введен МП
- Переведена в РО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

- При поступлении: кома, иктеричность кожных покровов, отеков нет
- Проводится ИВЛ
- ЧСС 80 в 1 мин, АД **150/110 мм рт. ст.**
- Олигурия, моча коричневого цвета
- Нв **54 г/л**, лейкоц. **$22,6 \cdot 10^9/л$** , тромбоциты **$105 \rightarrow 23 \cdot 10^9/л$** ,
- Белок мочи **3 г/л**, эр. **+3**
- Билирубин **142 мкмоль/л**, АЛТ **176**, АСТ **470 Ед/л**, ЛДГ **2625 Ед/л**, креатинин **206 мкмоль/л**, калий **4,8 ммоль/л**, СРБ **108 мг/л**, протромбин. акт. **109%**, АТ III – **74%**, МНО **0,94**

- Консультация невролога: Оценка по шкале Глазго – кома 2-3. Реакция зрачков на свет отсутствует. Лицо симметрично. Мышечный тонус – диффузная гипотония. Сухожильные рефлексy отсутствуют.
- КТ головного мозга: картина двустороннего ишемически-гипоксического повреждения головного мозга, данных за наличие геморрагических очагов не получено.
- УЗИ малого таза и органов брюшной полости: размеры матки 110 x 89 x 106 мм (соответствуют обычным значениям в п/о периоде). Полость матки не расширена. Свободной жидкости в малом тазу 20-30 мл. Эхо-признаков структурных изменений органов брюшной полости не выявлено.

Диагноз: 1-е сутки после экстренного кесарева сечения по поводу тяжелой преэклампсии при сроке беременности 35 недель. HELLP-синдром. Полиорганная недостаточность: кома, состояние на ИВЛ, печеночно-почечная недостаточность. Анемия тяжелой степени. Системная воспалительная реакция. Полисерозит.

Лечение

- Плазмообмен (3 л) + инфузии СЗП
- ГДФ
- Метилпреднизолон в/в 1 г однократно
- Эритроциты с подбором по фенотипу
- ИВЛ
- Эноксапарин
- Препарат АТ III
- Антибиотики
- Окситоцин

2-5-е сутки после родов

- На 2-е сут после операции КС - выраженный парез кишечника, разрешившийся после стимуляции.
- Продолжаются сеансы ПО ежедневно
- Состояние тяжелое, хотя ЛДГ, билирубин несколько снизились, на 2-е сут. отмечено частичное восстановление сознания во время сеанса ГДФ
- **На 5-е сутки - вновь ухудшение состояния сознания до комы с частичным восстановлением во время сеанса ПО**
- **Нв 73 г/л, тр. $100 \cdot 10^9$ /л (инфузия тромбоцитарной массы по решению деж. реаниматолога)**
- Билирубин **71,3 мкмоль/л**, креатинин **145 мкмоль/л** (после ГДФ), ЛДГ **324 Ед/л**, СРБ – **85,7 мг/л**

Результаты дополнительного обследования

- Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме **39%** (кровь взята до начала лечения ПО)
- Антинуклеарный фактор – отрицат. результат
- Антифосфолипидные антитела IgG и IgM – отрицат. результат
- Волчаночный антикоагулянт – не обнаружен
- Антитела к фактору H – 39%
- HBsAg, антитела анти-HCV, антитела к ВИЧ – не обнаружены
- Проба Кумбса – отрицат. результат
- Результаты микробиол. посевов:
 - в моче и в крови роста нет,
 - отделяемое трахеи - роста нет,
 - отделяемое из влагалища – E. faecium менее 10^3 и S.haemolyticus менее 10^3 КОЕ/мл.

6-е-10-е сутки

- В течение 6-х-10-х суток после родов проводились ежедневные сеансы ПО и инфузии СЗП, однако сохранялись тромбоцитопения (тромбоциты **49-55*10⁹/л**), анемия, повышение билирубина за счет непрямой фракции, повышение креатинина сыворотки (**256-296 мкмоль/л**), несмотря на восстановление диуреза и полиурию до 3-4 л/сут
- Сохранялись нарушения сознания, не позволяющие прекратить ИВЛ
- Вновь возник трудно объяснимый парез кишечника, не разрешающийся после стимуляции
- **Диагноз HELLP-синдрома начал вызывать сомнения**

Консилиум на 10-е сутки после родов

- Сохраняющаяся на 10-е сутки после родоразрешения и не уступающая плазмотерапии симптоматика заставляет отвергнуть диагноз HELLP-синдрома как самостоятельной формы преэклампсии.
- **Наиболее вероятным представляется диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома беременных.**
- **Учитывая плазморезистентность, у пациентки имеются витальные показания к введению препарата экулизумаб. До получения препарата продолжить интенсивную плазмотерапию.**
- Принимая во внимание тяжелое состояние пациентки и невозможность экстренной вакцинации против менингококковой инфекции, необходима антибиотикопрофилактика в течение всего периода лечения экулизумабом.

Дополнительным подтверждением диагноза стали результаты **исследования уровня компонентов комплемента**, полученные уже после консилиума:

- С3-комплемента - **0,71** г/л (норма 0,83-1,93),
- С4-комплемента - 0,17 г/л (норма 0,15-0,57)

- На 11-е сутки состояние пациентки - с отрицательной динамикой. После сеанса плазмафереза на фоне инфузии СЗП у пациентки на ИВЛ развилась картина отека легких с падением сатурации кислорода и рентгенологической картиной отека легких. Введение СЗП пришлось прекратить.
- На 12-е сутки - дальнейшее ухудшение лаб. показателей : снижение гемоглобина с **73** до **59,2 г/л**, снижение количества тромбоцитов с **47** до **31 * 10⁹ /л**, нарастание ЛДГ с **315** до **451 ед/л**, рост уровня С-реактивного белка со **102,8** до **187,4 мг/л**.
- **12-е сут. после родов - проведена первая инфузия экулизумаба в дозе 900 мг без осложнений.**
- **Плазмотерапия полностью прекращена.**

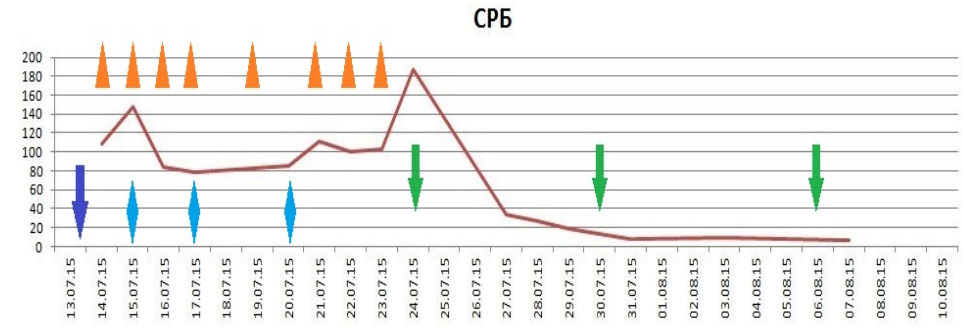
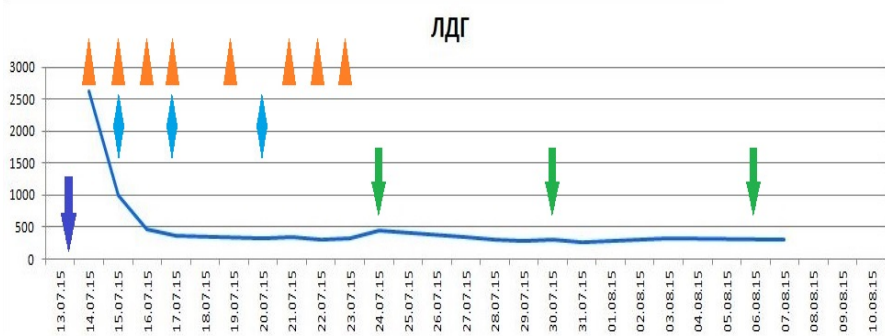
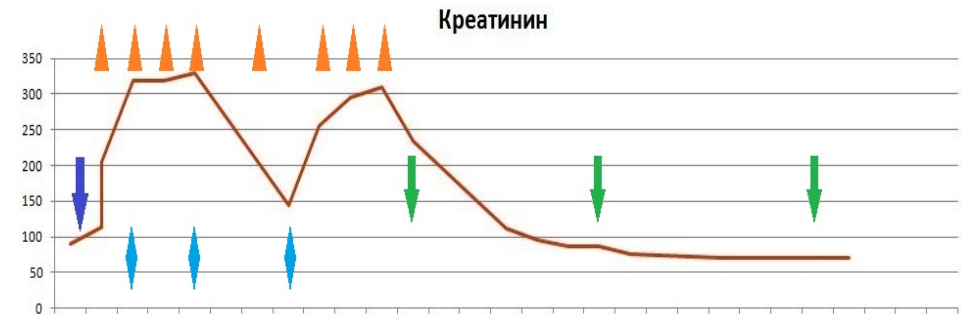
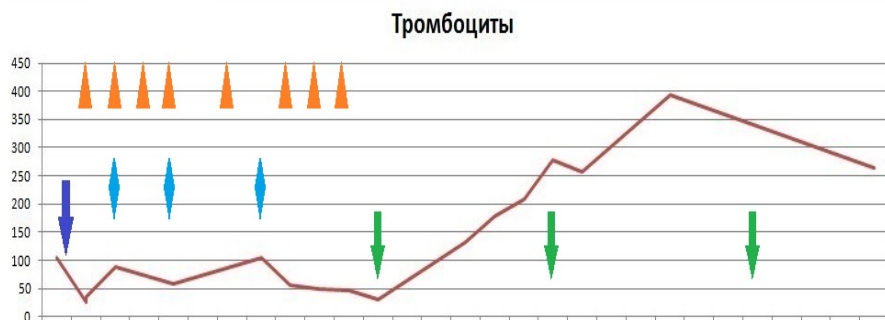
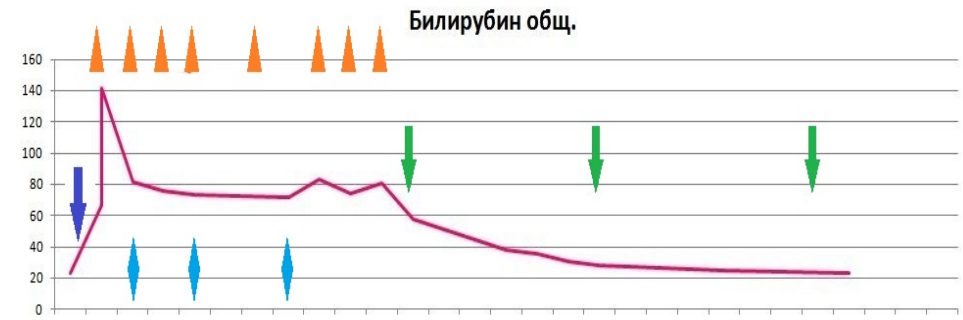
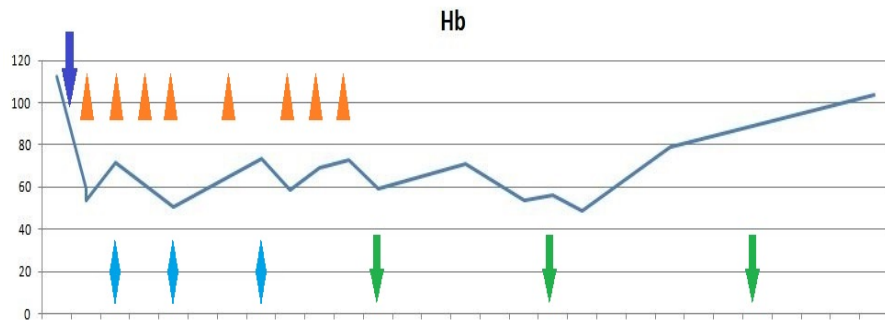
- На 2-е-3-и сутки после введения экулизумаба – полное восстановление сознания, на 3-и сутки прекращена ИВЛ, дыхание самостоятельное через трахеостому.
- Рентгенологически: положительная динамика картины легочной ткани.
- Отмечена быстрая положительная динамика лабораторных показателей.
- **Через неделю выполнено второе введение 900 мг экулизумаба, на следующий день пациентка переведена из РО в терапевтическое отд.**

Динамика лабораторных показателей после начала терапии экулизумабом

Показатели	До введ.	3-и сут.	5-е сут.	7-е сут.
Тромбоциты, * 10 ⁹ /л	31	132	208	257
Билирубин, мкмоль/л	57,4	38,2	30,0	27,0
Креатинин, мкмоль/л	234	111	86	76
Мочевина, ммоль/л	24,5	9,9	4,7	4,0
ЛДГ, ед/л (110,0-295,0)	451	340	274	267
С-реакт. белок, мг/л (0,01-4,99)	187,4	34,0	18,9	8,46

- На 22-е сутки после родов (10-е после начала лечения экулизумабом) осуществлена декануляция трахеи.
- **На 31-е сут. после родов (19-е после начала комплемент–подавляющей терапии) - вакцинация против менингококка вакциной «Менцевакс»**
- В терапевтическом отделении, а затем в дневном стационаре была продолжена **терапия экулизумабом**: еще 2 введения по 900 мг с интервалом 1 неделя, а затем по 1200 мг с интервалом 2 недели. Произошла полная нормализация клинико-лабораторных показателей. Однако в течение 1,5-2 мес. после начала лечения продолжали беспокоить сильные головные боли
- Пациентка выписана из стационара через 2 мес. после родов с рекомендацией продолжения лечения экулизумабом в амбулаторном режиме

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения



Кесарево сечение



ГДФ



ПА



Экулизумаб

- Лечение экулизумабом продолжалось в течение 12,5 мес. после родов
- Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, АД – в пределах нормы
- Все лабораторные показатели во время терапии – в норме
- Через 1 год после родов удалось выполнить генетическое исследование

ООО «Генотек», 111024, г. Москва
Андроновское шоссе, 26, к.6, 3 этаж
тел.: (495) 215-15-14, www.genotek.ru
Медицинская лицензия: ЛО-77-01-008810

Направляющий специалист: Демьянова К

Пациент: Хачикян Т.Н.
№ пробирки: CA1475



Заключение по секвенированию экзома

Анализ проведен методами секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзома Genotek Clinical Exome (Illumina Inc., США) и секвенирования ДНК производства Illumina (Illumina Inc., США). Биоинформатическая обработка данных произведена в соответствии с регуляциями ACMG (США). Референсная последовательность Human genome 19 (hg19) build 37.

Заключение

В результате секвенирования экзома были исследованы гены CD46,CFB,CFH,CFHR1,CFHR2,CFHR3,CFHR4,CFHR5,CFI,DGKE,PIGA,THBD,HF1,HUS,ARMD4,FHR3,HLF4,CFHL3,FHR1,HFL1,CFHL1,MCP,FI,ARMD13,BF,GBG,ARMD14,CFBD,NPHS7,ARMD9,THRM,THRH12,ADAMTS13,C3 (HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, ATYPICAL, SUSCEPTIBILITY TO) на наличие патогенных мутаций (согласно OMIM, SIFT и PolyPhen2).

Патогенных мутаций в исследованных генах не выявлено.

Патогенные мутации генов митохондрий, связанные с указанным клиническим фенотипом, не выявлены.

Хромосомные микроаномалии (в том числе CNV), связанные с указанным клиническим фенотипом, не выявлены.

Мутации с высокой частотой встречаемости аллелей, являющиеся вероятнее всего нейтральными, могут быть предоставлены по запросу.

- **В августе 2016 г. (13 мес. после родов) экулизумаб был отменен**

- Состояние пациентки остается удовлетворительным. Жалоб нет. АД 120/80-110/70 мм рт. ст.

- В ноябре 2016 г. показатели клин. ан. крови и общ. ан. мочи – без патологических изменений

- Билирубин сыв. 16,7 мкмоль/л, ЛДГ 166 Ед/л (норма 135-214), мочевины 2,6 ммоль/л, креатинин 64 мкмоль/л, рСКФ 115,6 мл/мин (СКД-ЕРІ)

- Пациентка воспитывает ребенка. Мальчику 1 год и 5 мес., развивается нормально

Особенности клинического наблюдения

1. аГУС дебютировал до родоразрешения как HELLP-синдром
2. Своевременно начатая терапия плазмаферезом позволила лишь временно стабилизировать состояние родильницы
3. Отмечалось серьёзное осложнение введения СЗП – TRALI-синдром? Поражение легких при аГУС?
4. Только введение экулизумаба позволило спасти жизнь пациентки и сохранить функцию почек
5. При последующем генетическом исследовании не было обнаружено известных мутаций, что не отменяет диагноз аГУС
6. Пациентка в обозримом будущем собирается снова планировать беременность! Наша тактика??