

На правах рукописи



Коротчаева Юлия Вячеславовна

Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы

3.1.32 Нефрология

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Козловская Наталья Львовна
Шифман Ефим Муневич

Официальные оппоненты:

Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры

Столяревич Екатерина Сергеевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии, профессор кафедры

Куликов Александр Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, токсикологии, и.о.заведующего кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» февраля 2024 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

 **Брагина Анна Евгеньевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – угрожающее жизни заболевание, в основе которого лежит тромботическая микроангиопатия, обусловленная нарушением регуляции альтернативного пути комплемента [Fakhouri F. et al 2017, Noris M. et al 2010]. Развитию заболевания, как правило, предшествуют различные триггеры, самыми частыми из которых служат инфекция, диарея, системная патология, трансплантация костного мозга и солидных органов, прием некоторых лекарственных препаратов, а также беременность и ее осложнения [Noris M. et al 2010, Nester С.М. et al 2015, Goodship Т.Н. et al 2017, Bayer G. et al 2019, Козловская Н.Л. и др 2020]. На долю аГУС, ассоциированного с беременностью, приходится, по разным данным, от 7 до 29% всех случаев заболевания у взрослых [Fakhouri F. et al 2012, 2021, Machado S. et al 2012, Greenbaum L.A. et al 2020] и основная часть всех случаев заболевания у женщин репродуктивного возраста [Fakhouri F. et al 2021, Козловская Н.Л. и соавт 2022]. Однако, несмотря на значительное количество работ, посвященных проблеме акушерского аГУС (согласно обзору публикаций по данной теме, выполненному Gupta M. и соавт., к 2020 г опубликовано около 800 статей [Gupta M. et al 2020]), ни в одной из них а-аГУС не рассматривался как особый вариант аГУС. В то же время отличительной особенностью а-аГУС является крайне тяжелое (даже по сравнению с аГУС в целом), нередко фульминантное течение с развитием более чем у 90% пациенток уже в первые сутки дебюта заболевания острого повреждения почек (ОПП) с одновременным поражением других жизненно важных органов и развитием тяжелой полиорганной недостаточности (ПОН), обусловленной быстрой генерализацией микроциркуляторного тромбообразования [Козловская Н.Л. и соавт. 2016, 2022], что определяет неблагоприятный общий и почечный прогноз этих пациенток. Для акушерского, как и для общепопуляционного аГУС, характерно быстро прогрессирующее течение почечного поражения с ранним исходом в терминальную почечную недостаточность (тПН) – согласно данным литературы, до начала эры патогенетической терапии 67% пациентов либо умирали, либо демонстрировали развитие тПН уже в течение года от дебюта болезни [Fremaux-Vacchi V. et al 2013]. Появление и внедрение в клиническую практику комплемент-блокирующего препарата экулизумаб позволило кардинально изменить прогноз этих пациентов с фатального до полного выздоровления в ряде случаев. Тем не

менее, на сегодняшний день по данным как зарубежных, так и отечественных исследований, процент пациенток, оставшихся диализзависимыми после перенесенного а-аГУС, по-прежнему остается на уровне 13-20% [Козловская Н.Л. и соавт. 2019, Gupta M. et al 2020, Fakhouri F. et al 2021]. Это обусловлено, главным образом, сложностью диагностики а-аГУС, необходимостью дифференцировать его с другими формами ТМА, которые встречаются в акушерской практике – в первую очередь, с преэклампсией/HELLP-синдромом, катастрофическим антифосфолипидным синдромом и акушерским сепсисом [Fakhouri F. et al 2010, Gemma L. Thompson et al 2022], поскольку отсутствие специфических диагностических маркеров по-прежнему делает аГУС диагнозом исключения. Между тем известно, что ранний старт патогенетической терапии экулизумабом значительно увеличивает шансы пациентов с аГУС как в общей, так и в акушерской когорте не только на восстановление функции почек, но и в ряде случаев на полное выздоровление [Козловская Н.Л. и соавт. 2019, 2022, Fakhouri F. et al 2021]. Так, при раннем, не позднее 2-х недель, начале терапии экулизумабом шансы благоприятного исхода для матери увеличиваются в 5,33 раза, а шанс восстановить функцию почек – почти в 50 раз [Козловская Н.Л. и соавт. 2019].

Таким образом, в настоящий момент особую значимость приобретает поиск клинических маркеров аГУС, включая данные анамнеза, особенности течения беременности (на что нередко не обращают внимание акушеры-гинекологи первичного звена) и самого заболевания, позволяющих в максимально короткие сроки провести дифференциальный диагноз акушерских ТМА, установить диагноз а-аГУС и назначить патогенетическую терапию.

Степень разработанности темы исследования

Акушерский аГУС как в нашей стране, так и за рубежом, стал активно изучаться не более 10 лет назад. При этом в литературе представлены в основном описания отдельных клинических наблюдений, количество оригинальных работ по данной проблеме невелико. Это связано в первую очередь с тем, что атипичный ГУС относится к ультра редким, орфанным заболеваниям, частота его встречаемости в отдельном центре очень мала и в целом, по данным Глобального регистра аГУС, на 2021 г была зарегистрирована всего 51 пациентка с а-аГУС [Fakhouri F. et al 2021].

Так, в исследовании Huerta A. et al [2017] описаны только 22 пациентки, в работе Gaggi M. et al [2018] – 14 женщин с а-аГУС. Наибольшее число пациенток с а-аГУС (n=

87) было описано в работе Bruel A. et al [2017], однако в эту когорту вошли пациентки из разных европейских стран (Франция, Великобритания, Италия), наблюдавшиеся в течение почти 30 лет.

Особенностью данных исследований было, в первую очередь, изучение мутаций генов системы комплемента в популяции женщин с акушерским аГУС и оценка эффективности комплемент-блокирующей терапии экулизумабом.

В одной из последних работ ведущего мирового эксперта по проблеме ТМА и аГУС Fakhouri F. и соавт. на основании данных Глобального регистра аГУС описаны клинические характеристики женщин с а-аГУС (n = 51) в сравнении с пациентками репродуктивного возраста с неакушерским аГУС (n = 397). Однако и в этом исследовании в основном оценивали частоту встречаемости патогенных мутаций комплемента и почечный исход пациенток в зависимости от наличия/отсутствия патогенетической терапии экулизумабом. Таким образом, основываясь на отсутствии различий в частоте встречаемости патогенных мутаций комплемента в популяции пациенток с акушерским аГУС и в популяции больных аГУС в целом и на эффекте комплемент-блокирующей терапии, Fakhouri F. и соавт. предлагают рассматривать а-аГУС как классическую первичную комплемент-опосредованную ТМА, индуцированную беременностью [Fakhouri F. et al 2021].

Мы предположили, что а-аГУС можно рассматривать как уникальную клиническую ситуацию, имеющую свои специфические предикторы и особенности течения заболевания. В то же время, ни в одном из упомянутых исследований не оценивались подробно течение настоящей беременности и ее осложнений, специфические предикторы а-аГУС и клинико-лабораторные особенности течения заболевания у каждой из пациенток.

Кроме того, ни в одном из исследований, посвященных проблеме акушерского аГУС, а также ни в одном из исследований, посвященных акушерским ТМА в целом (работы G. Bayer, в которую было включено 564 пациента с различными формами ТМА и исследовании Palomo M, посвященном изучению активации комплемента у пациенток с а-аГУС (n =34) на разных стадиях заболевания, HELLP-синдромом или тяжелой преэклампсией (n=10), злокачественной гипертензией (n=10) [Bayer G. et al 2019, Palomo M. 2019] не проводилось сравнение предикторов, особенностей течения и лечения аГУС

и других форм акушерских ТМА (преэклампсии, катастрофического антифосфолипидного синдрома и акушерского сепсиса).

Цель исследования

Изучить предикторы развития акушерского аГУС, клинико-лабораторные особенности его течения, в сравнении с другими формами акушерских ТМА, определить подходы к лечению для минимизации осложнений, снижения материнской летальности и улучшения почечной выживаемости.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости аГУС и других форм ТМА в практике одного акушерского центра Российской Федерации за год
2. Определить предикторы развития акушерского аГУС
3. Изучить клинико-лабораторные особенности преэклампсии, предшествующей развитию аГУС, и установить взаимосвязь между ними
4. Сравнить клинико-лабораторные проявления нефропатии при акушерском аГУС и других формах акушерской ТМА
5. Сравнить клинико-лабораторные особенности акушерского аГУС и других форм ТМА
6. Изучить генетический профиль системы комплемента у пациенток с аГУС
7. Определить факторы риска неблагоприятного почечного и общего исходов у пациенток, перенесших акушерский аГУС
8. Оптимизировать тактику лечения пациенток с акушерским аГУС

Научная новизна

1. Впервые в клинических условиях у пациенток с акушерским аГУС проведена комплексная оценка предикторов развития заболевания, выявлена связь между осложнениями беременности и родов и развитием аГУС. Полученные результаты подтверждают, что не сама беременность, а именно ее осложнения являются причиной неконтролируемой активации комплемента и развития заболевания.
2. Впервые высказано предположение о гетерогенности акушерского аГУС как состояния, с одной стороны, обусловленного генетическим дефектом системы комплемента с развитием классического аГУС, с другой стороны, представленного вторичной комплемент-опосредованной ТМА, спровоцированной содружественным воздействием множества комплемент-активирующих состояний, ассоциированных с осложнениями беременности.

3. Впервые в клинической практике у пациенток с акушерским аГУС доказан высокий риск развития тяжелых акушерских осложнений при «затянувшейся» преэклампсии и трансформации ее в аГУС, что подтверждает необходимость родоразрешения в неотложном порядке в случае диагностики ПЭ.
4. Впервые в клинической практике у пациенток с осложненной беременностью, родами и послеродовым периодом с развитием ТМА оценен широкий спектр доступных клинических и лабораторных показателей, позволяющий проводить дифференциальный диагноз различных форм акушерской ТМА.
5. Впервые в клинической практике у пациенток с акушерским аГУС установлены факторы риска неблагоприятного общего и почечного прогноза, и убедительно доказано, что своевременно начатая комплемент-блокирующая терапия позволяет не только сохранить жизнь данной категории пациенток, но и способствует нормализации функции почек у подавляющего большинства из них.
6. Теоретически обоснована и подтверждена в реальной клинической практике возможность отмены комплемент-блокирующей терапии в случае достижения стойкой ремиссии заболевания у пациенток с акушерским аГУС, даже имеющих мутации в генах системы комплемента.

Теоретическая и практическая значимость работы

В клинических условиях на достаточно большом числе пациенток с акушерским аГУС и другими формами ТМА подтверждена ведущая роль осложнений беременности и родов в развитии аГУС. Доказана опасность пролонгирования беременности у пациенток с преэклампсией из-за высокого риска развития тяжелых акушерских осложнений и аГУС. Подтверждено положительное влияние профилактического приема аспиринасодержащих препаратов на частоту развития не только ПЭ, но и аГУС.

В результате исследования теоретически обоснованы и апробированы на практике простые доступные клинические и лабораторные показатели (акушерский анамнез, уровень артериального давления, островоспалительные маркеры и изменения коагулограммы), помогающие в проведении дифференциальной диагностики различных форм ТМА.

Определены оптимальные сроки начала комплемент-блокирующей терапии у пациенток с акушерским аГУС для минимизации осложнений, снижения материнской летальности и улучшения почечной выживаемости.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с включением 413 пациенток. Дизайн исследования предусматривал разделение пациентов на четыре группы. В ходе выполнения работы проведен подробный анализ анамнестических данных, предикторов развития заболевания, течения заболевания, методов диагностики и использования комплемент-блокирующей терапии. Методы исследования включали рутинные лабораторные исследования, иммунологический анализ крови. У части пациенток было выполнено определение активности ADAMTS13, генетическое исследование системы комплемента и морфологическое исследование ткани почки. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования.

Личный вклад

Вклад автора диссертации заключается в разработке концепции, определившей направление исследования, формулировке целей, задач и плана исследования. Автор непосредственно принимал участие в практической реализации поставленных задач (набор пациентов, клиническое и дополнительное обследование 413 пациентов, включенных в исследование, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка практических рекомендаций, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике отделений нефрологии и ревматологии УКБ №3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии №1 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), родильного отделения ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ", отделения анестезиологии-реанимации КГБУЗ "Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства". Основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и врачей по программам повышения квалификации кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.

Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского».

Положения, выносимые на защиту

1. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с акушерским аГУС следует рассматривать как комплемент-активирующие состояния (КАС), выполняющие роль триггеров заболевания
2. Выявленный у половины пациенток генетический дефект в системе комплемента не оказывает влияния на течение и исход аГУС
3. Акушерский аГУС характеризуется крайне тяжелым течением, начиная с первых суток от дебюта заболевания. Помимо поражения почек с развитием ОПП, поражаются другие жизненно важные органы с формированием полиорганной недостаточности. Факторами риска неблагоприятного общего и почечного прогноза являются по результатам кластерного анализа активность ЛДГ более 2000 ЕД/л, снижение числа тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и поражение 3х и более жизненно важных органов и систем.
4. Единственным благоприятным фактором как общего, так и почечного прогноза у пациенток с акушерским аГУС является своевременное назначение патогенетической комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. До начала терапии необходимо проведение дифференциального диагноза аГУС с сепсисом во избежание генерализации инфекции на фоне блокады комплемента
5. Содружественное воздействие множества КАС способно кратковременно активировать альтернативный путь комплемента даже у пациенток, не имеющих генетического дефекта. При быстром купировании проявлений ТМА, включая ОПП, возможна отмена комплемент-блокирующей терапии независимо от продолжительности проведенного курса

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научных специальностей 3.1.32.Нефрология, 3.1.12.Анестезиология и реаниматология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно пунктам 2, 3, 4, 11 паспорта Нефрологии и пунктам 4, 11 паспорта Анестезиология и

реаниматология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, репрезентативностью выборки – достаточный клинический материал: 413 ретроспективно изученных пациентов; использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала.

Апробация работы состоялась 21 июня 2023 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Материалы работы доложены на 53-м – 57-м Международных конгрессах Европейской Ассоциации Нефрологов-Европейской Диализной ассоциации (ERA-EDTA) (2016 – 2020гг.), II Съезде Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов с международным участием (г. Санкт-Петербург, 2016 г.), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка» Республики Казахстан (г. Астана, 2017 г.), первом Всероссийском конгрессе по тромбозам и гемостазу в акушерстве (г. Москва, 2019 г.), Объединенных Съездах научного общества нефрологов России и ассоциации нефрологов (г. Москва, 2019, 2021 гг.), Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2019 г.), XIX Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, 2020 г.), 1-м Всероссийском форуме «Менеджмент крови пациента. Возможности и перспективы» (г. Москва, 2022 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 6 – иных публикаций по теме диссертационного исследования, 8 публикаций в сборниках материалов зарубежных международных научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 264 страницах компьютерного печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты

собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 366 источников, из которых 34 отечественных и 332 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 40 рисунками, 45 таблицами, содержит 6 клинических наблюдений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования и общая характеристика участников исследования

В ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование включено 413 пациенток в возрасте от 15 до 47 лет ($31,45 \pm 6,09$) с установленным при поступлении диагнозом «Преэклампсия» (ПЭ). В процессе обследования и наблюдения диагноз ПЭ не получил подтверждения у 134 пациенток, которым были верифицированы другие формы ТМА: аГУС, сепсис и КАФС.

Из 413 пациенток 175 в 2012 - 2022 гг. наблюдались и получали лечение в перинатальных центрах Российской Федерации с последующим переводом некоторых из них при необходимости в клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Остальные 238 пациенток были отобраны в родильном отделении многопрофильной больницы г. Москвы (ГКБ им. А.К. Ерамишанцева) за ограниченный промежуток времени – с 01.04.2021 по 30.04.2022 г. – с целью оценки частоты встречаемости акушерской тромботической микроангиопатии, по крайней мере, в одном центре в течение года (Рисунок 1).

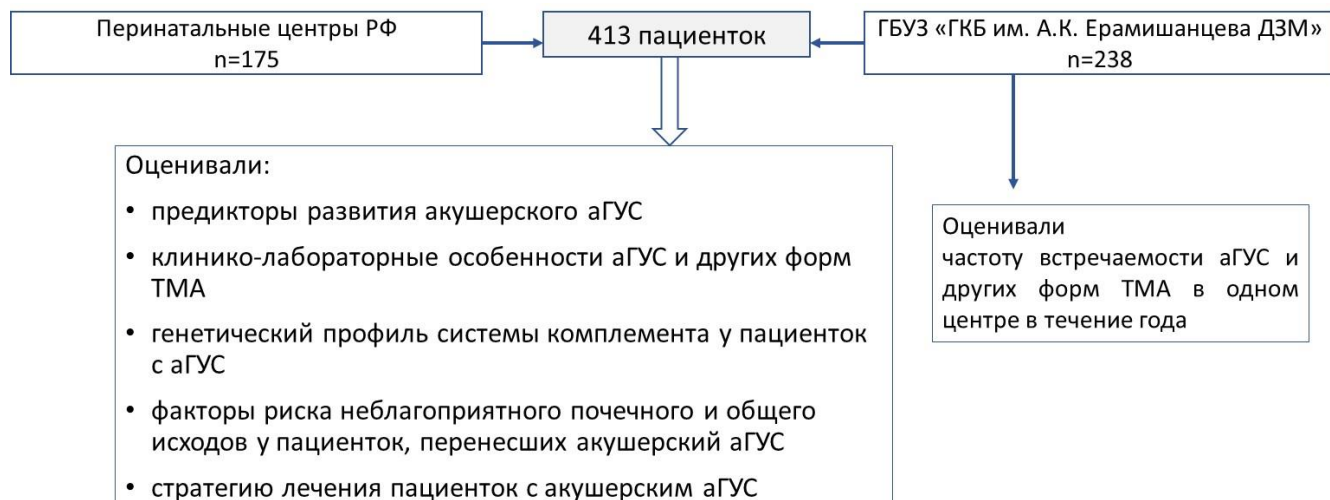


Рисунок 1 – Характеристика обследованных пациентов

Диагноз синдрома ТМА устанавливали на основании выявления характерных клинико-лабораторных признаков - сочетания микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении, ишемического поражения органов.

Диагноз ПЭ устанавливали в соответствии с критериями ПЭ, изложенными в клинических рекомендациях (протоколе лечения) Министерства здравоохранения РФ 2021 г на основании повышения после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Сочетание критериев ПЭ с признаками ТМА (МАГА, тромбоцитопения, органное поражение, включая острое повреждение почек - ОПП) рассматривалось как особый вариант тяжелой ПЭ – **преэклампсия с ТМА**.

С целью проведения статистического анализа нами дополнительно введено понятие **продолжительности преэклампсии**, под которым понимали интервал между появлением клинико-лабораторных признаков ПЭ и родоразрешением.

Главным отличием ПЭ (как умеренной, так и тяжелой) от других форм ТМА была положительная клинико-лабораторная динамика состояния пациентки в течение 48-72 часов после родоразрешения. Если же у пациенток с установленными своевременно диагнозами ПЭ и/или HELLP-синдром в эти сроки после завершения беременности ожидаемой положительной динамики не наблюдалось, ПЭ/HELLP рассматривали как комплемент-активирующие состояния, способствующие генерализации ТМА.

Диагноз сепсиса устанавливали в соответствии с критериями сепсиса, изложенными в клинических рекомендациях (протоколе лечения) Министерства здравоохранения РФ, на основании определения третьего международного консенсуса 2016 года для сепсиса и септического шока (Сепсис-3).

Диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома устанавливали при наличии диагностических критериев КАФС, принятых на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.).

Диагноз аГУС устанавливали на основании развившейся после родоразрешения острой ТМА при исключении других акушерских микроангиопатических синдромов: ПЭ, HELLP-синдрома, катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС),

системной красной волчанки (СКВ), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Критерием исключения ТТП считали активность ADAMTS 13 >10%, КАФС и СКВ исключали на основании отрицательного результата исследования волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и бета2-гликопротеину¹, антинуклеарного фактора, антител к ДНК. У части пациенток уже после купирования острого эпизода диагноз аГУС был подтвержден обнаружением патогенных мутаций в генах компонентов и регуляторных факторов системы комплемента.

Принимая во внимание комплемент-опосредованный механизм развития аГУС, любые триггеры (ПЭ и все осложнения беременности, родов и раннего послеродового периода: кровотечение, преждевременная отслойка плаценты ручное отделение плаценты, оперативные вмешательства, инфекции, диарея и др.) мы рассматривали как **комплемент-активирующие состояния (КАС)**. Триггеры, предшествующие развитию КАФС и сепсиса, и представляющие те же осложнения беременности и родов, мы сочли возможным так же обозначить термином КАС.

Характеристика групп пациентов

Исходно все пациентки были разделены на 2 когорты:

- В первую когорту были включены 134 пациентки с ТМА, **ассоциированной** с беременностью – ТМА, встречающейся в общей популяции, но для которой триггером становятся беременность и ее осложнения. Во всех случаях ТМА развилась во время беременности или в кратчайшие сроки после родоразрешения (от нескольких минут до 8 суток). При этом родоразрешение не сопровождалось положительной динамикой, а, напротив, вызывало прогрессирующее ухудшение состояния пациенток. Среди пациенток с ТМА, ассоциированной с беременностью, у 85 был диагностирован аГУС, у 35 – сепсис с ТМА и у 14 – КАФС.

- Вторую когорту составили 279 пациенток с ТМА, **индуцированной** беременностью – классической акушерской ТМА, встречающейся только во время беременности – ПЭ и ХЭЛЛП– синдромом. У всех них после родоразрешения наблюдалась самостоятельная положительная динамика. Внутри данной когорты мы выделили группу из 70 пациенток, имевших, наряду с симптомами ПЭ, гематологические признаки ТМА (микроангиопатический гемолиз и тромбоцитопения), которые в итоге составили группу контроля. У 177 пациенток с умеренной и у 32 – с тяжелой ПЭ

гематологические изменения отсутствовали, в связи с чем мы учитывали их только для оценки частоты встречаемости различных форм ТМА в одном центре за год (Таблица 1)

Таблица 1 - Распределение пациентов по нозологическим формам

Группы	Ассоциированная с беременностью ТМА (n=134)			Индукцированная беременностью ТМА (n=279)			p*
	аГУС	сепсис +ТМА	КАФС	Тяжелая ПЭ		Умеренная ПЭ	
				с ТМА	без ТМА		
n	85	35	14	70	32	177	
Признаки ТМА	да	да	да	да	нет	нет	
Гемоглобин, г/л	62,5 [53,0; 76,0]	67,0 [56,0; 72,0]	75,50 [59,0; 85,0]	91,0 [75,0; 103,0]	105 [91,0; 113,0]	120,0 [112,0; 123,0]	<0,0001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	49,0 [28,0; 76,0]	44,0 [24,0; 61,0]	58,50 [34,0; 142,0]	79,50 [52,0; 115,0]	179,0 [149,0; 210,0]	250,0 [210,0; 293,0]	<0,0001
ЛДГ, ЕД/л	2487,5 [1319,0; 3900,0]	2407,0 [1066,0; 4244,0]	661,50 [380,0; 1634,0]	740,0 [538,0; 1050,0]	334,0 [284,0; 414,0]	196,0 [171,0; 249,50]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	444,0 [325,0; 610,0]	367,5 [224,0; 451,0]	230,0 [105,0; 329,0]	100,0 [86,0; 124,0]	77,5 [61,0; 88,5]	59,0 [55,0; 67,0]	<0,0001
ПОН, n (%)	76(89,4)	35 (100)	12 (85,7)	22 (31,4)	5 (15,6%)	0	<0,0001

Примечание: p* полученное в результате использования U-критерия Манна-Уитни между ТМА, ассоциированной с беременностью и ТМА, индуцированной беременностью; ТМА – тромботическая микроангиопатия, аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, ПЭ – преэклампсия, ПОН – полиорганная недостаточность

При сравнении этих когорт были выявлены значимые различия в тяжести течения, выраженности анемии, тромбоцитопении и органного поражения.

Из обеих когорт все пациентки, у которых имелись клинико-лабораторные признаки ТМА, в зависимости от основного диагноза были распределены на четыре группы (Рисунок 2).

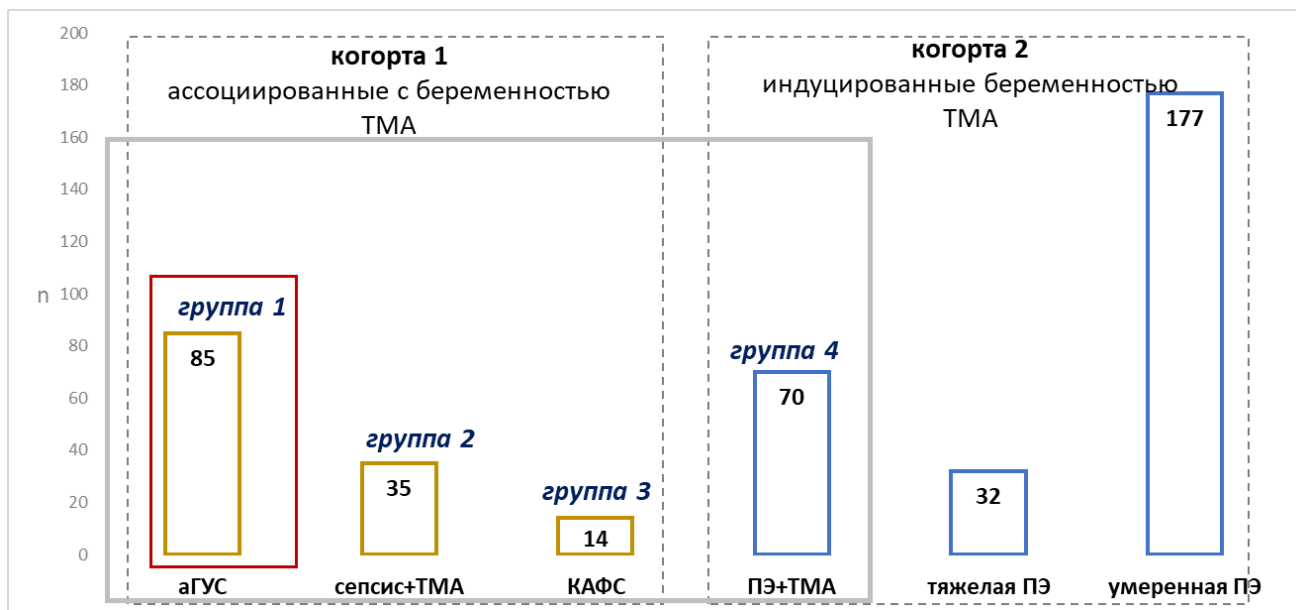


Рисунок 2 – Дизайн исследования

- Первую, основную, группу исследования («аГУС») составили 85 пациенток с аГУС в возрасте от 16 до 44 лет ($29,33 \pm 6,64$).
- Во вторую группу («сепсис+ТМА») было включено 35 пациенток (средний возраст $31,43 \pm 5,38$ лет) с акушерским сепсисом, особенностью течения которого являлось преобладание в клинической картине признаков ТМА, прогрессирующей даже при уменьшении выраженности островоспалительного синдрома.
- Третья группа («КАФС») состояла из 14 пациенток (средний возраст $27,93 \pm 5,84$ лет) с КАФС
- Контрольную четвертую группу («ПЭ+ТМА») составили 70 пациенток (средний возраст $31,91 \pm 6,09$ лет) с ПЭ и клинико-лабораторными признаками ТМА, которая, безусловно, усугубляла тяжесть течения преэклампсии, затрудняла диагностику с другими формами ТМА и давала основание включить этих пациенток в контрольные группы.
- Остальные 209 пациенток с умеренной ($n=177$) и тяжелой ($n=32$) ПЭ не вошли в основную статистическую обработку, однако были использованы для оценки частоты встречаемости различных форм ТМА в одном центре в течение одного года и для сравнения течения ПЭ.

Методы исследования

Методы исследования включали в себя рутинные лабораторные исследования, в том числе клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, общего и прямого билирубина, глюкозы, холестерина и триглицеридов, коагулограмму с определением фибриногена, а также иммунологический анализ крови (с определением С3, С4 компонентов комплемента, антинуклеарного фактора, антител к нативной и денатурированной ДНК, антифосфолипидных антител - антител к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1 классов IgM и IgG, волчаночного антикоагулянта).

У части пациентов было выполнено определение активности ADAMTS13 (n=68) и генетическое исследование системы комплемента (n=21). У 22 пациенток было выполнено морфологическое исследование ткани почки (в 7 случаях материал для исследования получали прижизненно путем чрескожной пункционной биопсии почки, в 15 – материал получен при аутопсии), подтвердившее диагноз ТМА.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проводили методами вариационной статистики с помощью программных пакетов STATISTICA 6,0 и Microsoft Excel. Нормальность распределения анализируемых показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Так как распределение большинства выборок значительно отличалось от нормального, статистическую значимость различий между показателями двух групп больных (получавших и не получавших комплемент-блокирующую терапию) определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении более двух выборок использовали непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа по Краскаллу-Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Полученные результаты описывали с помощью медиан и нижнего и верхнего квартилей. Для анализа данных, измеренных в качественной (категориальной) шкале, использовали критерий точной вероятности Фишера.

Корреляционные зависимости среди больных, не получавших патогенетической терапии, рассчитывали, используя непараметрический метод Спирмена (количество пораженных органов – активность ЛДГ) и бисериальную корреляцию (летальность – количество пораженных органов).

Во всех случаях статистически значимыми считали различия и зависимости в том случае, если вероятность ошибки первого рода не превышала 0,05.

Была проведена классификация больных, не получавших патогенетической терапии, с помощью кластерного анализа k-средних. Анализ был проведен с использованием трех разных наборов переменных: 1. количество беременностей – количество пораженных органов; 2. количество пораженных органов – уровень креатинина – активность ЛДГ; 3. количество пораженных органов – активность ЛДГ.

Выживаемость больных была проанализирована с помощью кривых Каплана-Мейера. Значимость различий между кривыми определяли с помощью критерии Гехана-Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность акушерской ТМА

Для оценки частоты встречаемости различных форм ТМА в акушерской практике в одном родильном доме многопрофильной КГБ им А.К. Ерамишанцева с 04.2021 по 04.2022 г было проанализировано 238 историй родов пациенток с ПЭ и другими формами ТМА.

В подавляющем большинстве случаев ТМА в акушерской практике была представлена ПЭ различной степени тяжести, как правило, умеренной. Атипичный ГУС был диагностирован только у одной пациентки и в одном случае был выявлен тяжелый сепсис с признаками ТМА, что подтверждает представление о редкости изучаемой патологии (Рисунок 3).

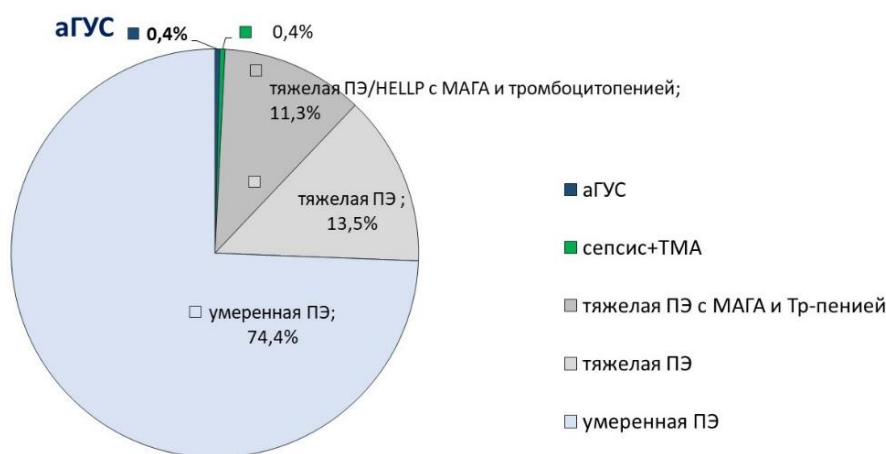


Рисунок 3 – Частота встречаемости различных форм акушерской ТМА среди пациенток с предполагаемым диагнозом «Преэклампсия» в одном центре с 2021 по 2022 гг.

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с аГУС и другими формами ТМА ТМА, ассоциированной с беременностью (n=204)

Все 204 пациентки с ТМА (группы «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА») были сопоставимы по возрасту (Таблица 5), составившему в среднем $30,48 \pm 6,30$ лет. Акушерский аГУС, как и другие формы ТМА, развивался во время любой по счету беременности, чаще у повторнородящих. Все предшествующие беременности у пациенток с аГУС протекали благополучно. Как правило, развитие аГУС, в отличие от ПЭ, наблюдалось в раннем послеродовом периоде. У всех пациенток с ПЭ в течение 3 суток после родоразрешения отмечалась спонтанная положительная динамика. Напротив, при аГУС и других ассоциированных с беременностью формах ТМА наблюдалось прогрессирование заболевания (Таблица 2).

Таблица 2 – Акушерский анамнез у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Показатель	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
Возраст, лет	29,32($\pm 6,63$)	31,42($\pm 5,38$)	27,92($\pm 5,83$)	31,91($\pm 6,09$)
1-я беременность, n (%)	32 (37,6)	11 (31,4)	5 (35,7)	34 (48,6)
Повторная беременность, n (%)	53 (62,4)	24 (68,6)	9 (64,3)	36 (51,4)
Медиана числа беременностей в анамнезе, Me [Q1; Q3]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Отягощенный акушерский анамнез (ПЭ, выкидыш, антенатальная гибель плода и др), n (%)	12 (14,1)	8 (22,8)	9 (64,3) <i>p = 0,015</i> <i>p₃ = 0,024</i>	11 (15,7)
Дебют ТМА				
Во время беременности	16 (18,8)	7 (20)	9 (64,3)	64 (91,4)
После родоразрешения	69 (81,2)	28 (80)	5 (35,7) <i>p = 0,038</i>	6 (8,6) <i>p < 0,0001</i> <i>p₁ < 0,0001</i>
Положительная динамика после родов	0	0	0	70(100)

Примечания: 1. Показаны медианы и нижний и верхний квартили; 2. *p* – по отношению к «аГУС»; *p₁* – по отношению к «сепсис+ТМА»; *p₂* – по отношению к «КАФС»; *p₃* – по отношению к «ПЭ+ТМА».

У всех без исключения пациенток с акушерской ТМА выявлялись те или иные комплемент-активирующие состояния, представленные различными осложнениями беременности (преэклампсия/HELLP-синдром, кровотечение, преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода и др.), оперативными вмешательствами и инфекцией.

Максимальное количество КАС, три и более, имели пациентки в группах «аГУС» и «сепсис+ТМА» в отличие от пациенток с ПЭ, у которых в основном выявлялись не более двух КАС (Рисунки 4,5)

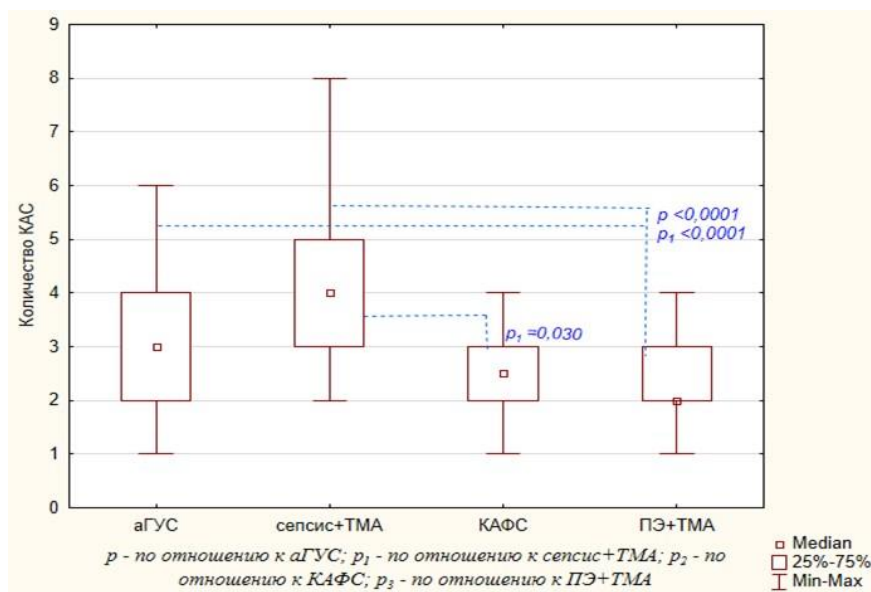


Рисунок 4 – Количество КАС у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

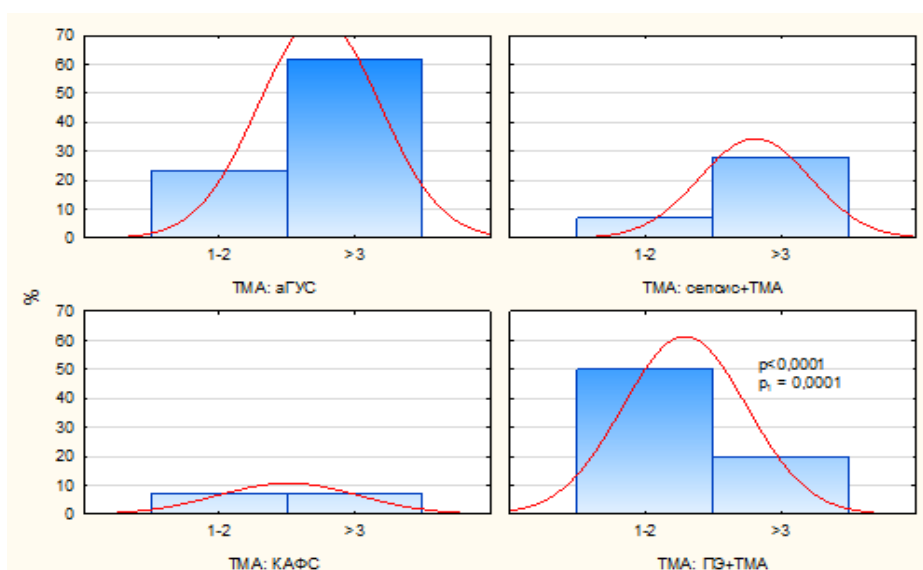


Рисунок 5 – Соотношение количества КАС (1-2 и >3) у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Наиболее частыми КАС во всех группах были ПЭ (63 из 85, 74,1%), Кесарево сечение (67 из 85, 78,8%) и кровотечение (61 из 85, 71,7%). Инфекция занимала четвертое место по частоте встречаемости у пациенток с аГУС, но очевидно лидировала в группе пациенток с сепсисом (Таблица 3)

Таблица 3 – Спектр комплемент-активирующих состояний у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Показатель	аГУС n=85	Сепсис +ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ +ТМА n=70
КАС				
Преэклампсия, n (%)	63 (74,1)	24 (68,5)	12 (85,7)	70 (100) <i>p=0,033</i>
Кесарево сечение, n (%)	67(78,8)	24 (68,5)	10(71,4)	65(92,8)
Кровотечение, n (%)	61 (71,7)	24 (68,5)	5 (35,7)	20 (28,6) <i>p=0,00002</i> <i>p₁=0,0005</i>
Преждевременная отслойка плаценты, n (%)	29 (34,1)	4 (11,4)	2 (14,3)	4 (5,7) <i>p<0,014</i>
Аntenатальная гибель плода, n (%)	21 (31,7)	5 (14,3)	4 (28,5)	5 (7,1)
Внутриматочные манипуляции, n (%)	10 (11,7)	6 (17,1)	2 (14,2)	4 (5,7)
Гистерэктомия, n (%)	19 (22,3)	14 (42,8)	2 (14,3)	0 <i>p₁=0,002</i>
Инфекционные осложнения, n (%)	36 (42,3)	30 (85,7) <i>p=0,001</i> <i>p₂=0,010</i> <i>p₃<0,0001</i>	4 (28,6) <i>p₁=0,010</i>	5 (7,1) <i>p=0,0009</i> <i>p₁<0,0001</i>

Примечания: 1. КАС- комплемент-активирующие состояния 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskel-Wolles), выделены значимые различия. *p* – по отношению к «аГУС»; *p₁* – по отношению к «сепсис+ТМА»; *p₂* – по отношению к «ПЭ+ТМА»; *p₃* – по отношению к «КАФС».

Среди инфекционных осложнений беременности как в группе аГУС, так в группе сепсиса, ведущее место занимала мочевиная инфекция, в структуре которой у пациенток с сепсисом значимо чаще выявлялась бессимптомная бактериурия. По-видимому, не леченная во время беременности бессимптомная бактериурия при присоединении более

серьезных осложнений процесса гестации могла послужить причиной генерализации инфекции (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота инфекционных осложнений, предшествующих развитию ТМА в группах «аГУС» и «сепсис+ТМА»

Инфекционные осложнения, n (%)	Группа аГУС, n=85	Группа сепсис+ТМА n=35	p
мочевая инфекция - бессимптомная бактериурия - пиелонефрит	12 (14,1) 5 из 12 (42%) 7 из 12 (58%)	13 (37,1) 12 из 13 (92%) 1 из 13 (8%)	0,005 <i>0,0008</i> 0,292
кишечная инфекция	11 (12,9)	3 (8,6)	0,506
грипп, COVID 19	5 (5,9)	4 (11,4)	0,301
внутриутробная инфекция, эндометрит	8 (9,4)	10 (28,6)	0,008

Практически все акушерские КАС развивались одновременно или последовательно друг за другом в течение крайне короткого промежутка времени (минуты – максимум часы). Как правило, наблюдалась следующая последовательность событий: преждевременная отслойка плаценты – антенатальная гибель плода и кровотечение – Кесарево сечение – кровотечение – гистерэктомия – атипичный ГУС.

Исключение по продолжительности воздействия на систему комплемента среди КАС составила только ПЭ, которая, в отличие от большинства других триггеров, активирующих комплемент мощно, но в течение короткого времени, в ряде случаев имела длительное течение.

У большинства пациенток с аГУС (34 из 47, 72%), которые наблюдались в женской консультации и у которых срок беременности был известен на момент дебюта ПЭ, диагноз последней был установлен за несколько недель до родоразрешения (средний срок беременности на момент развития ПЭ составил $31,80 \pm 5,06$ нед. (с 20 по 41 нед.)). При этом, как правило, была диагностирована умеренная ПЭ. В результате проведения комплексных мер, включающих антигипертензивную, магниезальную и сосудистую терапию, АД удавалось стабилизировать на целевых показателях, что давало основание пролонгировать беременность, чтобы получить более доношенного и жизнеспособного ребенка, поскольку в этих случаях первые признаки ПЭ чаще выявлялись до 34 недели гестации.

У половины пациенток с аГУС продолжительность ПЭ была свыше двух, а у трети – свыше 3х недель (Рисунок 6).

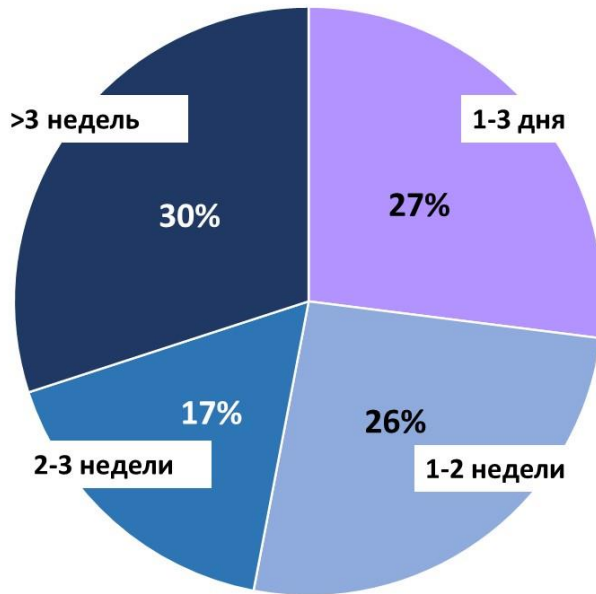


Рисунок 6 – Продолжительность преэклампсии у пациенток с аГУС

В группе контроля «ПЭ+ТМА» беременность пролонгировали вдвое реже: у 25 из 70 (35,7%) пациенток, и медиана срока пролонгирования была ниже - Ме 0,25 [0,1;3,0] нед., чем в группе «аГУС» (Рисунок 7).

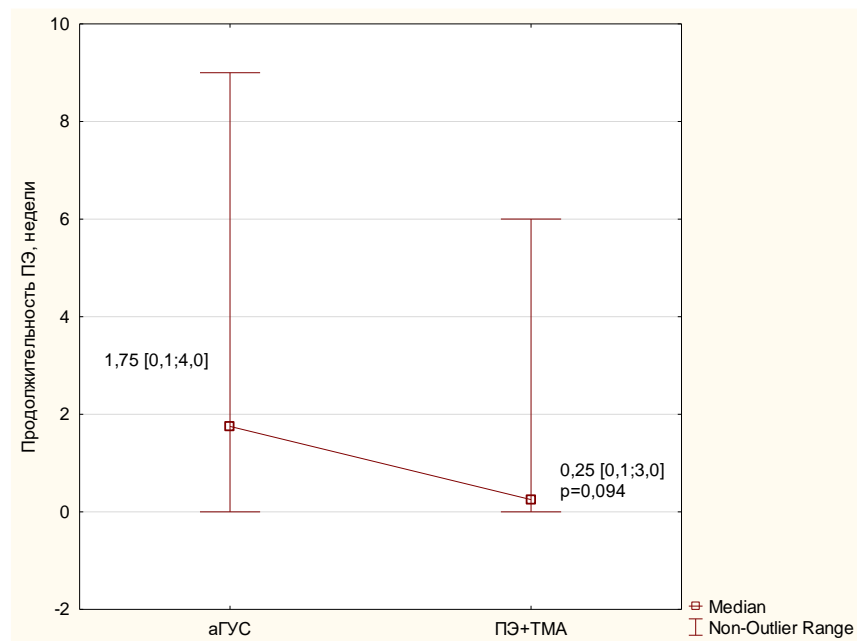


Рисунок 7 – Продолжительность преэклампсии у пациенток с аГУС и сочетанием ПЭ с ТМА

По-видимому, более тяжелое течение ПЭ с признаками МАГА, тромбоцитопенией и ОПП послужило причиной более раннего родоразрешения и, как это ни парадоксально, уменьшило риск развития аГУС благодаря своевременному прекращению беременности.

Расчет отношения шансов развития аГУС у пациенток с ПЭ показал, что пролонгирование беременности повышает риск аГУС в 2,5 раза (ОШ [ДИ95%] 2,51 [1,073;5,673], $p = 0,034$).

Вероятно, затянувшаяся ПЭ может вызвать не просто персистенцию активации комплемента, но и усиление её, приводя к нарастанию и генерализации повреждения эндотелия и способствуя тем самым трансформации преэклампсии в аГУС, особенно при наличии генетического дефекта в системе комплемента. Кроме того, длительное течение ПЭ, сопровождающееся непрерывной активацией комплемента, по-видимому, может привести к истощению факторов антикомплемментарной защиты в организме беременной, а также к увеличению рисков развития её осложнений: отслойки плаценты, антенатальной гибели плода, кровотечения, которые, в свою очередь, еще более усиливают активацию комплемента, повышая риски развития аГУС.

В то же время, анализ продолжительности ПЭ у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ без клиничко-лабораторных признаков ТМА продемонстрировал даже более высокую медиану срока пролонгирования беременности (медиана 2,0 [0,1;3,5] и 1,0 [0,1;3,0]) (Рисунок 8). Максимальные сроки пролонгирования беременности при умеренной ПЭ составили 15 недель, при тяжелой – 6 недель.

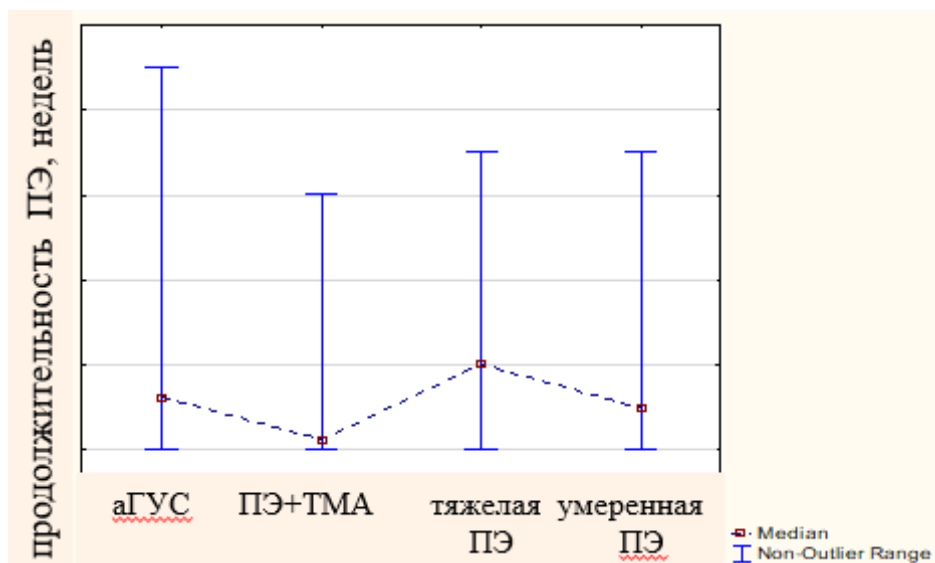


Рисунок 8 – Продолжительность преэклампсии у пациенток с аГУС (n=63), сочетанием ПЭ с ТМА (n=70), тяжелой (n=32) и умеренной ПЭ (n=177)

Главной отличительной особенностью всех пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ, которым пролонгировалась беременность, была проводимая им своевременная (с 12-13 недель после получения результатов первого скрининга, выявившего высокий риск развития ПЭ) профилактика ПЭ аспириносодержащими препаратами (63,2% и 56,2% соответственно). Эту профилактику получали и 28,5% пациенток группы «ПЭ+ТМА», в то время как в группе «аГУС» она не проводилась практически никому (4,8%) (Рисунок 9).

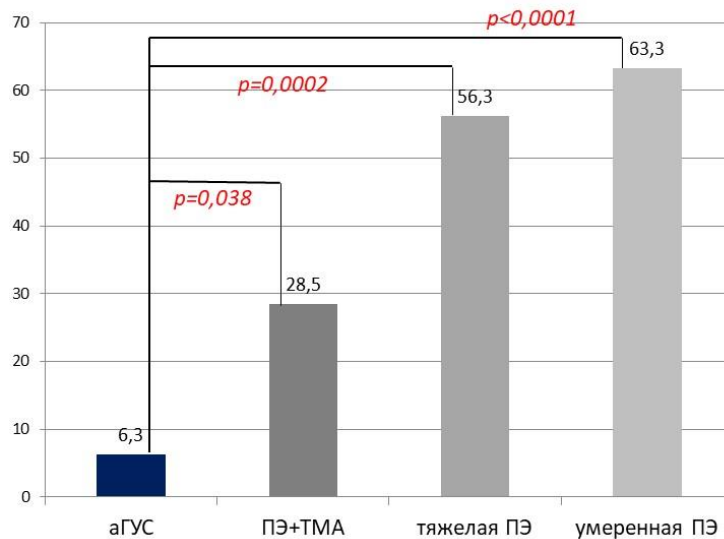


Рисунок 9 - Частота аспиринопрофилактики ПЭ у пациенток с аГУС (n=63) и различными формами ПЭ

Можно предположить, что своевременно начатая профилактика ПЭ аспириносодержащими препаратами приводит к меньшей выраженности проявлений ПЭ.

Расчет шансов продемонстрировал, что отсутствие аспиринопрофилактики у пациенток с высоким риском ПЭ повышало риск развития аГУС в 8,5 раз (ОШ [95%ДИ] 8,51 [2,307; 31,431], $p = 0,001$). В то же время своевременно начатая профилактика ПЭ аспириносодержащими препаратами уменьшает риск развития не только ПЭ, но и аГУС почти на 90% (ОШ [95%ДИ] 0,117 [0.032; 0.433], $p=0,001$).

Генетическое исследование системы комплемента

Генетическое исследование генов системы комплемента было выполнено 21 выжившей пациентке: 16 - с аГУС, 4 из группы «сепсис+ТМА» и 1 пациентке из группы «КАФС». Генетическое исследование выполнялось, как правило, с целью уточнения диагноза, особенно в случаях поздней диагностики ТМА и аГУС. У части пациенток с

аГУС оно было выполнено для решения вопроса о возможности отмены комплемент-блокирующей терапии.

Патогенные мутации в генах системы комплемента были выявлены у половины пациенток с аГУС, которым выполнялось генетическое исследование, и ни у одной из обследованных пациенток с сепсисом и КАФС (Рисунок 10).

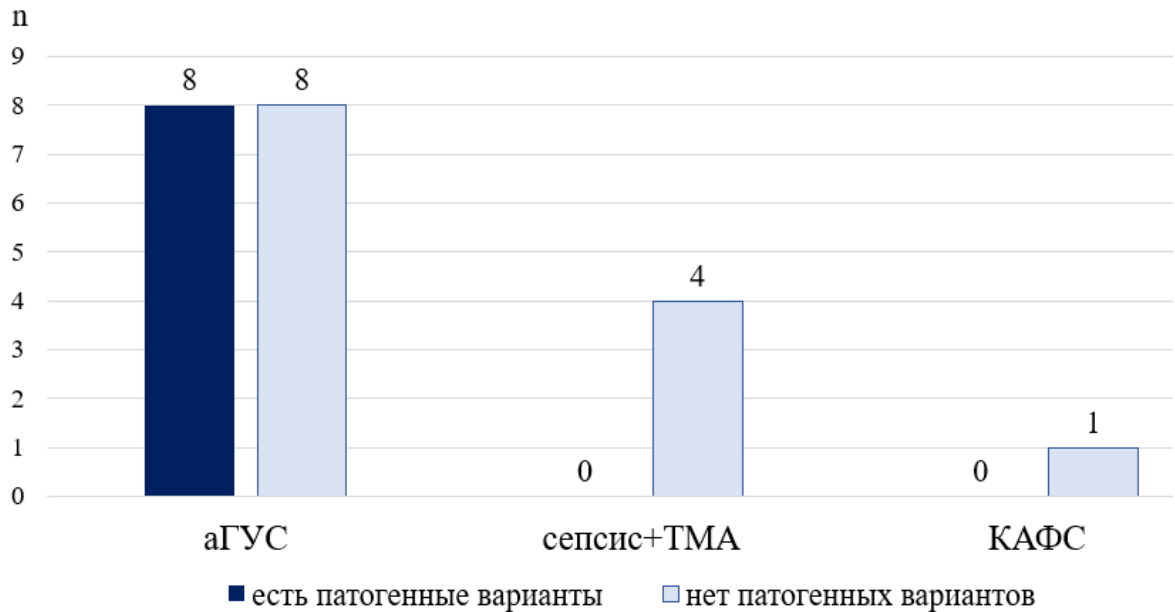


Рисунок 10 - Частота выявления патогенных вариантов генов системы комплемента у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

У 4 пациенток с аГУС были выявлены патогенные варианты гена фактора Н (с.1548Т>А, с.7С>G, с.766G>А, с.1067G>А), у 2 – варианты гена фактора I (с.1217G>А и с.719С>G), у 1 – вариант гена тромбомодулина (с.683С>Т) и у 1 – вариант гена С3 (С3g6718128G>А). В остальных случаях были выявлены различные варианты с неясным клиническим значением, в том числе гена фактора Н (с.2016А>G, с.2808G>Т, с.1067G>А, с.1419G>А, с.184G>А, с.1204С>Т), тромбомодулина (с.1418С>Т), ADAMTS 13 (с.2699С>Т, с.1342С>G, с.19С>Т, с.1852С>G), С3 (с.2203С>Т, С3 с.941С>Т, с.304С>G) в различных комбинациях.

Не было выявлено связи между наличием или отсутствием патогенных мутаций в генах комплемента и тяжестью течения заболевания, и его исходом (Таблица 4)

Таблица 4 – Клинико-лабораторная характеристика пациенток с наличием и отсутствием патогенных мутаций системы комплемента, взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с наличием/отсутствием мутаций системы комплемента

Признак \ Патогенные мутации	Да (n=8)	Нет (n=13)	p	Корреляция, r
аГУС/другие формы ТМА, n	8/0	8/5		
беременность				
- первая, n (%)	2 (25)	3 (23)	0,655	Rs=-0,05; p=0,825
- повторная, n(%)	6 (75)	10 (77)		
Среднее число пораженных органов	4,0[2,5;4,5]	3,0[3,0;4,0]	0,569	Rs= -0,13; p=0,558
НВ, г/л	54,5[44,0;70,5]	64,0[54,0; 72,0]	0,538	Rs= 0,14; p=0,528
Тромбоциты, тыс в мкл	45,0[29,0; 53,0]	50,0[31,0;63,0]	0,717	Rs= 0,09; p=0,700
Креатинин, мкмоль/л	692,0[496,0;]	547,0[329,0;600,0]	0,137	Rs= -0,34; p=0,131
ЛДГ, ЕД/л	2725,0[1810,0; 5950,0]	2625,0[2500,0; 3325,0]	0,690	Rs= -0,09; p=0,675
АСТ, ЕД/л	97,5[42,5; 345,5]	205,0[146,0; 715,0]	0,095	Rs= 0,38; p=0,088
АЛТ, ЕД/л	95,0[40,5; 172,0]	176,0[114,0; 658,0]	0,180	Rs= 0,31; p=0,17
Билирубин, ммоль/л	21,5[17,0; 26,5]	13,0[10,0; 141,0]	1,000	Rs=-0,01; p=0,972
Получали экулизумаб, n (%)	6 (75)	11 (84,6)		
Функция почек восстановилась, n	6 из 6	9 из 11	0,404	
ГД, n	0	2 из 11		
Не получали экулизумаб, n	2 (25)	2 (15,4)		
Функция почек восстановилась, n (%)	2	0	0,167	
ГД, n (%)	0	2		

Примечание: ГД- гемодиализ; показаны медианы и нижний и верхний квартили; p рассчитаны с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и критерия точной вероятности Фишера.

Пациентки с патогенными мутациями генов системы комплемента и пациентки с мутациями неясного клинического значения в целом статистически не различались между собой по структуре выявленных КАС. Тем не менее, у пациенток с патогенными мутациями чаще встречались «ранняя» преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, оперативные роды и значимо чаще отмечался

неблагоприятный исход для плода – антенатальная гибель плода произошла в 4 случаях из 8 (50%) vs 1 из 13 (7,7%) (Рисунок 11) и именно эти пациентки имели большую длительность преэклампсии (4,0 [2,0;12,0] vs 1,0 [0,5;3,0] недель).

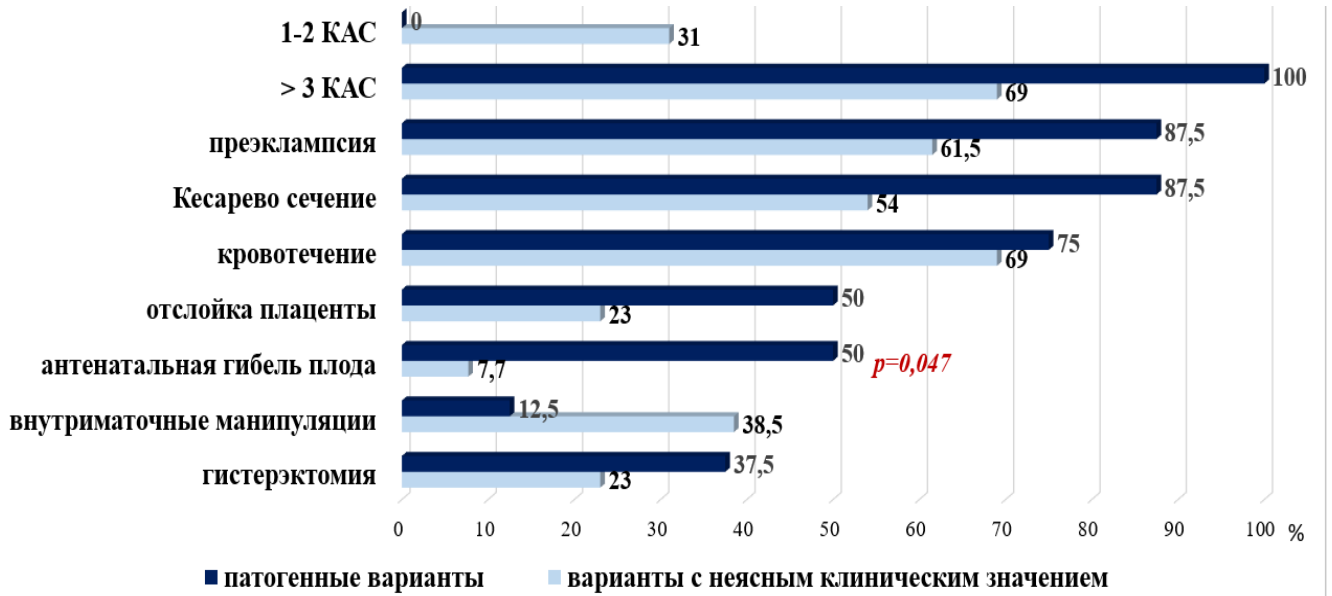


Рисунок 11 - Частота выявления комплемент-активирующих состояний (КАС) у пациенток с патогенными вариантами генов системы комплемента и без них

Таким образом, пролонгирование беременности у пациенток с ПЭ и патогенными мутациями генов комплемента сопряжено с более высоким риском развития как тяжелых акушерских осложнений, так и трансформации ПЭ в аГУС.

На основании проведенного нами анализа анамнеза пациенток с а-аГУС и результатов генетического исследования мы сформулировали концепцию о неоднородности акушерского аГУС. По нашему предположению острую комплемент-опосредованную ТМА в акушерской практике у пациенток с идентифицированными мутациями в генах системы комплемента следует называть первичным (классическим) аГУС. В тех же случаях, когда патогенные или вероятно патогенные мутации в генах комплемента отсутствуют, а обнаружены лишь варианты генов с неясным клиническим значением, их сочетание с множественными КАС, следующими друг за другом в коротком интервале времени, вызывая комплементарный шторм, дает основание характеризовать эту ситуацию как вторичный аГУС.

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Все 204 пациентки в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА» имели полный симптомокомплекс ТМА (МАГА, тромбоцитопению, органное поражение). Во всех случаях были выявлены корреляции, подтверждающие взаимосвязь выраженности микротромбообразования с развитием гемолиза и тяжестью ишемии. (Рисунок 12)

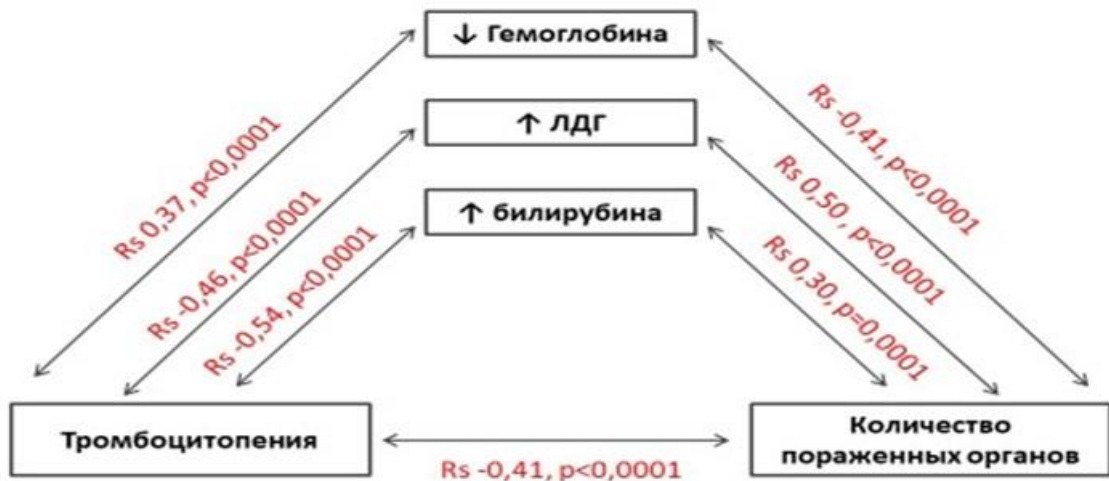


Рисунок 12 - Взаимосвязь показателей микроангиопатической гемолитической анемии (гемоглобина, ЛДГ, билирубина), тромбоцитопении и количества пораженных органов у пациенток с различными формами ТМА (n=204)

Дифференциальная диагностика аГУС с другими формами ТМА представляет собой значительные трудности из-за сходства клинико-лабораторных проявлений. В то же время, проведенное нами исследование, выявило некоторые особенности течения различных форма ТМА.

Группы «аГУС», «сепсис+ТМА» и «КАФС» были сопоставимы между собой по выраженности клинико-лабораторных признаков ТМА: анемии, тромбоцитопении и числу пораженных органов, но значимо различались по всем этим показателям с группой контроля «ПЭ+ТМА». Несмотря на то, что все пациентки в группе «ПЭ+ТМА» имели анемию с признаками гемолиза, тромбоцитопению и повышение креатинина сыворотки, эти показатели у них были значительно менее выражены, чем в группах ТМА, ассоциированных с беременностью. Так, у подавляющего большинства пациенток

группы «ПЭ+ТМА» уровень ЛДГ не превышал 1000 ЕД/л, а креатинина –120-150 мкмоль/л. (Рисунок 13)

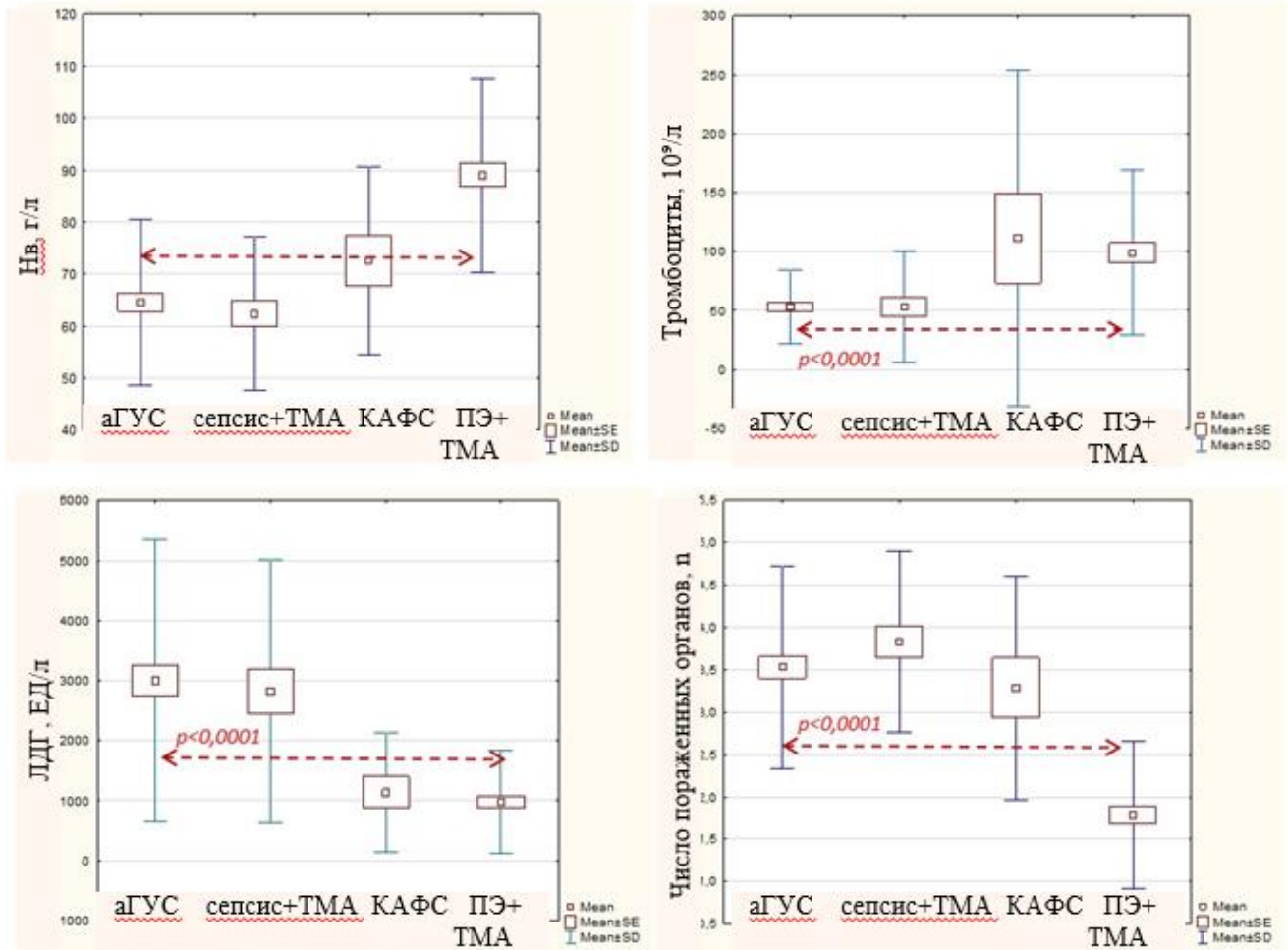


Рисунок 13 - Клинико-лабораторные показатели ТМА у пациенток с аГУС (n=85) и другими формами акушерской ТМА (n=119)

Признаки поражения печени (повышение печеночных трансаминаз, билирубина) и/или ЖКТ (ишемическое повреждение поджелудочной железы, острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение) и/или легких (острый респираторный дистресс-синдром, двусторонняя инфильтрация легких, двусторонний гидроторакс и др.) и/или ЦНС (тяжелая энцефалопатия, кома, судорожный синдром и др.), и/или сердца (острая сердечная недостаточность с дилатацией полостей, острый инфаркт миокарда) и/или органа зрения были выявлены у большинства (81 из 85, 95,3%) пациенток с аГУС и у всех пациенток из групп «сепсис+ТМА» и «КАФС», причём частота их выявления была значимо выше, чем у пациенток с сочетанием ПЭ и ТМА (p<0,0001) (Рисунок 14).

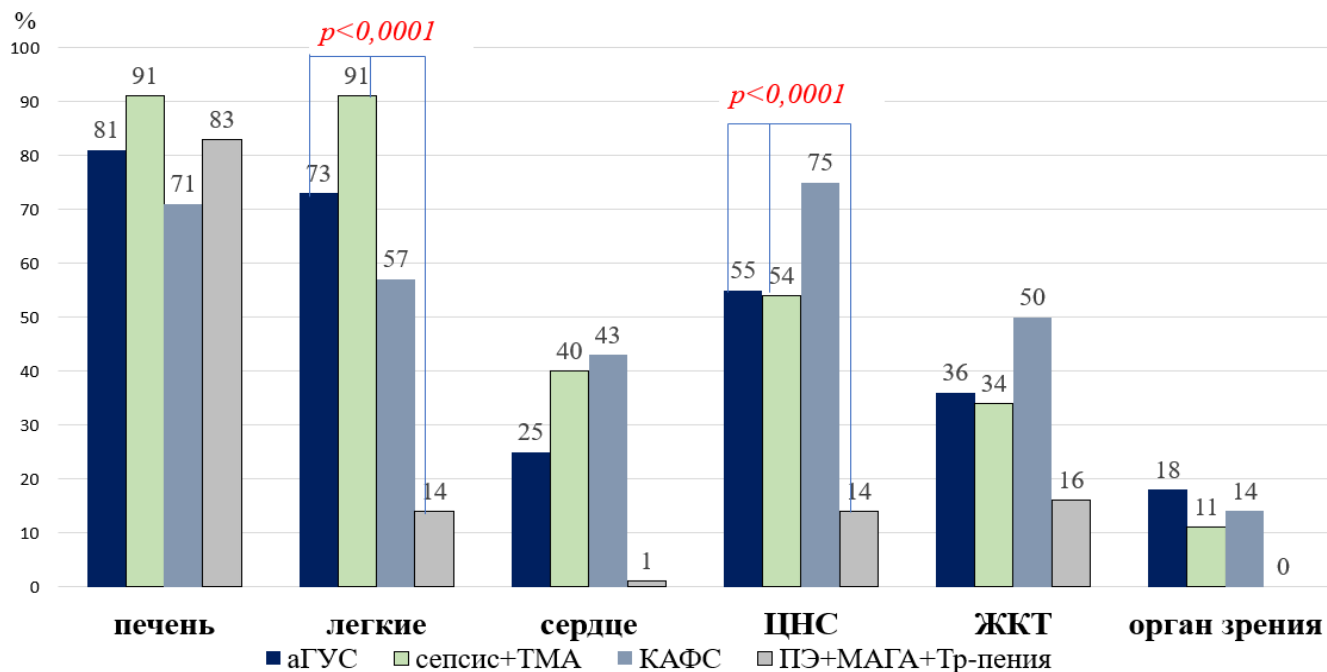


Рисунок 14 - Частота экстраренальных поражений у пациенток с аГУС (n=85) и другими формами акушерской ТМА (n=119)

У пациенток с аГУС, сепсисом и КАФС полиорганная недостаточность протекала тяжелее, чем у пациенток с ПЭ, включая в себя большее число пораженных органов (Ме числа пораженных органов в группе «аГУС» составила 4,0[3,0;4,0] vs 2,0[1,0;2,0] в группе «ПЭ+ТМА», $p < 0,0001$) (Рисунок 15).

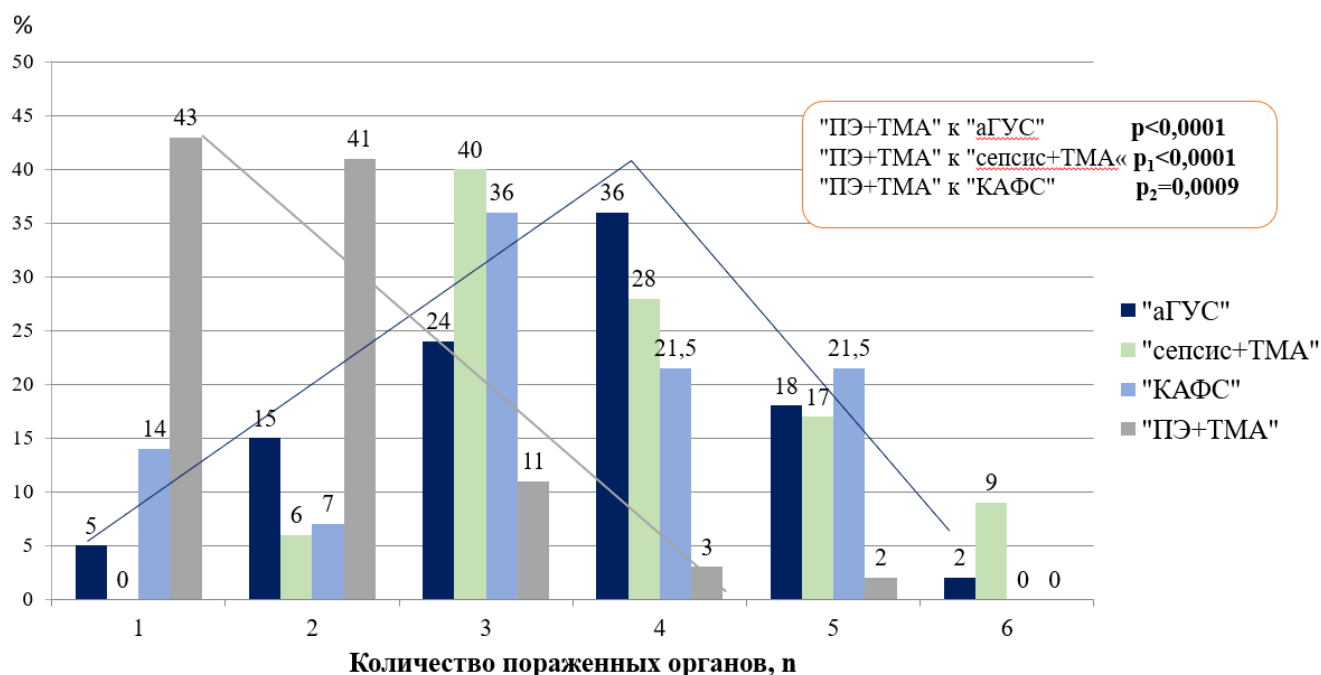


Рисунок 15 - Число пораженных органов у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Можно предполагать, что у пациенток с ПЭ сочетание нарастающей активности ЛДГ более 1000-1500 ЕД/л и/или креатинина более 150 мкмоль/л с признаками поражения других органов уже в первые сутки после родоразрешения свидетельствует о возможной трансформацию ПЭ в аГУС.

В дифференциальной диагностике сепсиса с аГУС и другими формами ТМА значимые различия продемонстрировали показатели артериального давления, числа лейкоцитов и уровня фибриногена крови (Рисунок 16,17)

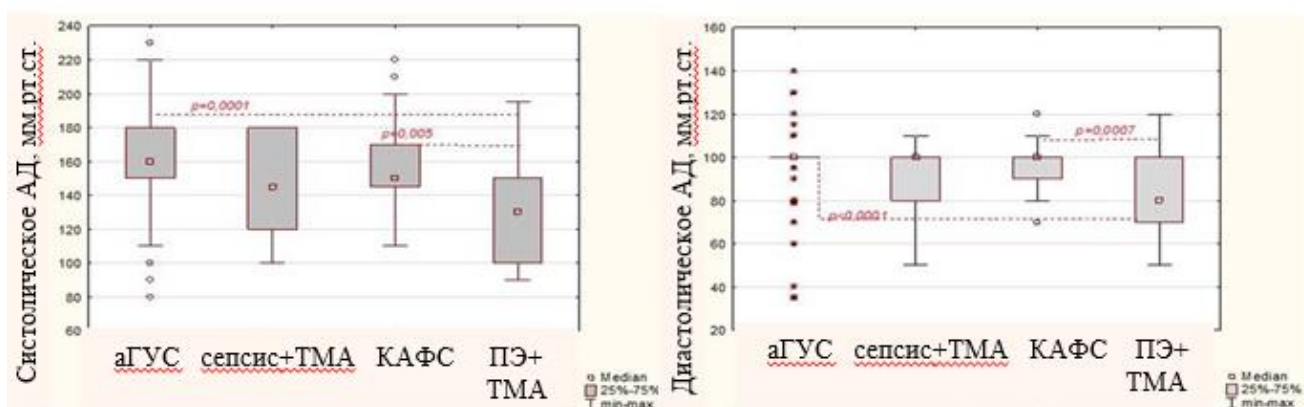


Рисунок 16 - Показатели систолического и диастолического артериального давления у пациенток с сепсисом, аГУС и другими формами ТМА

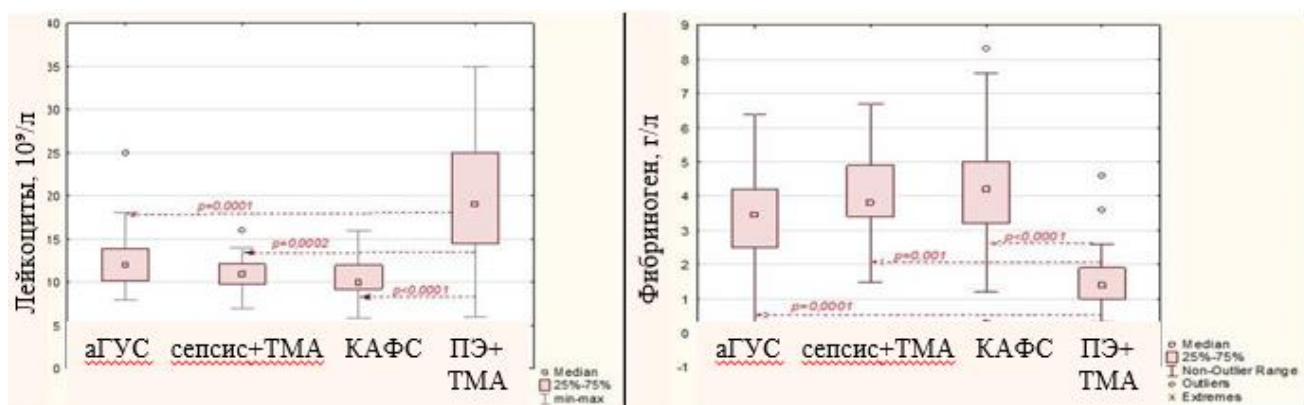


Рисунок 17 - Медиана числа лейкоцитов и уровня фибриногена у пациенток с сепсисом, аГУС и другими формами ТМА

Таким образом, обнаружение у беременной/родильницы лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом и коагулологических нарушений требует безотлагательного исключения сепсиса и рассмотрения вопроса о назначении антибактериальной терапии.

Дополнительный вклад в развитие ТМА при сепсисе, помимо активации комплемента, может вносить снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13,

усугубляющее микроциркуляторное тромбообразование. У пациенток группы «сепсис+ТМА» показатели активности ADAMTS13 были наиболее низкими (47,0 [32,0; 72,50]), хотя и без статистически значимых различий с другими группами.

Взаимосвязь между количеством комплемент-активирующих состояний, лабораторными изменениями и клиническими проявлениями у пациенток с аГУС

Анализ роли КАС в развитии акушерских форм ТМА показал, что у пациенток с изолированным аГУС количество комплемент-активирующих состояний не влияло на тяжесть течения заболевания, выраженность гематологических и органных нарушений (Рисунок 18).

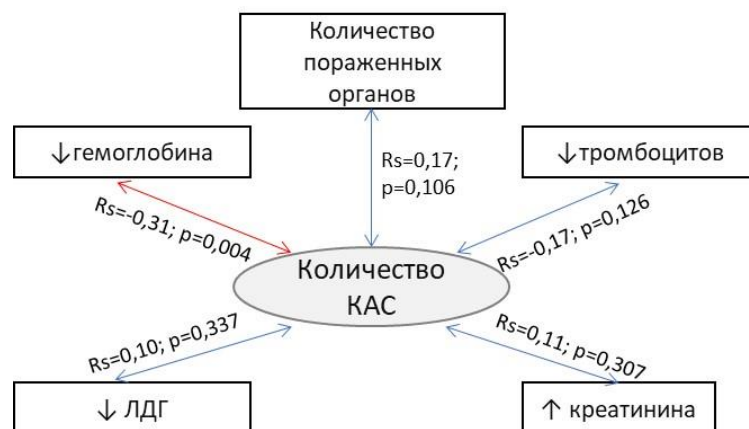


Рисунок 18 - Взаимосвязь числа КАС с показателями МАГА, тромбоцитопении и количества пораженных органов у пациенток с аГУС (n=85)

Это подтверждает тот факт, что спровоцированная КАС гиперактивация комплемента является основным патогенетическим механизмом развития аГУС, представляющего собой прототипическое заболевание, опосредованное патологией комплемента. При аГУС дополнительные КАС необходимы для инициации ТМА, но для формирования клинического фенотипа болезни их количество и характер, скорее всего, значения не имеют.

В то же время у пациенток с другими формами ТМА были выявлены корреляции между числом КАС и выраженностью гемолиза, тромбоцитопении и органный недостаточности (Рисунок 19).



Рисунок 19 - Взаимосвязь числа КАС с показателями МАГА, тромбоцитопении и количества пораженных органов у пациенток с сепсисом, КАФС, ПЭ/HELLP (n=119)

Полученные результаты дают основание предполагать, что хотя при сепсисе, КАФС, преэклампсии активация комплемента не является ведущим патогенетическим механизмом, дополнительные КАС могут внести свой вклад в усиление этого процесса, приводя к более тяжелому повреждению эндотелия и, как следствие, усугублению тяжести заболевания.

Поражение почек у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Поражение почек отмечалось у всех пациенток с ТМА. В группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА» в большинстве случаев наблюдалось ОПП, у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ, поражение почек преимущественно было представлено протеинурией различной степени выраженности.

Наиболее тяжелое поражение почек наблюдалось у пациенток с аГУС. Во всех случаях развивалось ОПП с потребностью в ранней заместительной почечной терапии (в сроки от 1 до 5 суток от дебюта болезни) и неблагоприятным почечным прогнозом - терминальная почечная недостаточность в исходе острого эпизода ТМА, требующая продолжения диализной терапии, сформировалась у 12 из 72 (16,7%) пациенток, оставшихся живыми. У стольких же пациенток развилась ХБП 3-4 ст. (Рисунок 20).

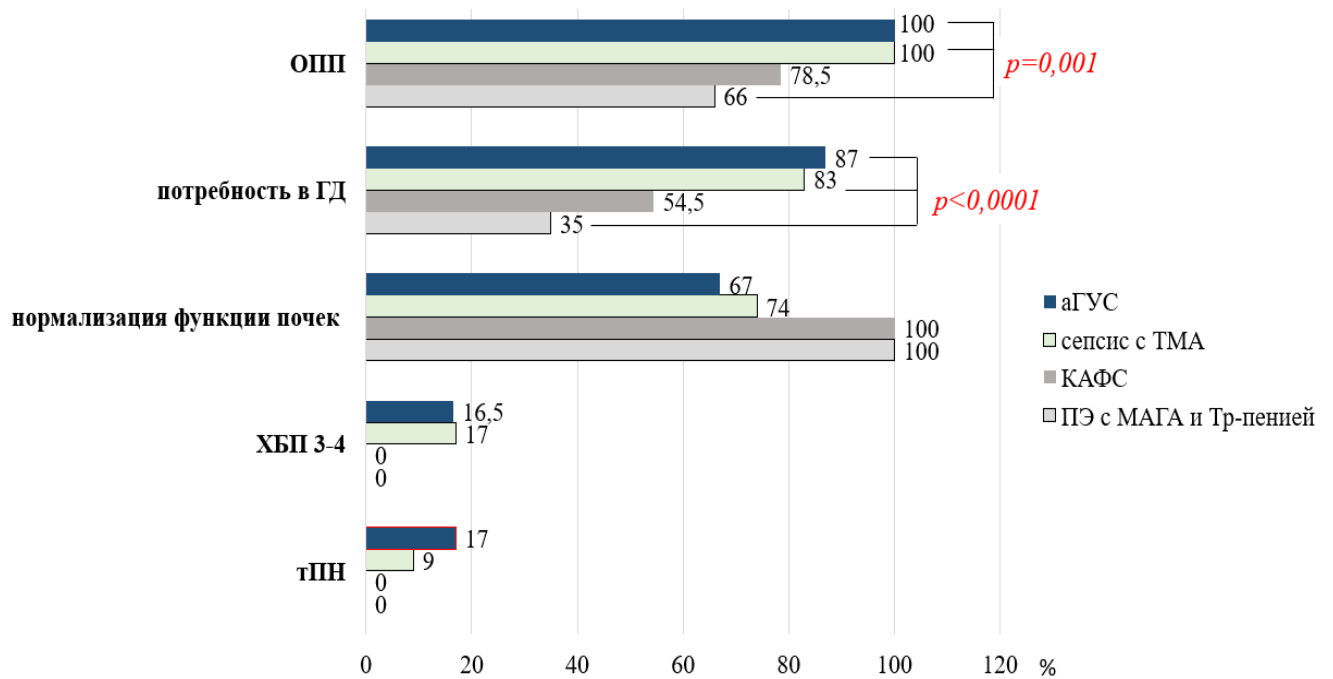


Рисунок 20 – Характеристика и исходы поражения почек при аГУС и других формах ТМА

В то же время в группах «КАФС» (среди оставшихся в живых), «ПЭ+ТМА», а также у всех пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ, у которых наряду с протеинурией отмечалось и повышение креатинина, в 100% случаев было отмечено полное восстановление функции почек.

Морфологическая картина ткани почки (полученной как при нефробиопсии, так и при аутопсии) у пациенток как из группы «аГУС», так и из групп «сепсис+ТМА» и «КАФС» была представлена ТМА (в ряде случаев в сочетании с острым кортикальным некрозом).

Сходство клинико-гистологической картины поражения почек при различных формах акушерской ТМА обусловлена лежащей в основе всех этих состояний дисфункцией эндотелия, однако менее тяжелое поражение почек и более благоприятный почечный прогноз у пациенток с ПЭ (в том числе с гематологическими нарушениями), по-видимому, обусловлен потенциально обратимым эндотелиозом, наблюдаемым, как правило, при ПЭ. При аГУС (как при других ТМА) имеет место более тяжелое повреждение, связанное не только с отеком эндотелия, но и гибелью эндотелиоцитов, оголением базальной мембраны и вторичным тромбозом.

Факторы общего и почечного прогноза у пациенток с аГУС

Анализ исходов показал, что максимальный процент летальных исходов был в группах «сепсис+ТМА» и «КАФС». Среди пациенток с аГУС умерло 15% женщин. В группе «ПЭ+ТМА» остались живы все пациентки (Рисунок 21).

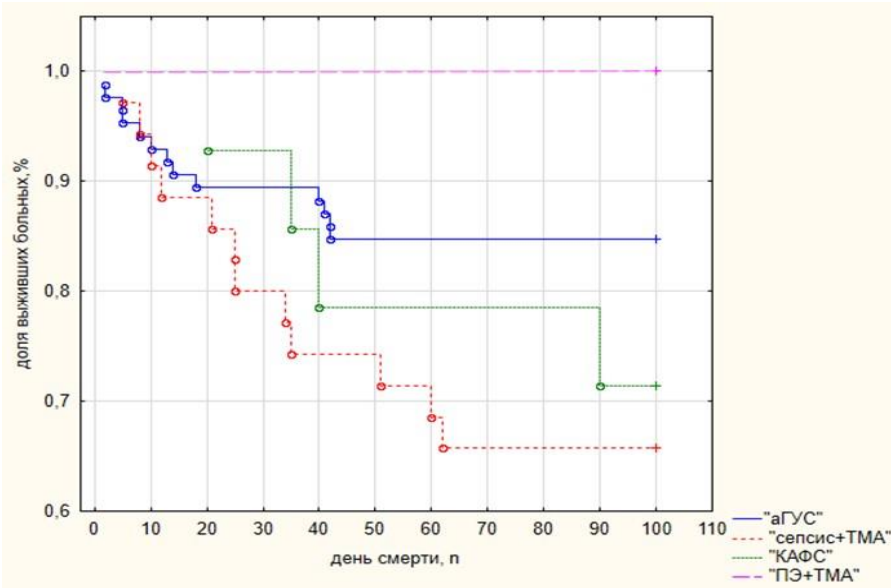


Рисунок 21 – Общая выживаемость пациенток с аГУС (n=85) и другими формами ТМА («сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА»)

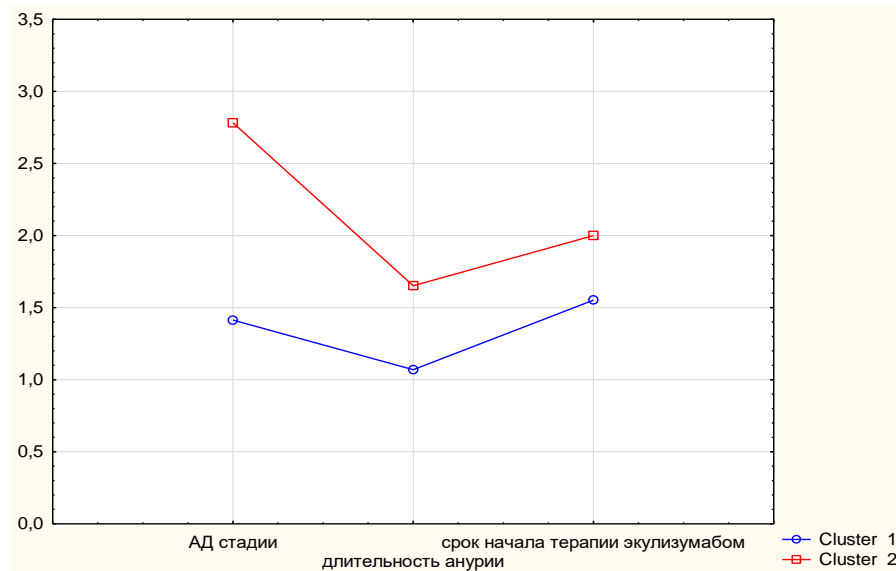


Рисунок 22 – Кластерный анализ. Распределение по стадиям АГ, длительности анурии и срокам начала терапии экулизумабом у пациенток с акушерским аГУС (n=52)

Среди пациенток с аГУС основными факторами неблагоприятного почечного прогноза по результатам кластерного анализа были тяжелая АГ ($p < 0,0001$), анурия,

сохраняющаяся более 7 дней ($p=0,0004$), и поздний старт патогенетической терапии экулизумабом ($p=0,009$) (Рисунок 22).

Факторами неблагоприятного прогноза по результатам кластерного анализа среди не леченных экулизумабом пациенток с аГУС и среди пациенток с другими формами ТМА были высокие показатели ЛДГ, выраженная тромбоцитопения и тяжелая полиорганная недостаточность (Таблица 5).

Таблица 5 – Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ, числу тромбоцитов и пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток с аГУС ($n=29$)

Кластер	1	2	3
Показатель	($n=4$)	($n=12$)	($n=13$)
ЛДГ, ЕД/л*	6778,0[5553,0; 8232,0]	2751,0[2320,0; 3171,0]	820,0[670,0; 1000,0] $p_1=0,0001$ $p_2=0,0007$
Количество умерших, n (%)	4 из 4 (100)	5 из 12	1 из 13 $p_1=0,002$
Кластер	1	2	p
Показатель	($n=13$)	($n=16$)	
Тромбоциты, $\times 10^9/л^*$	96,0[80,0; 100,0]	37,5[13,0; 52,0]	$<0,0001$ (MW)
Количество умерших, n (%)	2 из 13 (15,3)	8 из 16 (50)	$0,057$ (Fisher exact p, one-tailed)
Кластер	1	2	p
Показатель	($n=18$)	($n=11$)	
Число пораженных органов, Me[Q1; Q3]	4,0[4,0; 5,0]	2,0[2,0; 3,0]	$<0,0001$ (MW)
Количество умерших, n (%)	10 из 18 (55,6)	0 из 11 (0)	$0,003$ (Fisher exact p, one-tailed)

*Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования непараметрического критерия Манна-Уитни и критерия точной вероятности Фишера.*

Дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором у пациенток с акушерским аГУС оказалось также присоединение и генерализация инфекции. Так, сочетание инфекции с ТМА увеличивало риск смерти в 2,5 раза (ОШ [95%ДИ] 2.516 [1.05; 6.02], $p=0,038$).

Комплемент-блокирующая терапия у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Патогенетическая комплемент-блокирующая терапия препаратом экулизумаб в индукционном режиме (900 мг внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 недель, на 5-й

неделе – 1200 мг 1 раз в неделю) с последующим переходом на поддерживающий режим (1200 мг каждые 2 недели) была назначена 56 из 85 (65,8%) пациенткам с аГУС и 17 пациенткам с другими формами ТМА (14 пациенткам в группе «сепсис+ТМА», 2 – в группе «КАФС» и 1 – в группе «ПЭ+ТМА»). У пациенток с преэклампсией, КАФС и сепсисом экулизумаб назначался в тех случаях, когда исходно был ошибочно установлен диагноз аГУС, или когда у пациенток с сепсисом, несмотря на купирование инфекции, сохранялись признаки ТМА, что позволяло обсуждать у них развитие вторичного ГУС.

Патогенетическая терапия экулизумабом являлась основным фактором, влияющим, как на почечный, так и на общий прогноз пациенток с аГУС.

Своевременное назначение комплемент-блокирующей терапии экулизумабом значительно улучшало общую выживаемость (выжило 94,6% пациенток, получавших экулизумаб, vs 65,5%, не получавших терапию, $p=0,0008$), более чем в 9 раз улучшая общий прогноз пациенток с аГУС (ОШ [95%ДИ] 9,298 [2,31; 37,43], $p=0,0002$ (Рисунок 23).

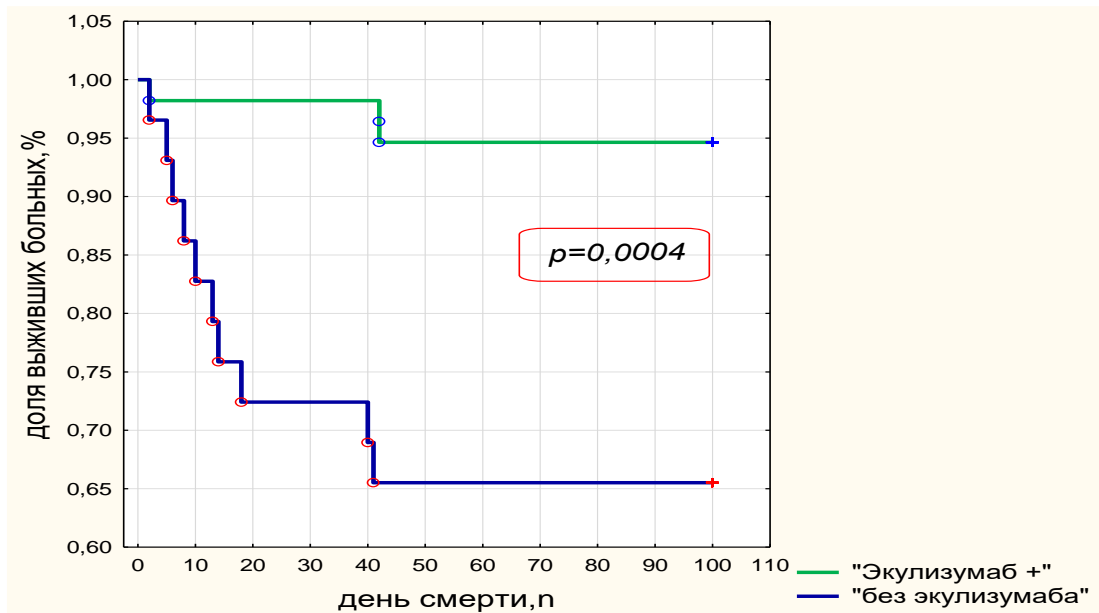


Рисунок 23 – Общий исход пациенток с аГУС в зависимости от терапии экулизумабом (n=56)

Оказалось, что наилучшие результаты были получены при раннем, не позднее 1-2 недель, старте патогенетической терапии. В случае начале терапии экулизумабом в течение первой недели от дебюта заболевания выживаемость составила 100% (Рисунок 24).

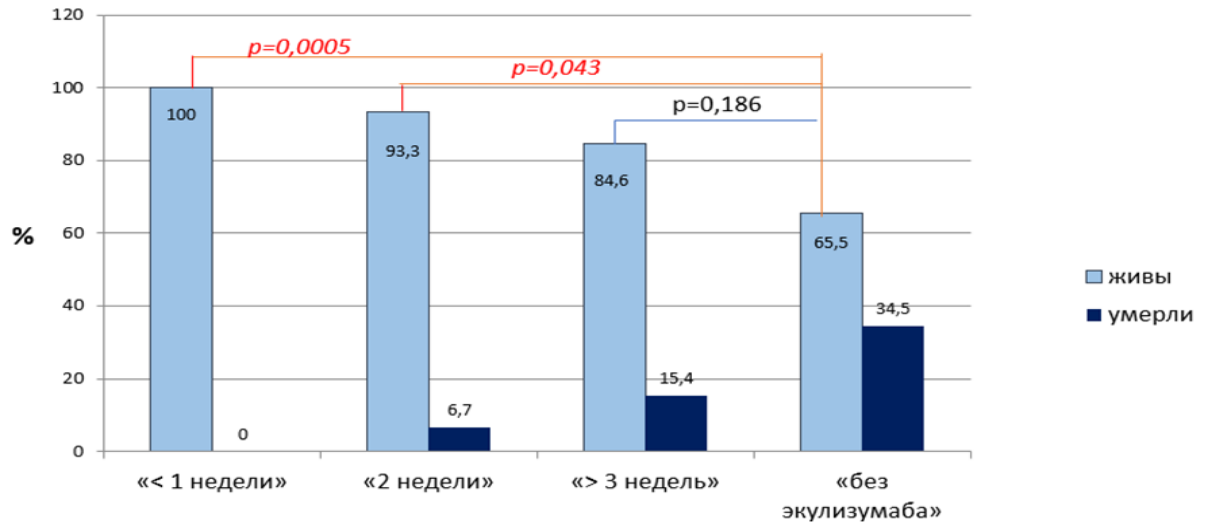


Рисунок 24 – Общий исход у пациенток, получавших в разные сроки от дебюта заболевания (n=56) и не получавших экулизумаб (n=29)

Ранний старт терапии экулизумабом значимо улучшал и почечный прогноз, увеличивая шанс на полное восстановление функции почек более чем в 10 раз (ОШ [95%ДИ] 10,83 [2,04- 57,52], $p = 0,005$) (Рисунок 25).

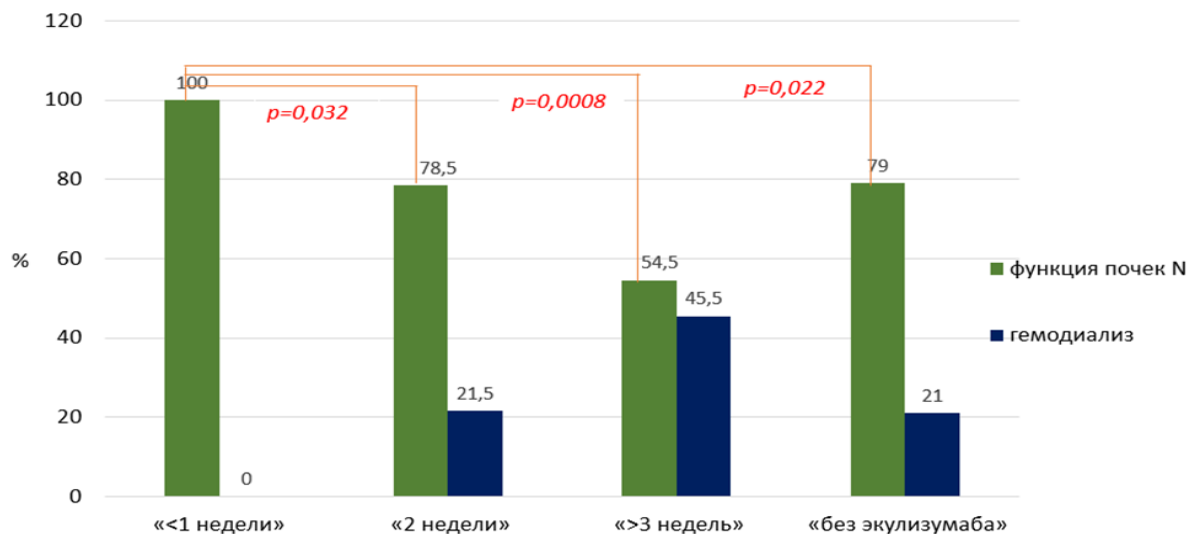


Рисунок 25 – Почечный исход у выживших пациенток, получавших (в разные сроки от дебюта заболевания) (n=53) и не получавших (n=19) экулизумаб.

Следует отметить, что наличие или отсутствие патогенных мутаций в генах системы комплемента не влияло на почечный ответ ни у пациенток, получивших экулизумаб ($p=0,404$), ни у пациенток без патогенетической терапии ($p=0,167$). Это подтверждает важную роль в развитии акушерского аГУС именно мощного воздействия КАС, инициирующих неудержимую активацию альтернативного пути комплемента.

Однако действие КАС в акушерской практике по большей части слишком кратковременно для её поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента.

Необходимо подчеркнуть, что развитие системной инфекции может ограничить применение экулизумаба. Несмотря на то, что при сепсисе не вызывает сомнения возможность избыточной активации комплемента с развитием комплемент-опосредованной ТМА, однозначного мнения о возможности использования комплемент-блокирующей терапии при сепсисе на сегодняшний день нет из-за риска его реактивации. Анализ результатов нашего исследования по использованию экулизумаба в группе «сепсис+ТМА» продемонстрировал максимальный процент летальности у пациенток с ранним («<1 недели») стартом комплемент-блокирующей терапии (Рисунок 26). Причиной смерти во всех случаях стала генерализация инфекции. В то же время у пациенток, которым экулизумаб назначался уже после уменьшения/исчезновения признаков системного воспалительного ответа, примерно через 10-14 дней («2 недели»), все пациентки выжили. С другой стороны, отсроченное назначение экулизумаба при длительно персистирующей ТМА и ПОН оказалось малоэффективно.

Таким образом, принимая решение о назначении комплемент-блокирующей терапии пациенткам с аГУС, необходимо убедиться в отсутствии инфекции. В случаях сепсиса с массивным потреблением комплемента вследствие его активации и развитием вторичной комплемент-опосредованной ТМА, терапия экулизумабом, безусловно, может быть, рассмотрена, но только после купирования инфекции.

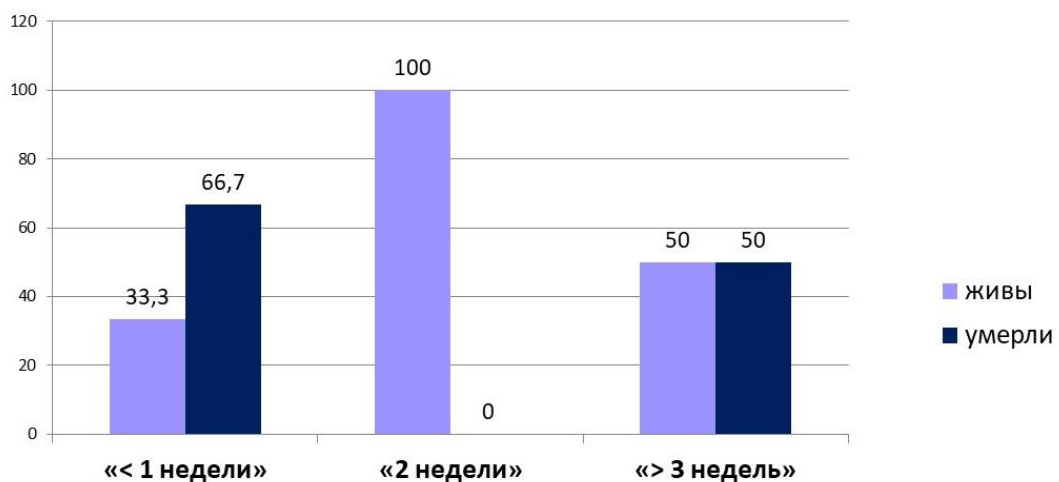


Рисунок 26 – Исход пациенток с сепсисом с ТМА в зависимости от срока начала терапии Экулизумабом

Продолжительность терапии экулизумабом у выживших пациенток с аГУС

Среди всех 65 пациенток, получивших препарат (независимо от диагноза), только у трети (21 из 65, 32,3%) терапия продолжается по настоящее время. У 44 пациенток экулизумаб был отменен.

Из 53 выживших пациенток с аГУС, получавших экулизумаб, препарат был отменен у 34 женщин. Ни в одном случае отмена экулизумаба не сопровождалась рецидивом ТМА. Средний срок наблюдения за пациентками с аГУС после отмены препарата составил $14,05 \pm 11,6$ месяцев (Таблица 6).

Одиннадцати пациенткам из группы «аГУС» и 4 пациенткам из группы «сепсис+ТМА» перед окончательным решением об отмене терапии было выполнено генетическое исследование системы комплемента. У 5 пациенток с аГУС были выявлены патогенные мутации, ассоциированные с развитием аГУС. В одном случае генетическое исследование, выявившее патогенную мутацию комплемента, было выполнено уже после отмены препарата (на фоне стойкой ремиссии), а еще в 1 случае у пациентки с мутацией тромбомодулина экулизумаб был отменен через 2 года стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Таблица 31 – Продолжительность терапии экулизумабом у выживших пациенток с аГУС и другими формами ТМА

	Все выжившие, получавшие экулизумаб, n	экулизумаб отменен, n (%)	Продолжительность терапии экулизумабом			
			Только индукционный курс		Длительность курса	
			n	среднее число инфузий	n	среднее число, месяцы
«аГУС»	53	34 (64,2)	12		22	$14,05 \pm 11,6$
«сепсис+ТМА»	9	7 (77,8)	1		6	$17,0 \pm 13,1$
«КАФС»	2	2 (100)	2	3,0	-	-
«ПЭ+ТМА»	1	1 (100)	1	1,0	-	-

Заключение

В результате проведенного исследования установлены предикторы развития аГУС, ассоциированного с беременностью и ее осложнениями, выявлены клинико-лабораторные особенности его течения, включая поражение почек, а так же определены факторы прогрессирования заболевания и основные подходы к лечению.

Атипичный ГУС, как общепопуляционный, так и ассоциированный с беременностью, является ультраредкой, орфанной патологией. По результатам нашего исследования в структуре различных форм ТМА, встречающихся в акушерской практике, его доля составила менее 0,5%. Проведенное исследование продемонстрировало неоднородность акушерского аГУС, включающего в себя как генетически опосредованный, «классический» аГУС, так и «вторичный» ГУС, не связанный с конституциональной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу с «классическим» аГУС.

Изучены факторы, способствующие развитию акушерского аГУС – по результатам исследования, основным триггером заболевания является не сама беременность, как считалось изначально, а именно осложнения беременности, родов и послеродового периода, представляющие собой комплемент-активирующие состояния. Значимая роль в развитии аГУС отведена «затянувшейся» преэклампсии, которая, дополнительно и продолжительно активируя систему комплемента, увеличивая риск развития аГУС в 2,5 раза ($p=0,03$)

Для аГУС, ассоциированного с беременностью, продемонстрировано крайне тяжелое течение с выраженным микроангиопатическим гемолизом, тромбоцитопенией, острым повреждением почек, требующим начала заместительной почечной терапии у подавляющего большинства пациенток, развитием полиорганной недостаточности более чем в 90% случаев.

При этом наличие/отсутствие патогенных мутаций в генах комплемента не влияло на тяжесть течения и прогноз заболевания. В то же время у пациенток с патогенными мутациями в системе комплемента наблюдалось более тяжелое течение преэклампсии с ранним началом и развитием осложнений – преждевременной отслойки плаценты и антенатальной гибели плода.

В отсутствие патогенетической терапии среди выживших 19 из 29 пациенток у 4 развилась (21%) терминальная почечная недостаточность уже в исходе первого эпизода острой ТМА.

Продемонстрирована эффективность комплемент-блокирующей терапии экулизумабом, значимо улучшившей прогноз пациенток с акушерским аГУС, ($p=0,0004$). При этом раннее, не позднее 2-х недель, начало терапии экулизумабом, увеличивает шанс на полное восстановление функции почек в 10,83 раза ($p = 0,005$).

Кроме того, результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности и целесообразности отмены комплемент-блокирующей терапии у пациенток с акушерским аГУС в случае достижения устойчивой ремиссии при тщательном мониторинге клинико-лабораторных показателей.

В то же время выявлено ограничение для раннего старта комплемент-блокирующей терапии. Наличие острого инфекционного процесса даже у пациенток с ведущими в клинической картине симптомами ТМА должно рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению экулизумаба из-за высокого риска генерализации инфекции и микроциркуляторных нарушений, угрожающих жизни пациентки. Было показано, что при раннем (в течение первой недели от дебюта заболевания, при сохраняющейся активности инфекционного процесса) начале лечения экулизумабом процент летальности составил 66%.

Продемонстрирована значимость в проведении дифференциальной диагностики аГУС с другими формами акушерской ТМА (в первую очередь, с ПЭ, сепсисом, КАФС) некоторых доступных клинико-лабораторных показателей. Так, повышение уровня ЛДГ более 1000-1500 ЕД/л и/или креатинина более 150 мкмоль/л у пациенток с ПЭ уже в первые сутки после родоразрешения может давать основание предполагать трансформацию ПЭ в аГУС. Выявление признаков острого воспалительного ответа (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение значений С-реактивного белка, пресепсина, прокальцитонина и др.), коагулопатии (гипофибриногенемии в сочетании с повышением D-димера), указание на перенесенную во время беременности инфекцию (в первую очередь, инфекцию мочевых путей), свидетельствует о развитии сепсиса. В то же время наличие у пациентки отягощенного акушерского анамнеза/тромбоза в анамнезе, особенно в сочетании с тяжелой ПОН, но без/при незначительном повышении креатинина, требует исключения КАФС.

ВЫВОДЫ

1. У больных с акушерским аГУС в 100% случаев выявляются осложнения беременности, родов и послеродового периода, представляющие собой дополнительные комплемент-активирующие состояния и являющиеся основными триггерами, необходимыми для реализации ТМА. У большинства пациенток с аГУС (62 из 85, 72,9%) наблюдается сочетание 3 и более КАС. Наиболее частыми КАС являются оперативное родоразрешение (78,8%), преэклампсия (74,1%) и кровотечение (71,7%). Выраженность клинико-лабораторных проявлений ТМА не коррелирует с количеством КАС – отсутствует связь числа КАС с выраженностью гемолиза ($R_s=0,10$; $p=0,337$), количеством и тяжестью поражённых органов ($R_s=0,17$; $p=0,106$), в том числе почек ($R_s=0,11$; $p=0,307$).
2. У пациенток с установленным диагнозом ПЭ пролонгирование беременности более чем на 2 недели повышает риск развития аГУС в 2,5 раза (ОШ [95%ДИ] 2,51 [1,073-5,673], $p = 0,034$). Своевременно начатая профилактика ПЭ аспириносодержащими препаратами уменьшает риск развития не только ПЭ, но и аГУС почти на 90% (ОШ [95%ДИ] 0,117 [0.032; 0.433], $p=0,001$).
3. У 100% пациенток с акушерским аГУС развивается ОПП с потребностью в гемодиализе в 87% случаев и неблагоприятным почечным прогнозом: у 21% выживших в отсутствие патогенетической терапии отмечается формирование терминальной почечной недостаточности, у 26% - ХБП 3-4 ст. К неблагоприятным факторам почечного прогноза по данным кластерного анализа относятся тяжелая АГ ($p<0,0001$), анурия, сохраняющаяся более 7 дней ($p=0,0004$), и поздний старт (> 3 недель от дебюта заболевания) терапии экулизумабом ($p=0,009$).
4. У пациенток с акушерским аГУС происходит ранняя генерализация микроангиопатического процесса с формированием полиорганной недостаточности с поражением, помимо почек, ЦНС (55,3%), печени (81,2%), легких (72,9%) с потребностью в вентиляционной поддержке у 52% пациенток, сердца (24,7%). Летальность составляет 15,3%.
5. Прогностически неблагоприятными факторами, влияющими на общий исход пациенток с аГУС в отсутствие антикомплементарной терапии по результатам кластерного анализа являются повышение активности ЛДГ более 2000 ЕД/л ($p=0,002$), снижение числа тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,057$) и полиорганная недостаточность

($p=0,003$). Дополнительным фактором неблагоприятного прогноза является системная инфекция, развитие которой повышает риск смерти в 2,5 раза (ОШ [95%ДИ] 2.516 [1.05; 6.02], $p=0,038$).

6. Единственным благоприятным фактором, определяющим общий и почечный прогноз, является комплемент-блокирующая терапия препаратом экулизумаб, увеличивающая шанс благоприятного исхода для матери в 9 раз (ОШ [95%ДИ] 9,298 [2,31; 37,43], $p=0002$. Раннее, не позднее 2-х недель, начало терапии увеличивает шанс полного восстановления функции почек в 10 раз (ОШ [95%ДИ] 10,83 [2,04- 57,52], $p = 0,005$).

7. Быстрое купирование проявлений ТМА при своевременно начатой патогенетической терапии экулизумабом дает основание для прекращения лечения, независимо от продолжительности проведенного курса. Из 53 выживших пациенток с аГУС, получавших экулизумаб, препарат был отменен у 34, что ни в одном случае не сопровождалось рецидивом ТМА при среднем сроке наблюдения $14,05 \pm 11,6$ месяцев.

8. Патогенные мутации в генах системы комплемента выявляются у 50% пациенток с акушерским аГУС. Наличие патогенных мутаций не влияет на тяжесть течения, ответ на патогенетическую терапию и прогноз аГУС. В то же время пациенткам с патогенными мутациями в системе комплемента требуется более длительное лечение экулизумабом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с предполагаемым диагнозом «Преэклампсия» в план обследования необходимо включить обязательное исследование активности ЛДГ и определение шизоцитов для исключения возможного микроангиопатического гемолиза.

2. Пациенткам с установленным диагнозом преэклампсии, особенно развившейся после >34 недели беременности, не следует пролонгировать беременность в связи с 2-кратным повышением риска трансформации преэклампсии в аГУС.

3. У пациенток с установленным диагнозом преэклампсии ухудшение клинико-лабораторных показателей в течение 72 часов после родов с повышением активности ЛДГ свыше 1000-1500 ЕД/л, уровня креатинина более 150 мкмоль/л, развитием полиорганного поражения, требует исключения диагноза аГУС.

4. Констатация наличия у родильницы симптомокомплекса ТМА требует дифференциальной диагностики с сепсисом и КАФС.

5. Для диагностики КАФС у пациентки с акушерской ТМА в план обследования необходимо включать исследование всех трех классов антифосфолипидных антител (антител к кардиолипину, бета-2-гликопротеину-2, волчаночного антикоагулянта).
6. Клинико-лабораторными маркерами системной инфекции у пациенток с послеродовой ТМА следует считать нейтрофильный лейкоцитоз, повышение значения С-реактивного белка и других островоспалительных показателей (пресепсина или прокальцитонина), признаков коагулопатии (гипофибриногенемия в сочетании с повышением D-димера) и артериальной гипотонии.
7. Верификация диагноза аГУС требует незамедлительного (в течение 2 недель) начала патогенетической комплемент-блокирующей терапии, которая позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и добиться полного её выздоровления.
8. У пациенток с акушерской ТМА, в случае подтверждения диагноза сепсиса, комплемент-блокирующую терапию следует отсрочить до подавления признаков инфекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Коротчаева, Ю.В.** Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) / **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. // **Нефрология.** –2015. –Т. 19. – №2. – С. 76-81 (клинический случай)
2. **Коротчаева, Ю.В.** Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения / Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.**, Боброва Л.А., Шилов Е.М. // **Нефрология.** –2016. –Т. 20. –№ 2. – С. 68-80.
3. **Коротчаева, Ю.В.** Атипичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике: первый российский опыт диагностики и лечения / Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.** // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2016. –Т. 16. –№ 6. – С. 95-104. [Web of Science, Scopus]
4. **Korotchaeva, Y.V.** Atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy and postpartum: course and outcomes / **Korotchaeva, Y.V**, Kozlovskaya, N.L, Bobrova, L.A // Nephrology Dialysis Transplantation.– 2016. – 31 (Supplement 1). P 394-394; MP 158. In book of abstracts. ERA-EDTA 53rd Congress-Vienna May 21st-24th, 2016
5. **Коротчаева, Ю.В.** Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома / **Ю.В. Коротчаева**, Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова, Л.А.

Боброва, П.А. Шаталов, Д.О. Коростин, В.В. Ильинский, Д.И. Борисевич, А.Ю. Красненко // **Клиническая нефрология**. – 2017. – № 1. – С. 12-17.

6. **Korotchaeva, Y.V.** Genetic aspects of obstetric aHUS. / **Y Korotchaeva**, N Kozlovskaya, K Demyanova, L Bobrova et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – June 03-06, 2017. –Volume 32 (Issue Supplement 3). – Pages iii123–iii124, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx140>. SP058. In book of abstracts. ERA-EDTA 54rd Congress-Madrid June 3st-6th, 2017

7. **Y.V Korotchaeva**. Successful treatment of postpartum CAPS by eculizumab / **Y.V Korotchaeva**, N.L. Kozlovskaya, E.M. Shifman, K.A. Demyanova // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – May 2018. – 33(suppl_1):i385-i385 DOI:10.1093/ndt/gfy104. SP123. ERA-EDTA 55rd Congress- Copenhagen May 24st-27th, 2018

8. **Коротчаева, Ю.В.** Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных / Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.**, Шифман Е.М., Боброва Л.А. // **Терапевтический архив**. – 2018. – Т. 90. – № 6. – С. 28-34. [Web of Science, Scopus]

9. **Коротчаева, Ю.В.** Генетические особенности взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в России / Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., **Коротчаева Ю.В.** и др. // **Нефрология и диализ**. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 41-47. [Web of Science, Scopus]

10. **Коротчаева, Ю.В.** Острое почечное повреждение в акушерской практике: фокус на атипичный гемолитико-уремический синдром / **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л. // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20. – № 12. – С. 69-73.

11. **Коротчаева, Ю.В.** Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения / **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Кужугет Н.Э., Кара-Сал С.Ч., Ооржак О.Б., Бадарчы М.С. // **Нефрология и диализ**. – 2018. Т.20. – № 1. – С. 85-91 (клиническое наблюдение)

12. **Korotchaeva, Y.V.** Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolyticuraemic syndrome: a case series analysis / Kozlovskaya N.L., **Korotchaeva Y.V.**, Bobrova L.A. // **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**. – 2019. –Т. 32. – № 17. – С. 2853-2859.[Web of Science, Scopus]

13. **Коротчаева, Ю.В.** Анализ течения и исходов острого повреждения почек при акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме / **Ю.В.Коротчаева**, Н.Л.Козловская, К.А. Демьянова // *Нефрология*, 2019. № 23(приложение 1), С 49-50;

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54. Тезисы. Объединенный съезд научного общества нефрологов России (IX съезд НОНР) и Ассоциации нефрологов России – Москва 31 октября - 1 ноября, 2019.

14. **Korotchaeva, Y.** The role of pregnancy complications in the development of obstetric aHUS / **Y Korotchaeva**, N Kozlovskaya, K Demyanova, M Akaeva // *Nephrology Dialysis Transplantation*. –June 2019. – 34 (Supplement 1) FP120. DOI: 10.1093/ndt/gfz106.FP120. ERA-EDTA 56rd Congress- Budapest June 13st-16th, 2019

15. **Korotchaeva, Y.** Renal involvement in obstetric catastrophic antiphospholipid syndrome / **Y. Korotchaeva**, N. Kozlovskaya, K. Demyanova // *Nephrology Dialysis Transplantation*. –June 2020. – 35 (Supplement 3) P0330. DOI: 10.1093/ndt/gfaa142.P0330. ERA-EDTA 57rd Congress- Milan June 6st-9th, 2020

16. **Коротчаева, Ю.В.** Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: виновата беременность или ее осложнения? / Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.**, Шифман Е.М., Кудлай Д.А. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 81-91 [**Web of Science, Scopus**]

17. **Коротчаева, Ю.В.** "Поздние" осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома / **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. // **Нефрология и диализ**. – 2020. Т. 22. – № 2. – С. 198-209. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-198-209 [**Web of Science, Scopus**]

18. **Коротчаева, Ю.В.** Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы / Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.**, Демьянова К.А. // **Нефрология**. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 80-87 (обзор литературы)

19. **Коротчаева, Ю.В.** Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского аГУС / **Ю.В. Коротчаева**, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2021. – 30(3). – С. 25-30. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-25-30

20. **Коротчаева, Ю.В.** Атипичный гемолитико-уремический синдром и преэклампсия: причина или следствие? / **Ю.В.Коротчаева**, Н.Л.Козловская, Е.М.Шифман и др. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2021. – Т. 20. – No. 4. С. – 55–63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-55-63 [**Web of Science, Scopus**]

21. **Korotchaeva, Y.** Complement-activating conditions as potential triggers of pregnancy-related atypical haemolytic uraemic syndrome / **Y Korotchaeva**, N Kozlovskaya, E Shifman, E Kamyshova et al. // **Clinical Kidney Journal**. – Dec 2021. – Volume 14. – Issue 12. – P.2620–2622; <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab163> [**Web of Science, Scopus**] (Letter)
22. **Коротчаева, Ю.В.** Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение / **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Алексеева М.В., Скворцов А.В., Моисеев С.В. // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2022. – 31 (2). – С. 43-50 (клинический разбор)
23. **Коротчаева, Ю.В.** Сравнительная характеристика акушерского и «общепопуляционного» атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых / Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.**, Демьянова К.А., Шифман Е.М. // **Нефрология и диализ**. – 2022. – 24(1). – С.52-61. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-52-61 [**Web of Science, Scopus**]
24. **Коротчаева, Ю.В.** Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром и сепсис: есть ли связь? / **Ю.В. Коротчаева**, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2022. – 3. – С. 62-73. DOI: 10.25555/THR.2022.3.1031 [**Web of Science, Scopus**].
25. **Korotchaeva, Y.** Course of preeclampsia in chronic kidney disease (CKD) / Alekseeva M., Demyanova K., Kozlovskaya N., **Korotchaeva Y.** et al. // *Journal of Hypertension*. Jun 2022, 40 (suppl 1) e277; doi: 10.1097/01.hjh.0000838384.65276.4e. 31st Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on “Hypertension and Cardiovascular Protection”, Athens, June 17-20, 2022.
26. **Korotchaeva, Y.** Pre-eclampsia in patients with chronic kidney disease (CKD) / N Kozlovskaya, M Alekseeva, K Demyanova, **Y Korotchaeva**, A Chegodaeva, S Apresyan // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – 37 (Supplement 3). Pi51–i59; MO 080. ERA-EDTA 59rd Congress- Paris May 19st-22th, 2022
27. **Коротчаева, Ю.В.** Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток / **Ю.В. Коротчаева**, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2023. – 30(3). – С. 25-30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония	ЛДГ — лактатдегидрогеназа
аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром	ЛПК — лектиновый путь комплемента
а-аГУС — акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром	ЛПС — липополисахарид
АД — артериальное давление	МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия
АКЛ — антитела к кардиолипину	МАК — мембрано-атакующий комплекс
АЛТ — аланинаминотрансфераза	МКБ — международная классификация болезней
АНФ — антинуклеарный фактор	МНО — международное нормализованное отношение
АПК — альтернативный путь комплемента	МРТ — магнитно-резонансная терапия
АСТ — аспартатаминотрансфераза	МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
аТМА — акушерская тромботическая микроангиопатия	НМГ — низкомолекулярные гепарины
АФА — антифосфолипидные антитела	ОПП — острое повреждение почек
АФС — антифосфолипидный синдром	ОРДС — острый респираторный дистресс синдром
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	ОШ — отношение шансов
БМК — базальная мембрана клубочков	ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром
ВОЗ (всемирная организация здравоохранения)	ПВ — протромбиновое время
ГД - гемодиализ	ПДФ — продукты деградации фибрина
ГКБ — городская клиническая больница	ПОН — полиорганная недостаточность
ГП — гликопротеин	ПТИ — протромбиновый индекс
ГУС — гемолитико-уремический синдром	ПО — плазмообмен
ДАД — диастолическое артериальное давление	ПУ — протеинурия
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	ПЭ — преэклампсия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
ЗРП — задержка роста плода	СЗ — СЗ — компонент комплемента
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	САД — систолическое артериальное давление
КАС — комплемент — активирующие состояния	СЗП — свежезамороженная плазма
КАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром	СКВ — системная красная волчанка
КПК — классический путь комплемента	СКр — сывороточный креатинин
СКФ — скорость клубочковой фильтрации	HELLP-синдром — (англ. — Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)
ТМА — тромботическая микроангиопатия	МСП — мембранный кофакторный протеин
тПН — терминальная почечная недостаточность	PIGF — плацентарный фактор роста (англ. — Placental Growth Factor)
ТПП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	PLASMIC — шкала для стратификации риска вероятности тяжелого дефицита активности ADAMTS-13 <10% (тромбоциты, лизис, активное

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии	злокачественное новообразование, трансплантация солидных органов или стволовых клеток, средний объем клеток (MCV), международное нормализованное отношение (MHO), креатинин). (англ. - platelet, lysis markers, active malignancy, no solid organ or stem cell transplantation, mean cell volume (MCV), international normalized ratio (INR) and creatinine)
УЗДГ — ультразвуковая доплерография	sFlt-1—растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. — Soluble fms-like tyrosine kinase-1)
УЗИ — ультразвуковое исследование	sVEGFR-1 – растворимый рецептор эндотелиального фактора роста сосудов-1 (англ. - soluble vascular endothelial growth factor receptor 1)
ФГБУ— федеральное государственное бюджетное учреждение	sEng – растворимый эндоглин (англ. – soluble endoglin),
ФНО — фактор некроза опухоли	СТЕС-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром
ХБП — хроническая болезнь почек	TGF — трансформирующий фактор роста
ЦНС – центральная нервная система	THBD – тромбомодулин
ЩФ — щелочная фосфатаза	VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (англ. – vascular endothelial growth factor)
ЭК – эндотелиальные клетки	VWF – фактор фон Виллебранда (англ – von Willebrand Factor)
ADAMTS13 — A DisintegrinAnd Metalloprotease with ThromboSpondin 13	
CFB – фактор В (англ. – factor B)	
CFH – фактор H (англ. – factor H)	
CFI – фактор I (англ. – factor I)	
CFD – фактор D (англ. – factor D)	
DAF - фактор ускорения распада комплемента (англ - decay accelerating factor)	
IL —интерлейкин (англ. —interleukin)	
FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (англ. - Food and Drug Administration)	
Hb — гемоглобин (англ. —hemoglobin)	