

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Козловская Наталья Львовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Шифман Ефим Муневич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Тромботическая микроангиопатия	16
1.1.1 История изучения ТМА.....	16
1.1.2 Патогенез и классификация ТМА.....	19
1.1.3 Диагностика и лечение ТМА.....	23
1.2 ТМА и беременность.....	27
1.3 Преэклампсия и HELLP-синдром.....	28
1.3.1 Патогенез и классификация преэклампсии.....	29
1.3.2 Клинические проявления, лечение и профилактика преэклампсии.....	34
1.4 Атипичный гемолитико-уремический синдром.....	38
1.4.1 Система комплемента и патогенез аГУС.....	38
1.4.2 Клинические проявления аГУС.....	49
1.4.3 Беременность и аГУС.....	51
1.4.4 Диагностика и лечение аГУС.....	55
1.5 Катастрофический антифосфолипидный синдром.....	56
1.5.1 Патогенез КАФС, роль активации комплемента.....	58
1.5.2 Клиническая картина, диагностика и лечение КАФС.....	60
1.5.3 Акушерский КАФС.....	62
1.6 Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.....	62
1.7 Сепсис.....	65
1.7.1 Сепсис и ТМА.....	68
1.7.2 Акушерский сепсис.....	70
1.8 Трудности диагностики акушерских форм ТМА.....	71
1.9 Комплемент-блокирующая терапия в лечении аГУС и других форм ТМА.....	74
1.10 Заключение.....	79
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	80

2.1 Характеристика обследованных пациентов.....	80
2.1.1 Характеристика групп пациентов.....	85
2.1.2 Общеклиническое обследование пациентов.....	86
2.2 Специальные методы исследования.....	89
2.2.1 Определение активности ADAMTS 13.....	89
2.2.2 Идентификация аллелей полиморфных маркеров генов системы комплемента	90
2.2.3 Морфологическое исследование ткани почки.....	93
2.3 Методы статистического анализа.....	94
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96
3.1 Распространенность акушерской ТМА.....	96
3.2 Клинико-лабораторная характеристика ТМА, ассоциированной с беременностью	97
3.2.1 Акушерская характеристика пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	97
3.2.2 Комплемент-активирующие состояния у пациенток с аГУС и другими формами ТМА	101
3.2.3 Сравнение клинико-лабораторных характеристик пациенток с аГУС и другими формами ТМА	115
3.2.3.1 Исследование активности ADAMTS 13 у пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	125
3.2.3.2 Взаимосвязь между количеством комплемент-активирующих состояний, лабораторными изменениями и клиническими проявлениями у пациенток с аГУС	126
3.2.3.3 Взаимосвязь между количеством комплемент-активирующих состояний, лабораторными параметрами и клиническими проявлениями у пациенток с другими формами ТМА (сепсисом, КАФС, ПЭ).....	129
3.2.4 Поражение почек у пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	131
3.2.5 Экстраренальные проявления у пациенток с аГУС и другими формами	

ТМА.....	140
3.3 Лечение пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	144
3.3.1 Общие подходы к лечению пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	144
3.3.2 Комплемент-блокирующая терапия у пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	145
3.4 Исход у пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	154
3.4.1 Общий исход у пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	154
3.4.2 Почечный исход среди выживших пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	156
3.4.3 Влияние комплемент-блокирующей терапии экулизумабом на общий и почечный исходы у пациенток с аГУС	157
3.4.4 Влияние комплемент-блокирующей терапии экулизумабом на общий и почечный исход при сочетании сепсиса и ТМА.....	163
3.5 Факторы общего и почечного прогноза у пациенток с аГУС.....	166
3.5.1 Факторы прогноза у пациенток с различными формами ТМА.....	175
3.5.2 Факторы прогноза у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА и у пациенток с КАФС.....	180
3.6 Отмена комплемент-блокирующей терапии у пациенток с аГУС и другими формами ТМА.....	183
3.7 Генетическое исследование системы комплемента.....	186
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	194
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	212
ВЫВОДЫ.....	215
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	217
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	219
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	223

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) - угрожающее жизни заболевание, в основе которого лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная нарушением регуляции альтернативного пути комплемента [117; 251]. 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 [11, 56, 251]. На долю аГУС, ассоциированного с беременностью (условно обозначаемому как акушерский аГУС), приходится, по разным данным, от 7 до 29% всех случаев заболевания у взрослых [115, 116, 145] и основная часть всех случаев заболевания у женщин репродуктивного возраста [12, 114]. Однако, несмотря на значительное количество работ, посвященных проблеме акушерского аГУС (а-аГУС) (согласно обзору публикаций по данной теме, выполненному Gupta и соавт., к 2020 г опубликовано около 800 статей [148]), 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 [10, 12], 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 [116]. 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% [12, 114, 148]. 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 [114, 333, 334], 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 [12, 13, 114]. 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 [13].

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 аГУС 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 [114].

Так, в исследовании Nuerta A. и соавт. [158] описаны только 22 пациентки, в работе Gaggl M. и соавт. – 14 женщин с а-аГУС [125]. Наибольшее число пациенток с а-аГУС (n= 87) было описано в работе Bruel A. и соавт., однако в эту когорту вошли пациентки из разных европейских стран (Франция, Великобритания, Италия), наблюдавшиеся в течение почти 30 лет [69].

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 (NCT01522183, апрель 2012 г.) 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. При этом, 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 [114].

Есть основание полагать, 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 данные анамнеза (включая 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 этих исследований, 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, посвященному изучению активации комплемента у пациенток с а-аГУС (n =34) на разных стадиях заболевания, HELLP-синдромом или тяжелой преэклампсией (n=10), злокачественной гипертонией (n=10) [56, 256] 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. 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. Высказано предположение о гетерогенности акушерского аГУС, как состояния, с одной стороны, обусловленного генетической дисфункцией 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 обосновывает нецелесообразность пролонгирования преэклампсии.
4. В клинической практике у пациенток с осложненной беременностью, родами и послеродовым периодом с развитием ТМА, оценен широкий спектр доступных клинических и лабораторных показателей, позволяющий эффективно дифференцировать различные формы акушерской ТМА.
5. В ретроспективном исследовании у пациенток с акушерским аГУС установлены факторы, влияющие на общий и почечный прогноз, и убедительно доказано, что своевременно начатая комплемент-блокирующая терапия не только позволяет 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 не только эффективность комплемент-блокирующей терапии, но и возможность ее отмены у пациенток с акушерским аГУС.

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 аспириносодержащих препаратов на частоту развития тяжелых осложнений – преэклампсии и аГУС.

В результате исследования теоретически обоснованы и апробированы в 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 ОПШ, 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 трех 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 ОПШ, возможна отмена комплемент-блокирующей терапии независимо от продолжительности проведенного курса.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует 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.

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.).

Апробация результатов 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).

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 264 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является одной из основных форм тромботической микроангиопатии (ТМА) [360].

1.1 Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинικο-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), опосредованное различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признакам [67, 133].

1.1.1 История изучения ТМА

Впервые ТМА была описана в 1924 г. E. Moschcowitz у 16-летней девушки с лихорадкой, анемией, кожными гемorragиями и поражением головного мозга и почек, умершей через 6 дней от дебюта заболевания. При морфологическом исследовании у пациентки были выявлены гиалиновые тромбы в артериолах и капиллярах [241]. В 1936г. G.Baehr и соавт. опубликовали наблюдение 4 аналогичных пациентов с анемией, тромбоцитопенической пурпурой и диффузным тромбозом мелких сосудов, предположив, что тромбы состоят из агглютинированных тромбоцитов [51], а в 1942 г. M.Altshule выдвинул гипотезу о том, что в подобной ситуации тромбоз является следствием первичного поражения эндотелия, отражая «клиренс огромного числа тромбоцитов из циркуляции» [46]. В 1947г. K.Singer и соавт., обобщив более 10 известных к тому времени случаев, предложили для наименования заболевания термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» (ТТП), чтобы избежать описательного термина «артериолярный и капиллярный тромбоцитарный тромбоз» [313]. Термин же

«тромботическая микроангиопатия», характеризующий патологические изменения сосудов МЦР с типичными гистологическими признаками, выявляемыми при микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), был введен в 1952г. W.S. Symmers [327]. Предполагалось, что этот новый термин заменит термин «ТТП», однако прижились оба термина – ТМА для обозначения синдрома и его морфологических признаков, а ТТП – для наименования нозологической формы.

В 1955г. C.von Gasser и соавт. опубликовали информацию о 5 малолетних детях, у которых после эпизода кишечной инфекции развилось заболевание, клинически проявившееся гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек, а гистология нефробиоптата соответствовала билатеральному кортикальному некрозу. Данное заболевание, представленное гематологическими нарушениями и тяжелым поражением почек, было названо ими «гемолитико-уремический синдром» (ГУС) [128]. В дальнейшем число детей с описанной симптоматикой быстро увеличивалось, приведя к появлению устойчивого представления о том, что ГУС – это индуцированное инфекцией заболевание детей с преимущественным поражением почек, а ТТП – заболевание взрослых с преимущественно неврологической симптоматикой. В 1958г. появилась работа R.Nabib и соавт., доказавшая, что сосудистые поражения при ГУС и ТТП практически не различимы, а в основе обеих болезней лежит ТМА [150]. А в 1979 г, в рамках предположения о том, что ГУС и ТТП являются различными клиническими проявлениями одного и того же заболевания — с преобладанием почечной недостаточности у детей раннего возраста и поражением головного мозга у взрослых — E.C. Rossi был возрожден термин «тромботическая микроангиопатия» [285], который по-прежнему является лучшим термином для обозначения всех этих синдромов.

Примерно в то же время появились данные, что ГУС по своей структуре неоднороден - большинство случаев ГУС в детском возрасте развивалось после кишечной инфекции, но у небольшого процента детей и у большинства взрослых отмечалось развитие данного синдрома без предшествующей диареи [330]. В связи

с этим для обозначения постдиарейной ТМА утвердился термин «типичный ГУС», а для остальных, не связанных с диареей, – «атипичный». Последний по своим клиническим проявлениям больше напоминал ТТП и, в отличие от типичного ГУС, нередко развивался у взрослых и был склонен к рецидивированию. С этого времени практически до конца прошлого века, пока не были расшифрованы патогенетические механизмы ТТП и ГУС, проведение дифференциальной диагностики у взрослых между ГУС и ТТП было практически невозможно, использовалась формулировка диагноза «ГУС/ТТП».

В конце 70-х годов XX столетия была впервые установлена связь между атипичным ГУС и изменениями в системе комплемента: обнаружено снижение общей гемолитической активности комплемента и уровня С3 в плазме крови во время острого эпизода ТМА, выявлено наличие депозитов С3 в клубочках почки и артериолах у пациентов с низким содержанием С3 и нормальным уровнем С4 в крови, свидетельствующее о локальном почечном потреблении комплемента в результате активации альтернативного пути [54]. Одновременно появились описания семейных случаев ГУС, причем не только у детей, но и взрослых [171, 172]. А в 1998 г. была установлена связь развития болезни с генетическим дефектом системы комплемента - Р. Warwicker и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором было продемонстрировано наличие мутаций фактора комплемента Н (CFH) в трех семьях, члены которых страдали аГУС [349].

Практически в то же время, в 1982 г. J.L. Moake и соавт. обнаружили в плазме 4 пациентов с хронической рецидивирующей ТТП в период ремиссии сверхкрупные молекулы фактора фон Виллебранда (ФВ), вызывающие неконтролируемую агрегацию тромбоцитов, и предположили их возможную связь с развитием тромбозов [236]. В 1998 г. исследования М. Furlan et al. подтвердили наличие тяжелого дефицита активности ADAMTS-13 (менее 5 %) у больных с ТТП, как наследственного, связанного с мутациями гена ADAMTS-13, так и, в большинстве случаев, приобретенного (90%), за счет продукции аутоантител к данному белку [124]. Сегодня активность ADAMTS13 <10% служит основным

дифференциально-диагностическим признаком, разграничивающим ТТП и другие формы ТМА, в первую очередь, аГУС.

В начале 80х годов группе ученых, возглавляемой М.А. Karmali, удалось доказать связь типичного или ассоциированного с диареей ГУС (D+ГУС) у детей с воздействием токсина, вырабатываемого определенным штаммом кишечной палочки (*E.coli* O157:H7) и названного в силу структурного и функционального сходства с токсином *Shigella dysenteriae* 1 типа сначала шигаподобным токсином, а затем – шига-токсином [176].

Таким образом, к концу XX века был расшифрован патогенез всех трех основных, или классических, форм ТМА – ТТП, типичного и атипичного ГУС. А появившаяся в XXI веке возможность проведения генетического исследования позволила идентифицировать мутации (обычные и редкие варианты) в белках комплемента, что привело к прорыву в понимании патогенеза аГУС. [138].

1.1.2 Патогенез и классификация ТМА

Патогенез ТМА

В основе любой ТМА лежит повреждение эндотелия [63]. В норме сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции гемостатического баланса. Эндотелиальные клетки (ЭК) образуют нетромбогенный внутренний слой сосудистой стенки, который поддерживает текучесть крови, предотвращает тромбоз с помощью различных антикоагулянтных и антитромбоцитарных механизмов и регулирует образование тромбов [267]. Нарушение этого сложного баланса между про- и антикоагулянтной системами из-за генетических или приобретенных нарушений может привести к кровотечению или тромбозу. Повреждение эндотелия является общим механизмом, лежащим в основе различных ТМА. Результатом повреждения эндотелия является тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, начинающийся в поврежденных участках, где происходит контакт тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции с

обнажившимся субэндотелием [220]. В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на образование тромба. В результате контакта с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов, происходит повреждение эритроцитов и их разрушение (механический гемолиз).

Классификация ТМА

Классификация всех известных на сегодняшний день форм ТМА представляет собой крайне сложную задачу, в связи с чем по-прежнему предпринимаются попытки создания более удобной и понятной классификации. Исторически классификация ТМА опиралась на клинические данные: при преимущественно неврологическом поражении обсуждался диагноз ТТП, при тяжелом поражении почек – гемолитико-уремический синдром. Позднее классификация была пересмотрена за счет понимания молекулярной основы заболевания: ТТП определяли по тяжелому дефициту активности фермента ADAMTS 13, гемолитико-уремический синдром, вызванный шигатоксин-продуцирующей *Escherichia coli* (STEC-HUS), определяли по наличию бактерий, продуцирующих шига-токсин, а термин «аГУС» широко использовался для всех других причин ТМА. Открытие роли нарушения регуляции комплемента у части пациентов с аГУС впоследствии привело к принятию термина «комплемент-опосредованная ТМА» для обозначения последней подгруппы [67, 133, 278].

В классификацию тромботических микроангиопатий, предложенную Европейской педиатрической группой по изучению гемолитико-уремического синдрома в 2006 г., вошли все формы ТМА, известные сегодня. Были выделены 3 основные формы ТМА с установленным механизмом развития – STEC-ГУС, ТТП и аГУС и большая группа вторичных, или ассоциированных с определенными заболеваниями и клиническими состояниями ТМА, механизмы развития которых не были до конца изучены [59]. Впоследствии эта классификация была видоизменена другими авторами, глобально сгруппировавшими ТМА на первичные (генетические и приобретенные) и вторичные причины (Рисунок 1) [42, 67, 122, 142, 255, 304].

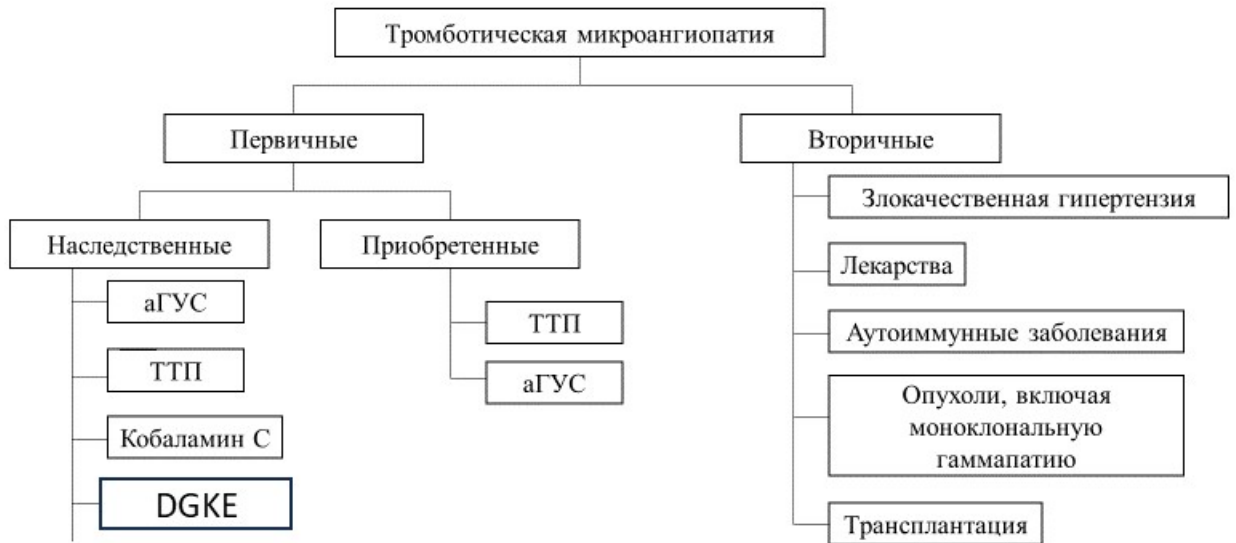


Рисунок 1 – Классификация (адаптировано из [256])

Согласно предлагаемой на сегодняшний день классификации ТМА, выделяют:

1) **Первичные наследственные ТМА**, которые включают в себя:

1. Первичную ТТП, обусловленную генетическим дефектом фермента ADAMTS13
2. Первичный или комплемент-опосредованный аГУС, обусловленный аномалиями в генах системы комплемента
3. Редкие формы ТМА, обусловленные мутациями в гене ММАСНС (метилмалоновая ацидурия типа cb1C с гомоцистинурией) с развитием дефицита кобаламина С (cb1C), мутациями в гене DGKE (диацилглицеролкиназа-эпсилон) и мутациями в гене INF2 (инвертированный формин 2)

2) **Первичные приобретенные ТМА**, включающие в себя:

1. ТТП, обусловленную антителами к ADAMTS13 (приобретенная ТТП)
2. Комплемент-опосредованный ГУС, обусловленный антителами к фактору Н комплемента

3) **Вторичная ТМА** - ТМА, возникающая в рамках конкретного заболевания – инфекции, злокачественной гипертонии, аутоиммунного заболевания, злокачественного новообразования, трансплантации, беременности или приема лекарств.

При этом и данная классификация не идеальна, поскольку генетические варианты в генах комплемента уже были идентифицированы у пациентов с вторичной ТМА, связанной с беременностью, трансплантацией, инфекциями, системными и гломерулярными заболеваниями и злокачественной гипертонией, что позволило предположить более тесную взаимосвязь между первичной и вторичной ТМА, а также более значимую роль генетического фона (возможно, на сегодняшний день еще не до конца изученного) в индивидуальной предрасположенности к развитию ТМА [69, 192, 266].

В 2019 г G. Waeger и соавт. была опубликована работа по результатам ретроспективного исследования 564 пациентов с установленным диагнозом ТМА в период с 2009 по 2016 год. В том числе была проведена оценка частоты первичных и вторичных ТМА [56].

Первичные ТМА были выявлены всего у 33 из 564 пациентов (6%), причем частота ТТП и аГУС была примерно одинаковая – ТТП была выявлена у 18 из 564 больных (3%; расчетная заболеваемость: 2,3 новых больных на 1 млн жителей в год), а аГУС – у 15 из 564 больных (3%; расчетная заболеваемость: 1,9 новых больных на 1 млн жителей в год).

Вторичные ТМА были выявлены у 531 из 564 пациентов (94%)

Наиболее частыми причинами вторичных ТМА были: беременность (35%; 197 из 564; 11 из 1000 беременностей), инфекции (184 из 564, 33%), лекарства (26%), злокачественные новообразования (19%), трансплантации (17%), аутоиммунные заболевания (48 из 564, 9%), шига-токсин, продуцируемый *Escherichia coli*(6%) и злокачественная гипертония (4%).

Таким образом, частота ТМА, ассоциированной именно с беременностью, в данном исследовании составила, по существу, треть всех случаев ТМА [56].

1.1.3 Диагностика и лечение ТМА

Классической триадой клинико-лабораторных проявлений ТМА является:

1) Тромбоцитопения (или $>25\%$ снижение количества тромбоцитов), возникающая в результате агрегации и потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования

2) Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), возникающая в результате фрагментации эритроцитов в микроциркуляторном русле из-за частичной окклюзии тромбами [49, 67]. МАГА определяется наличием шистоцитов (фрагментированных эритроцитов, шизоцитов в мазке периферической крови), ретикулоцитозом и отрицательным прямым антиглобулиновым тестом (реакция Кумбса). Другими менее специфическими лабораторными данными для МАГА являются: повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови в результате ишемии тканей и лизиса клеток; снижение уровня гаптоглобина за счет его связывания с циркулирующим гемоглобином (Hb), высвобождаемым путем гемолиза; и неконъюгированная гипербилирубинемия. Выраженность всех этих признаков отражает степень тяжести микроангиопатического синдрома [237].

3) Ишемическое поражение органов-мишеней. Наиболее часто поражаемыми мишенями при ТМА являются головной мозг, почки, сердце, кожа и желудочно-кишечный тракт, хотя клиническая картина может различаться в зависимости от этиологии заболевания [76]. Основным органом-мишенью при всех клинических формах ТМА являются почки, поскольку предполагается, что фенестрированный гломерулярный эндотелий наиболее чувствителен к различным повреждениям.

В то же время, возможно существование «неполных» форм ТМА - без микроангиопатических гемолитических признаков, без тромбоцитопении, «локальная почечная» ТМА и др. [152].

Классическими морфологическими признаками ТМА являются отек эндотелиоцитов, эндотелиоз, некроз и разрушение субэндотелиального

пространства, формирование тромбов в просвете капилляров и артериол, которые могут приводить к полной окклюзии просвета сосудов [309].

Поскольку гистологические признаки ТМА не патогномоничны для ее отдельных форм, морфологическое исследование не является обязательным для постановки диагноза ТМА. Однако, когда клиническая картина необычная или неполная, а также для определения прогноза возможно проведение биопсии. Поскольку при ТМА могут поражаться практически все органы, описаны исследования ткани кожи, желудочно-кишечного тракта и десны [105, 217, 249], однако, учитывая ведущее поражение почек, золотым стандартом для диагностики ТМА и для исключения других потенциальных причин повреждения почек, остается нефробиопсия [76]. Решение о проведении биопсии почки должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, учитывая, что у пациентов с ТМА существует высокий риск кровотечения по причине трудно контролируемого артериального давления и тромбоцитопении.

Морфологические изменения в ткани почек при ТМА представлены:

- 1) Гломерулярными изменениями. При острой ТМА наблюдается отек эндотелиальных клеток, а в капиллярах клубочков обнаруживаются фибрин-тромбоцитарные тромбы. (Рисунок 2А). Кроме того, наблюдается отслойка ЭК от базальной мембраны клубочков (БМК), мезангиолиз или некроз (Рисунок 2В).

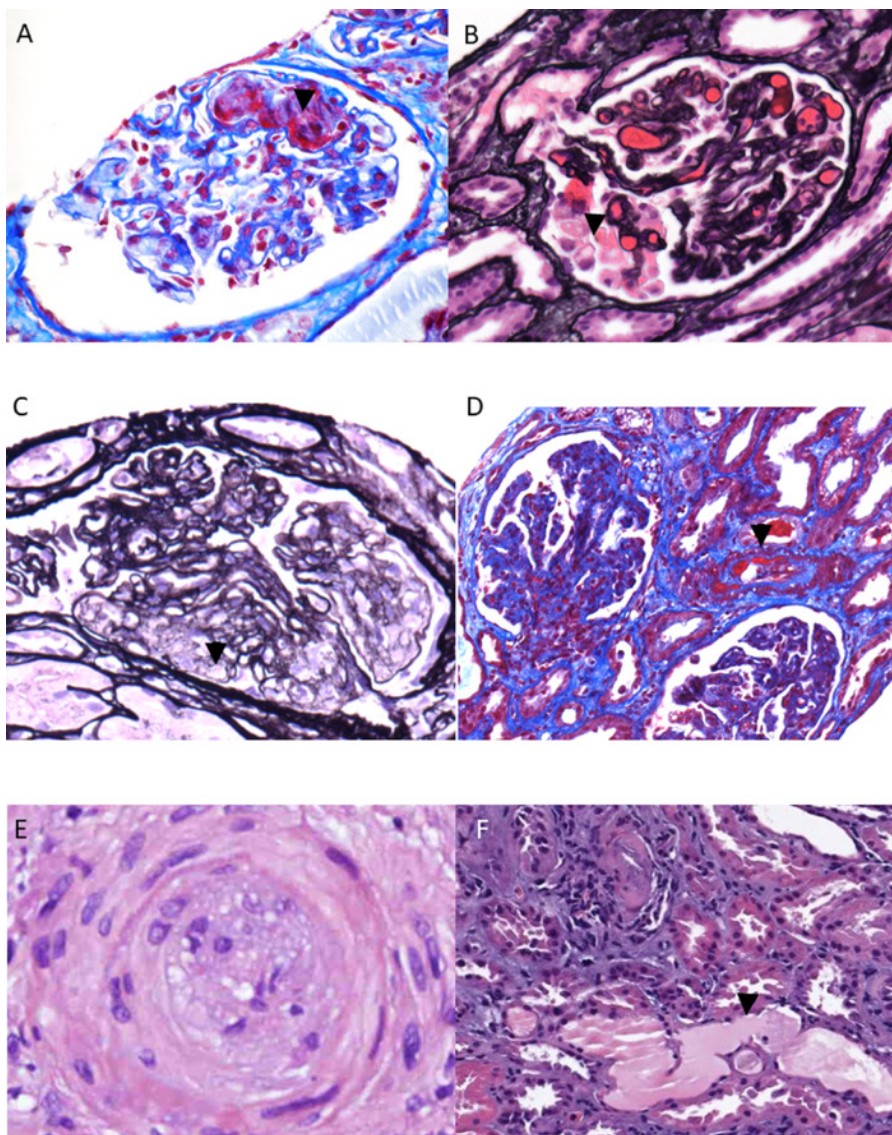


Рисунок 2 – Морфологические изменения в ткани почки при ТМА (адаптировано из [62])

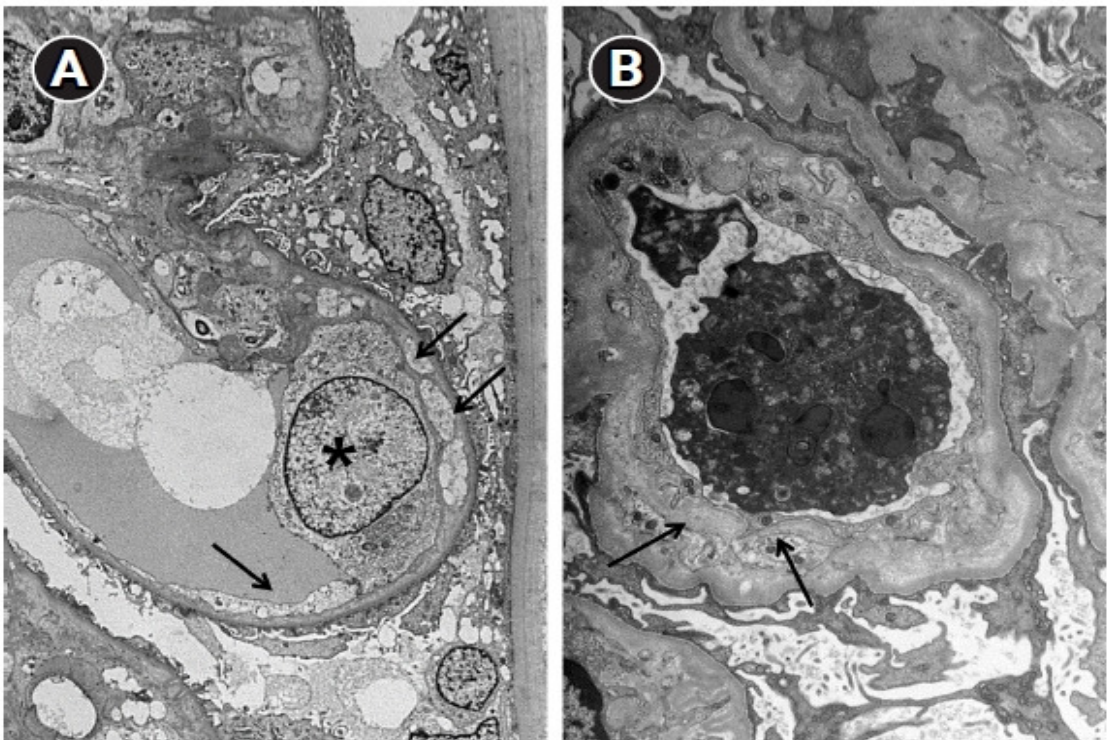
При хронической ТМА наблюдается ремоделирование, утолщение и удвоение БМК с мезангиальной экспансией [83, 110, 214] (Рисунок 2С).

2) Сосудистыми изменениями, включающими в себя, отек интимы, мукоидную пролиферацию, некроз артериальной стенки, острые тромбы капилляров клубочков, приносящих артериол и междольковых артерий (Рисунок 1D). При хронизации ТМА эти изменения могут приводить к концентрическому расслоению фиброза интимы и появлению феномена «луковичной шелухи» (рисунок 2Е), а также к фиброзной гиперплазии интимы, артерио- и артериолосклерозу [83, 110, 214].

3) Тубулоинтерстициальными изменениями, которые, как правило, представлены острым канальцевым некрозом в результате ишемических изменений. В тяжелых случаях ТМА может наблюдаться кортикальный некроз, что является прогностическим признаком неблагоприятного исхода [83, 110] (Рисунок 2F).

При иммунофлуоресцентной микроскопии отсутствует свечение антииммуноглобулинов или комплемента, но в капиллярах клубочков и в просвете артериол может наблюдаться скопления фибрина.

Электронная микроскопия демонстрирует набухание гломерулярных эндотелиальных клеток с рыхлым субэндотелиальным электронно-прозрачным материалом (Рисунок 3).



Примечание: (А) Острые изменения. Отслойка эндотелиальных клеток (стрелки) от базальной мембраны клубочков. Эндотелиальная клетка (звездочка) отечна ($\times 3000$). (В) Хронические изменения. Новый слой базальной мембраны (стрелки) образует удвоение базальной мембраны клубочков ($\times 5000$).

Рисунок 3 – Электронно-микроскопические изменения базальной мембраны клубочков (адаптировано из [62])

Таким образом, острая ТМА характеризуется наличием тромбов, клубочки поражаются чаще, чем внутривисочечные сосуды. При хронической ТМА поражения локализируются в основном в артериях и артериолах с удвоением БМК или без, тромбы встречаются редко [181].

Лечение ТМА

Лечением первой линии для всех форм ТМА уже в течение нескольких десятилетий является плазмотерапия, которую следует начинать в течение 4-8 часов от момента констатации ТМА, и которая проводится до подтверждения диагноза, т.е. до исключения STEC-ГУС и аГУС. Используются два режима плазмотерапии – плазмообмен (ПО), который предпочтителен, и трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП) в случае недоступности ПО [56, 93, 302]. При трансфузиях СЗП в кровоток попадают функционально активные белки-регуляторы комплемента, которые устраняют дефицит собственных регуляторов - факторов CFH и CFI, а также естественный компонент плазмы - металлопротеаза ADAMTS13, ограничивающая тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет расщепления сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда [365]. При ПО, кроме того, происходит элиминация измененных эндогенных растворимых ингибиторов комплемента и, в случае антительного аГУС, циркулирующих антител к фактору CFH. Режим ПО также позволяет минимизировать риск перегрузки объемом, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца [78]. Применение плазмотерапии привело к снижению смертности в момент острого эпизода ТМА при аГУС на 50-60%, однако не предотвращает рецидивы заболевания и прогрессирование ХБП с достижением терминальной почечной недостаточности [182].

1.2 ТМА и беременность

Проблеме ТМА в акушерской практике в последние годы уделяется особое внимание, поскольку ТМА является одним из самых серьезных осложнений

беременности, занимая ведущее место среди причин материнской и перинатальной смертности [116, 215]. При этом акушерская ТМА (аТМА) является одной из основных причин развития ОПП в конце III триместра и после родов [39, 75, 112, 251, 334]. Кроме того, частота развития ТМА во время беременности и после родов за последние десятилетия только возрастает [270].

Причины развития ТМА во время беременности многообразны. Классическим примером акушерской ТМА считаются преэклампсия (ПЭ) и HELLP-синдром, однако наряду с ними ТМА во время беременности может быть обусловлена тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) [115], катастрофическим антифосфолипидным синдромом [90] и акушерским сепсисом [71, 163, 270]. Эти формы ТМА, хотя и не являются специфическими акушерскими осложнениями, могут определять прогноз матери и ребенка [116, 125, 216].

1.3 Преэклампсия и HELLP-синдром

Преэклампсия

Среди всех форм ТМА, развивающихся во время беременности и родов, наиболее частыми являются ПЭ и HELLP-синдром. Так, по данным Bayer G и соавт. на их долю приходится более 85% всех случаев ТМА, ассоциированных с беременностью [56].

Преэклампсия (ПЭ) является одной из наиболее тяжелых акушерских патологий, осложняя 5-7% всех беременностей и занимая ведущее место в структуре материнской смертности, ежегодно приводя к почти 70 000 материнских и 500 000 смертей плода во всем мире [28, 269]. ПЭ представляет собой мультисистемное патологическое состояние, развивающееся после 20 недели беременности и характеризующееся наличием АГ в сочетании с протеинурией и как минимум еще одним признаком мультисистемной (полиорганной) недостаточности или дисфункции [6].

Хотя преэклампсия развивается преимущественно во 2-м и 3-м триместрах беременности, но в 5% случаев может возникать после родов [35, 264, 271].

HELLP-синдром

HELLP-синдром считается тяжелой формой преэклампсии, так как имеет более высокий процент поражения почек с более частым развитием ОПП, а также обуславливает высокую материнскую смертность. HELLP-синдром определяется как повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (>600 МЕ/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в два раза выше нормального верхнего предела и тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) [47]. В развитии HELLP- синдрома также основная роль отводится нарушению формирования плаценты с развитием эндотелиальной дисфункции и высвобождению антиангиогенных факторов. Так, повышенные титры аутоантител-агонистов рецептора ангиотензина 1 и ET1 в плазме были зарегистрированы у пациентов с HELLP-синдромом, а введение аутоантител-агонистов рецептора ангиотензина 1 крысам вызывало типичные признаки HELLP-синдрома [238]. Также была обнаружена активация альтернативного пути комплемента [297]. Около 50% женщин с синдромом HELLP развили ОПП, что было связано с более высокой материнской смертностью [357].

1.3.1 Патогенез и классификация преэклампсии

Патогенез ПЭ еще не до конца расшифрован, но, без сомнения, обусловлен сложной комбинацией различных факторов [167], среди которых, однако, ключевую роль играет плацента.

Плацента является транзиторным быстрорастущим органом, отвечающим за поддержание развивающегося плода во время беременности.

В настоящее время предложена двуэтапная модель ПЭ, в которой дефект ремоделирования спиральной артерии матки приводит к плацентарной ишемии (стадия 1), а последующее высвобождение антиангиогенных факторов, таких как

растворимый рецептор эндотелиального фактора роста сосудов-1 (sVEGFR-1) (или растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1)) и растворимый эндоглин (sEng), приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции (стадия 2) [167]. Дефекту инвазии трофобласта может способствовать нарушенная дифференцировка цитотрофобласта от эпителиального фенотипа к эндотелиальному, что предотвращает развитие сосудов с более низким сопротивлением, приспособляющихся к повышенному кровотоку, питающему плод [260]. Помимо ангиогенных нарушений, эндотелиальная дисфункция у матери может быть результатом чрезмерной чувствительности к факторам, выделяемым плацентой [243, 303], что увеличивает риск ПЭ [340]. Уже не вызывает сомнения, что иммунологические и экологические факторы вместе с генетической предрасположенностью также могут способствовать развитию ПЭ [154]. Так, были описаны различные иммунные аномалии от агонистических антител к рецептору ангиотензина-1 до иммунологических аномалий, аналогичных тем, которые наблюдаются при отторжении органов [155]. Для оценки генетической предрасположенности к развитию ПЭ еще в 2005 г Skjærven R. и соавт. было выполнено когортное исследование на более чем полумиллионе женщин из медицинского реестра рождений, зарегистрированных в Норвегии в 1967 - 2003гг, продемонстрировавшее более высокий риск развития ПЭ у дочерей, рожденных матерями, перенесшими ПЭ во время беременности ими. Более того, было также показано, что женщины, беременевшие от мужчин, матери которых перенесли ПЭ, также имеют повышенный риск ее развития [167]. В более поздних исследованиях было продемонстрировано, что с ПЭ несколькими патофизиологическими путями связаны более пятидесяти генов-кандидатов [238]. В 2017 г А.И. Lokki и др. изучили 124 гена-кандидата, в том числе PAI-1, G1691A SNP, G894T, IL-10, F5, F2, VEGF, CTLA4, TGF- β 1, ACE, FLV, LEPR, AT2R, G20210A SNP, AGT, связанные с ПЭ, и вариант гена FLT1, кодирующий sFlt1, был признан первым геном-кандидатом в развитии ПЭ [206]. Общегеномное исследование показало, что однонуклеотидный полиморфизм вблизи локуса Flt-1

генома плода связан с развитием ПЭ у матери [143, 226]. Тем не менее, генов, стойко ассоциированных с развитием ПЭ, так и не обнаружено.

В последние годы также обсуждается роль активации комплемента в развитии ПЭ.

Еще в 2006 г G.Girardi и соавт. была выдвинута гипотеза о влиянии дисрегуляции комплемента на развитие ПЭ через взаимодействие с ангиогенными факторами, локализованными на границе мать-плод [135]. Аномальная активация системы комплемента и избыточная плацентарная продукция антиангиогенных факторов были связаны с развитием ПЭ-подобного синдрома при беременности у грызунов [320]. В исследовании Regal JF и соавт. было продемонстрировано усиление активации комплемента у крыс после плацентарной ишемии с увеличением концентрации С3а не только в циркуляции, но и локально с отложением С3 в плаценте [275]. С результатами экспериментальных исследований согласуются результаты морфологического исследования плацент пациенток с ПЭ, обнаружившего депозиты компонентов комплемента вследствие его избыточной активации в местах повреждения [262, 274]. Так, одна из недавних работ американских авторов продемонстрировала, что отложения комплемента в плацентах у пациенток с ПЭ значительно чаще встречались по сравнению с пациентками с нормотензивной беременностью. ($p < 0,0001$) [52]. Предполагают, что чрезмерная активация комплемента, скорее всего, связана с воспалительными явлениями в ткани трофобласта, возможно, следующими за нарушением регуляции плацентарного ангиогенеза [332]. Если системе комплемента не удастся опсонизировать плацентарные частицы в материнском кровотоке, они будут способствовать воспалению и образованию тромбов в мелких сосудах, что, вероятно, будет способствовать гипертонии.

На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что повышенная активация комплемента приводит к повышению уровня циркулирующего sFlt1 [135]. А в 2016 г L. Erpenbeck с соавт. с использованием модели нокаутированных по гену ADAMTS13-/- мышей показали, что введение сверхэкспрессии sFlt1 приводит к ТМА (тромбоцитопения, шистоцитоз, анемия и VWF-положительные микротромбы во

многих органах) [111]. Связь между активацией комплемента и sFlt1 указывает на роль сверхактивации комплемента в патогенезе преэклампсии. Кроме того, активация системы комплемента при уже развившемся эндотелиозе за счет увеличения проницаемости сосудов и комплемент-опосредованной вазодилатации, может привести к отеку с полной окклюзией капилляров почки и усугублению ишемии клубочков.

Классификация ПЭ

Текущая классификация преэклампсии основана на ее тяжести и сроках развития клинических проявлений. По тяжести АГ, выраженности протеинурии и наличия признаков органного поражения и коагулопатии выделяют умеренную и тяжелую преэклампсию [6].

Дополнительно, в зависимости от гестационного срока на момент развития ПЭ, ее подразделяют на два типа: плацентарная, преждевременная или «ранняя» ПЭ (начало до 34 недели беременности) и материнская или «поздняя» («доношенная», «своевременная») ПЭ (после 34 недель беременности) [222]. «Ранняя» ПЭ возникает из-за нарушения развития плаценты на ранних сроках беременности, что впоследствии приводит к ее гипоксии, тогда как «поздняя» ПЭ развивается преимущественно из-за аномальных материнских реакций на беременность («материнского синдрома») ближе к концу беременности.

Особенности развития «ранней» и «поздней» ПЭ

Современные исследования демонстрируют, что центральную роль в патогенезе преэклампсии играют неправильное развитие и/или дисфункция трофобласта и тяжесть плацентарного заболевания впоследствии отражается на клиническом фенотипе преэклампсии. На доклинической стадии может быть нарушено развитие вневорсинчатого трофобласта, что приводит к его дисфункции, неглубокой инвазии трофобласта, нарушению физиологической трансформации материнских спиральных артерий, аномальному кровотоку в плаценте и гистологическим изменениям, соответствующим материнским сосудистым мальперфузиям [68, 73]. Наиболее выраженные изменения приводят к развитию

«ранней» ПЭ, а в целом частота и тяжесть плацентарных нарушений уменьшается от «раннего» к «позднему» фенотипу преэклампсии [252, 339].

При преждевременной преэклампсии нарушение ремоделирования спиральных артерий может привести к аномальному кровотоку в плаценте и впоследствии к структурным повреждениям плаценты и ишемическому стрессу, дисфункции ворсинчатого трофобласта и высвобождению патологических плацентарных факторов (например, антиангиогенных факторов), провоспалительных цитокинов и обломков синцитиотрофобласта в кровотоки матери [72, 73]. Как следствие, развивается выраженная ангиогенная дисфункция и системное воспаление в организме матери, интенсивность которого коррелирует с тяжестью преэклампсии [58, 324], соответственно риск задержки роста плода или рождения ребенка с низкой массой тела значительно возрастает.

При «поздней» ПЭ развитие дисфункции трофобласта наблюдается реже или играет менее значимую роль [179, 321]. «Поздняя» преэклампсия является результатом несоответствия потребностей плода возможностям материнского ответа на беременность и характеризуется меньшей выраженностью материнских системных воспалительных и антиангиогенных нарушений матери [82, 221, 272]. Этот фенотип может быть результатом различных стрессорных механизмов, отличных от материнской сосудистой мальперфузии и ишемии плаценты, которые включают в себя различные ранее существовавшие заболевания у матери, такие как ожирение, хроническая гипертония, диабет, почечные и аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром [167, 338], хотя эти факторы безусловно могут вызывать также патологию плаценты и трофобласта [243]. В связи с этим, при «поздней» ПЭ, которая в целом составляет около 90% всех случаев ПЭ, как правило, не наблюдаются признаки задержки роста плода или рождения детей с малым весом относительно гестационного срока [200].

В последнее время, кроме принятых на сегодня классификаций, A.I. Lokki предложено выделить дополнительный подтип преэклампсии, названный ТМА-подобной преэклампсией, учитывая тот факт, что беременность *per se* сочетает в

себе различные предрасполагающие к ТМА факторы: физиологическую гиперкоагуляцию, увеличение содержания vWF в сочетании со снижением активности ADAMTS13, слабо выраженное воспаление (связанное с нормальной беременностью, проявляющееся повышением уровня лейкоцитов) и активацию комплемента [210].

1.3.2 Клинические проявления, лечение и профилактика преэклампсии

Клиническая картина ПЭ весьма вариабельна. Симптомы могут варьировать от легкой материнской гипертонии и протеинурии без явных последствий для плода до тяжелой задержки его роста в сочетании с системными проявлениями у матери. В тяжелых случаях ПЭ может привести к органной недостаточности, включающей в себя эклампсию (вовлечение микрососудов головного мозга), гемолиз, нарушение функции печени, тромбоцитопению, HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes Low Platelet count), тромботическую микроангиопатию [238]. При этом предсказать течение преэклампсии у конкретной женщины в дебюте этого осложнения по-прежнему невозможно. В ряде случаев исходно нетяжелая ПЭ с легко контролируемой гипертонией и минимальной протеинурией (или в ее отсутствии), создавая ложное впечатление относительного благополучия, внезапно может изменить свое течение с легкого на крайне тяжелое с развитием угрожающих жизни женщины осложнений. Или ПЭ сразу может дебютировать признаками тяжелого микроангиопатического синдрома и острым повреждением почек в отсутствие АГ и протеинурии [34]. Полиморфизм клинической картины, по-видимому, обусловлен сложным патогенезом ПЭ, представленным комбинацией различных факторов [167].

Поражение почек при преэклампсии

ПЭ является одной из наиболее частых причин поражения почек во время беременности [238, 270, 306]. При ПЭ почечная патология, как правило, представлена протеинурией свыше 0,3 г/с, реже – нарушением функции почек. При

этом выраженность клинических проявлений, как и темпы их прогрессирования, могут значительно варьировать – от минимальной, персистирующей в течение нескольких недель, протеинурии до тяжелого нефротического синдрома, развившегося в течение нескольких часов, от снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) без изменения уровня креатинина до тяжелого ОПП [238, 270]. Более тяжелое поражение почек наблюдается при «ранней» ПЭ [27]. Так, в работе Козловской Н.Л. и соавт, посвященной сравнению клинических проявлений и ближайших почечных исходов нефропатии у пациенток, не имевших почечной патологии до беременности, при «ранней» ПЭ уровень протеинурии в среднем был почти в два раза выше, чем при «поздней» ПЭ, а СКФ (определенная методом Реберга-Тареева) была вдвое ниже – 70 мл/мин, достоверно отличаясь не только от нормальных значений, но и от показателей при «поздней» ПЭ, составивших 95 мл/мин. При этом у трети пациенток с «ранней» ПЭ зафиксировано изолированное снижение СКФ при нормальном уровне сывороточного креатинина [15].

Центральную роль в поражении почек, как и других органов при ПЭ, играет ишемизированная плацента, которая синтезирует и выделяет в материнский кровоток повышенные количества ангиогенных маркеров (sFlt-1 и sEng), разрушающих архитектуру синцития и усиливающих дисфункцию эндотелия [200]. sFlt-1 представляет собой белок, который способен связывать плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые являются важными медиаторами функции эндотелиальных клеток, особенно в фенестрированном эндотелии (мозг, печень, почечные клубочки). Соответственно, sFlt-1 действует как мощный антагонист VEGF и PlGF, связывая эти молекулы в кровотоке. Поскольку VEGF необходим для поддержания функционирования подоцитов и регуляции клубочковой фильтрации, его дефицит при ПЭ способен привести к повреждению клубочков [224]. Вот почему сегодня ПЭ, учитывая число осложненных ею беременностей, рассматривают как самый частый вид гломерулярной патологии. В клубочках VEGF в основном продуцируется подоцитами и регулирует функцию

эндотелиальных клеток. Еще в 2006 г V. Eremina и соавт. на экспериментальной модели продемонстрировали, что гетерогенная экспрессия подоцит-специфического VEGF в мышинной модели вызывает дисфункцию почек. Они пришли к выводу, что паракринная сигнальная блокада VEGF у мышей с ПЭ нарушает функцию эндотелиальных клеток [108]. В отсутствие VEGF нарушается как целостность, так и функция клубочка [314, 326].

Снижение СКФ, несмотря на сохраненный почечный кровоток, в основном связано с нарушением клубочковой проницаемости из-за повреждения эндотелия клубочков [240]. Воспалительные цитокины плацентарного происхождения, включая TNF, IL6 или IL17, уровень которых повышается при плацентарном окислительном стрессе, усиливают активность агонистических аутоантител (AT1) и сосудосуживающий ответ и повышают уровень sFlt-1 [104, 135].

Повышенная концентрация sFlt-1 противодействует защитному действию VEGF на эндотелиальные клетки и индуцирует высвобождение эндотелина-1. Продуцируемый эндотелин-1 связывается с рецепторами на подоцитах и приводит к их повреждению. В этом состоянии потеря нефрина приводит к дезинтеграции целевой диафрагмы, изменению актина и ремоделированию цитоскелета и, наконец, к протеинурии [238].

Нарушение функции почек часто выявляют у пациентов с ПЭ еще до выявления протеинурии [45].

Основным морфологическим признаком поражения почек при ПЭ является гломерулярный эндотелиоз. Его характерными особенностями служат отек эндотелиальных клеток клубочков, утрата ими фенестр и отслойка от базальной мембраны, что приводит к сужению просвета капилляров, иногда вплоть до полной окклюзии. Эти изменения позволяют рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА) [27, 238]. Как правило, тромбозы капиллярных петель при ПЭ не выявляются, однако при тяжелой или затянувшейся ПЭ, тромбы обнаруживают не только в гломерулярных капиллярах, но и в мелких внегломерулярных сосудах. Наиболее частой находкой при

иммунофлюоресцентном исследовании являются депозиты фибрина в капиллярах клубочков, которые чаще всего выявляются при ранней или тяжелой ПЭ [323]. Тяжесть ПЭ коррелирует с выраженностью эндотелиоза и наличием тромбоза капилляров клубочков [45].

Таким образом, преэклампсия — это заболевание матери, плода и плаценты, при этом плацента играет ключевую роль в патогенезе ПЭ.

Лечение и профилактика преэклампсии

Поскольку ПЭ – это болезнь плаценты, единственным радикальным методом лечения ее до настоящего времени остается родоразрешение [95], которое приводит к купированию всех клинических проявлений.

В связи с отсутствием средств медикаментозного лечения ПЭ особая роль уделяется ее профилактике.

В настоящее время имеются научно обоснованные доказательства того, что применение аспирина в группах высокого риска ПЭ может эффективно предотвращать развитие этого осложнения и снижать процент неблагоприятных исходов беременности [97, 353]. Аспирин, основным компонентом которого является ацетилсалициловая кислота, обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами и предлагается как наиболее перспективный препарат для профилактики ПЭ. Многочисленные крупные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), например, «Аспирин для доказательной профилактики преэклампсии» (ASPREE) [284] и исследование ASPIRIN [156] продемонстрировали, что низкие дозы аспирина (НДА), начатые с первого триместра, могут значительно снизить частоту ПЭ, но не вызывают значительных неблагоприятных исходов для матери или новорожденного [127, 280]. Поэтому еще в 2011 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила бюллетень, в котором предлагалось рассмотреть возможность профилактического приема 75 мг аспирина у лиц с высоким риском ТЭЛА [353]. Впоследствии эти рекомендации были одобрены американскими [38], китайскими [159], британскими [350], канадскими [218] и французскими [342] акушерскими ассоциациями.

Исследования также подтвердили, что низкомолекулярный гепарин (НМГ) снижает частоту ПЭ, перинатальную смертность и ЗРП у беременных женщин с высоким риском и улучшает исход беременности у пациенток [227, 281, 362]. Кроме того, поскольку НМГ не может пройти через плаценту, прямой риск для плода практически отсутствует, а массивное кровотечение или отслойка плаценты реже наблюдаются у беременных женщин, получающих НМГ [146].

1.4 Атипичный гемолитико-уремический синдром

Атипичный гемолитико-уремический синдром представляет собой одну из наиболее тяжелых форм ТМА.

Атипичный гемолитико-уремический синдром – системное заболевание, обусловленное неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента вследствие генетического дефекта (мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов системы комплемента) или аутоиммунной патологии (выработка аутоантител к CFH). Заболевание относится к ультраредким, орфанным патологиям, распространенность его составляет 2,4–9,4 случая на миллион среди лиц в возрасте до 20 лет и 4,9 на миллион во всех возрастных группах [356]. При этом долю аГУС, ассоциированного с беременностью, согласно данным международного регистра аГУС, приходится примерно 1/3 всех случаев заболевания у взрослых – 123 из 423 (29%) [145]. Частота аГУС во время беременности оценивается примерно в 1 случай на 25 000 беременностей [96].

1.4.1 Система комплемента и патогенез аГУС

Система комплемента представляет собой комплекс белков, активирующихся по каскадному принципу при наличии запроса. Это каскадная система предназначена для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов. Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого

иммунитета. [166, 288, 300]. В норме активация системы комплемента способствует удалению из организма микробов, поврежденных клеток и иммунных комплексов, а также развитию воспаления и воздействию на клеточную мембрану возбудителя.

Система комплемента активируется тремя различными путями: классическим (КПК), лектиновым (ЛПК) и альтернативным (АПК) путями (Рисунок 4). При этом важнейшим этапом ее активации является образование и регуляция С3-конвертазы. Все механизмы комплемента в иммунной защите, а именно опсонизация, фагоцитоз, воспаление и лизис клеток-мишеней, зависят от ферментативной стадии, которая генерирует С3-конвертазу.

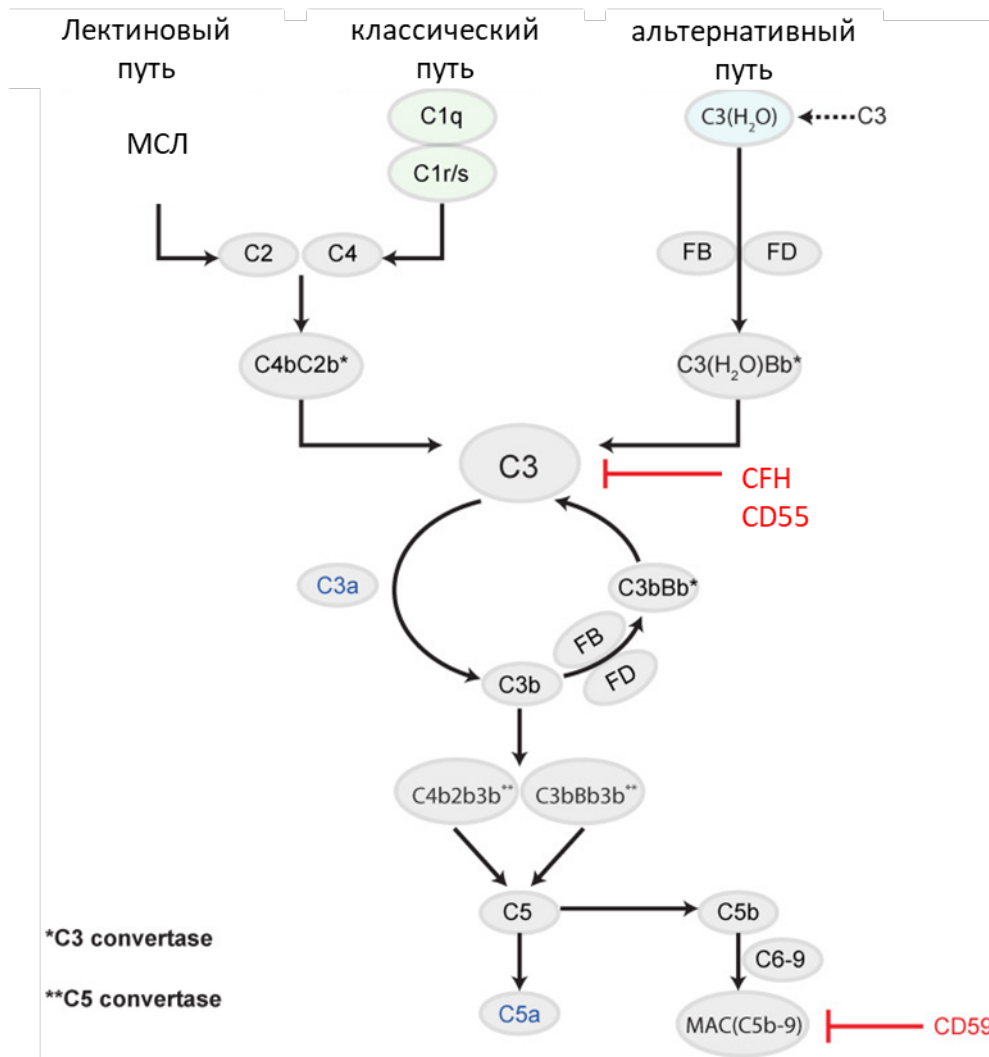


Рисунок 4 – Активация системы комплемента (адаптировано из [100])

Так, КПК активируется связыванием C1q с антителами, связанными с антигеном. Эта реакция активирует C1r, что приводит к образованию конвертазы КПК C3 (C4bC2b). ЛПК генерирует ту же C3-конвертазу, что и КПК (C3(C4bC2b)), но ее активация вызывается маннозо-связывающим лектином (МСЛ) и сериновыми протеазами, ассоциированными с МСЛ. АПК спонтанно активируется посредством гидролиза C3 (C3(H₂O)), который генерирует начальную конвертазу C3 (C3(H₂O) Bb). Все конвертазы C3 (CP/LP C4bC2b и AP C3bBb) могут присоединяться к фрагменту C3b и образовывать конвертазы C5 (CP/LP C4bC2bC3b и AP C3bBbC3b), которые расщепляют C5 на C5a и C5b.

Молекула C5b последовательно связывается с C6, C7 и C8, образуя C5b-8. Наконец, C5b-8 связывается с C9, который полимеризуется и образует трансмембранное кольцо, что приводит к образованию C5b-9, также известного как мембраноатакующий комплекс (МАК). Этот комплекс проникает через клеточную мембрану, образуя поры, которые разрушают осмотический барьер, приводя к набуханию и лизису клеток [166].

Особенностью АПК является его постоянная минимальная активация (механизм «холостого хода») [106]. Это возможно благодаря самопроизвольному превращению бионеактивной молекулы C3 в биоактивную C3(H₂O). Это позволяет генерировать C3b, который быстро инактивируется фактором H и фактором I в жидкой фазе или ковалентно связывается с поверхностью, а затем инактивируется на клетках-хозяевах. На поверхности клетки C3b связывается с фактором В (CFB), в результате чего образуется нестабильная C3-конвертаза – C3bB. Под действием фактора D (CFD) от последней отщепляется Ba фрагмент, а оставшийся Bb фрагмент стабилизирует молекулу, формируя C3-конвертазу АПК (C3bBb). C3-конвертаза расщепляет C3 на C3a и C3b фрагменты. При присоединении к C3-конвертазе C3b образуется C5-конвертаза (C3bBb(C3b) – энзиматический комплекс, расщепляющий C5-компонент комплемента). При расщеплении C5 образуется C5a и C5b фрагмент, запускающий сборку МАК. Отличительной особенностью C3-конвертазы АПК является ее способность не только присоединять C3b, а вновь расщеплять циркулирующие молекулы третьего компонента комплемента(C3) с формированием дополнительных фрагментов C3a и C3b, которые в свою очередь, опять соединяются с факторами В (CFB) и D (CFD), образуя новые молекулы мембраносвязанной C3-конвертазы. Таким образом, система C3-конвертазы поддерживает и многократно усиливает свою активность, что получило название «петли амплификации».

Постоянная активность альтернативного пути позволяет ему сразу идентифицировать патогены, не защищенные специфически от комплемента. Опсонизация за счет ковалентного связывания C3b с мишенью ускоряется петлей

амплификации. Эффекторные функции, возникающие в результате этой активации комплемента, включают: лизис патогена комплексом мембранной атаки C5b-9, опсонизацию и фагоцитоз патогена, активацию иммунных и неиммунных клеток хозяина анафилотоксинами комплемента, воспаление, стимуляцию адаптивного иммунного ответа и образование антител. Секретируемые антитела связываются с патогеном и создают иммунные комплексы, которые распознаются C1q и активируют классический путь. В совокупности эти механизмы способствуют элиминации возбудителя [229].

При этом неправильное направление атаки системы комплемента или неадекватный ответ АПК на возбуждение может привести к неизбирательному повреждению тканей и генерализованному воспалению [151, 157, 219, 331].

Чтобы предотвратить нежелательную агрессию комплемента и защитить ткани собственного организма от его атаки, в нормальных условиях активация комплемента строго контролируется многочисленными регуляторами [276].

Регуляция системы комплемента осуществляется белками-регуляторами системы комплемента.

Белки-регуляторы системы комплемента, контролируя функцию “всегда включено”, по сути, гарантируют, что как только каскад комплемента усилится, действие конечных продуктов (C5a и C5b-9) ограничится патогенами, защитив клетки-хозяева.

КПК и ЛПК контролируются ингибитором белка плазмы C1, предотвращающего инициацию КПК и ЛПК путем связывания и инактивации белка C1. Но максимально жесткая и многокомпонентная регуляция требуется для АПК. Основные регуляторные белки АПК — это факторы H (CFH) и I (CFI) в плазме, а на поверхности мембран - мембранный кофакторный протеин (MCP) и тромбомодулин (TNBD) [344].

Фактор комплемента H (CFH) является центральным регуляторным белком АПК. Он представляет собой жидкофазный белок, блокирующий образование C3-конвертазы и ускоряющий ее распад при АПК или КПК [229, 360]. Кроме того,

фактор Н является кофактором CFI в инактивации C3b, которая приводит к образованию неактивного фрагмента iC3b, не способного связываться с фактором В для образования C3-конвертазы. Молекула CFH имеет две области связывания C3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание C3b регулирует амплификацию АПК в плазме. Вторая область связывания находится в С-концевой части молекулы, в 19 и 20 экзонах, связывание с которыми нарушает способность C3b фиксироваться на поверхности эндотелия, что приводит к локальной инактивации АПК. Таким образом, CFH принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента. Кроме того, установлено важное значение CFH в регуляции функции тромбоцитов за счет блокирования активации комплемента на их поверхности, что, в свою очередь, приводит к уменьшению функциональной активности тромбоцитов и способствует снижению риска тромбообразования [229, 360].

Взаимодействие CFH с различными клеточными поверхностями контролируется так называемыми relate-белками CFH, принадлежащих к семейству CFH. Эта группа белков состоит из пяти различных членов (CFHR1–5), имеющих высокую гомологию последовательностей с CFH, что приводит к конкуренции между CFHR и CFH за связывание с C3b, C3d на клеточной поверхности [137, 315]. Следовательно, CFHR будут усиливать активацию комплемента, предотвращая действие CFH.

Фактор комплемента I (CFI) – сериновая протеаза, которая которая инактивирует C3b и C4b, приводя к формированию неактивного iC3b в присутствии растворимых (CFH) и/или мембраносвязанных кофакторов (MCP).

Во время образования C3-конвертазы различные регуляторы комплемента функционируют как кофакторы для CFI. Некоторые регуляторы также проявляют активность по ускорению распада, что снижает стабильность C3-конвертаз за счет ускорения диссоциации Bb от C3bBb и/или C2b от C4bC2b [229, 360].

Ингибиторы клеточных мембран, такие как CR1 и **мембранный кофакторный протеин (MCP, CD 46)**, действуют как кофакторы для инактивации

C3b и C4b. **MCP** – интегральный трансмембранный белок, который экспрессируется на поверхности клеток, где связывает C3b и является дополнительным кофактором для CFI. В основном MCP регулирует активность альтернативного пути комплемента на поверхности клеток [277].

Факторы В и D непосредственно участвуют в альтернативном пути C3 конвертазы. Фактор D (CFD) синтезируется в неактивном ферменте pro-FD, лишенном протеолитической активности [355]. Было высказано предположение, что эта форма зимогена расщепляется в форму с ограниченной активацией для поддержания базовых уровней, обнаруженных в АПК, но при связывании с открытым комплексом C3bB она становится полностью активированной [99, 289]. При активации CFD он связывается с CFB и расщепляет его. Это приводит к образованию C3-конвертазы АПК [232]. Фактор В связывается аналогичным образом с C3(H₂O) с образованием альтернативной конвертазы C3 [C3(H₂O) Bb] в жидкой фазе [60].

Фактор ускорения распада (DAF или CD55) и CD59 представляют собой гликозилфосфатидилинозитол (GPI)-заякоренные мембранные ингибиторы системы комплемента. DAF ускоряет распад конвертаз C3/C5, а CD59 ингибирует образование C5b-9, связываясь с C8 и C9. Связанный с ингибиторами клеточных мембран CR1 ген/-белок у (Cr1) является специфичным для грызунов мембранным регулятором, подобным MCP и DAF человека [245]. Эксперименты на животных с использованием, нейтрализующих Cr1 антител, показали, что Cr1 является важным регулятором комплемента в почках грызунов [246].

Активация комплемента состоит из непрерывной активации альтернативного пути и случайной (или более длительной) физиологической или патологической активации. В физиологических условиях регуляция комплемента всегда находится на более высоком уровне, чем активация. Регуляция заключается в роли мембранных кофакторных протеинов (CD35, CD46, CD55 и CD59), а также регуляторов плазмы факторов Н и I. [168]. В норме на здоровых эндотелиальных клетках депонированный C3b быстро инактивируется регуляторными молекулами,

включая CFH, MCP и CFI. Для связывания фактора В и образования конвертазы С3 фактор В диссоциируется CFH и DAF, предотвращая чрезмерное повреждение ткани хозяина.

Потребность в усилении регуляции комплемента возникает при острофазовых реакциях и беременности и достигается повышением синтеза белков-регуляторов печени. В условиях клиники активировать регуляцию комплемента можно за счет введения дополнительных регуляторов трансфузиями СЗП.

Регуляция нарушается мутациями регуляторов комплемента и/или наличием аутоантител к фактору Н. Уровень активации комплемента может повышаться при инфекциях, трансплантации, приеме некоторых лекарств, беременности или злокачественных новообразованиях. Общий результат всех эффектов активации и регуляции, усиливающих или ингибирующих, может определять, будет ли активация подавлять регуляцию, ведущую к патологическому процессу или способствовать ей.

Патогенез аГУС

Атипичный ГУС возникает, когда происходит неадекватная чрезмерная активация альтернативного пути комплемента [225, 251, 335], что приводит к повреждению эндотелия. Мутации в генах регуляторных белков комплемента, приводя к количественному или, чаще, функциональному дефициту, нарушают их регулируемую роль в отношении альтернативного пути комплемента [250, 251].

Результатом этого является активация каскада комплемента на поверхности эндотелиальных клеток клубочков, что приводит к повреждению эндотелия, тромбозу, лизису эритроцитов и развитию комплемент-опосредованной ТМА [202, 231]. При этом само по себе повреждение эндотелия также вызывает активацию комплемента, усугубляя ТМА. Более того, имеются данные, позволяющие предположить, что микроангиопатический гемолиз, в свою очередь, способствует дальнейшей активации комплемента, таким образом, закрепляя порочный круг [123, 169].

Причиной неадекватной активации комплемента при аГУС является нарушение регуляции АПК, в первую очередь обусловленное генетическим дефектом белков-регуляторов системы комплемента [225, 251] и/или наличием аутоантител против ингибиторов активации комплемента (например, CFH). Унаследованное (первичный аГУС) или приобретенное (вторичный ГУС) нарушение регуляции АПК приводит к нарушению защиты поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к аномальному образованию MAC на поверхности эндотелиальных клеток, апоптозу эндотелиальных клеток и развитию ТМА.

На сегодняшний день сообщается, что примерно у 60% пациентов с аГУС имеются мутации в генах, регулирующих комплемент [4, 41].

В 2016 г для более точного определения генетического дефекта обществом по изучению человеческого генома (Human Genome Variation Society) [102]. было предложено перестать использовать термины «мутация» и «полиморфизмы», поскольку они, по сути, обозначают одно и то же – замену в гене, отличаясь только по частоте встречаемости. Было рекомендовано применять термин «генетические варианты или изменения», а также «варианты последовательности», а вместо термина «патогенный» - использовать термин «изменяющий функцию». Тем не менее, на сегодняшний день, как в литературе, так и в разговорной практике, остались и широко используются привычные термины.

Генетические варианты системы комплемента можно в целом разделить на инактивирующие мутации, или мутации со снижением функции, в генах, кодирующие белки, регулирующие комплемент (CFH, CFI и MCP) или мутации с усилением функции («активирующие мутации») в генах, которые кодируют белки, активирующие комплемент (C3 и CFB).

Наиболее частыми инактивирующими мутациями, наблюдаемые при аГУС, являются мутации CFH, которые встречаются в 21–25% случаев. Согласно недавно опубликованным данным Глобального регистра аГУС, 100 из 482 (21%) пациентов были носителями мутаций CFH, 37 из 395 (9%) — мутаций MCP/CD46 и 26 из 406

(6%) — мутаций CFI. [299]. V.Krishnappa и др. (2018) опубликовали метаанализ 259 случаев аГУС, пациентам с которым в период с 2005 по 2015 год было выполнено генетическое исследование. Этот анализ показал еще более высокую частоту - 50% - мутаций CFH у этого контингента больных (69 из 139) [188]. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мутаций CFH у взрослых и детей со спорадическим или семейным ГУС [298]. Некоторые мутации (названные мутациями типа 1) связаны с количественным дефицитом CFH (снижение содержания CFH в плазме), но многие, включая большинство мутаций в SCR19 и 20, связаны с нормальным уровнем фактора в плазме, однако функциональная активность его снижена (мутации 2 типа). Мутации первого типа, как правило, гомозиготные и ассоциированы с низкими концентрациями C3 и CFH в плазме, которые выявляются только у 30-50% пациентов. Эти мутации наблюдаются существенно реже, чем гетерозиготные, которые в большинстве случаев обуславливают функциональный дефицит, т. е. являются мутациями 2 типа. В этом случае уровень C3 в плазме может быть нормальным [247]. Наконец, ген CFH находится в непосредственной близости от генов CFHR1-5, кодирующих пять родственных CFH белков. CFH и CFH-R имеют высокую степень идентичности последовательностей, что предрасполагает к сложным перестройкам, ведущим к нефункциональным вариантам CFH [344].

Установлено, что у 5–10% пациентов с аГУС генетический дефект в виде гомозиготной делеции в генах белков CFHR1 и 3, связан с присутствием аутоантител к фактору H, обладающих способностью подавлять регуляторную функцию CFH [120,]. Наличие этих аутоантител варьирует между различными этническими группами населения от 9% у европейских пациентов до 56% - в Индии [239, 361], чаще встречаясь у детей (25-50%), чем у взрослых пациентов (5-10%) [139]. До 12% пациентов с аГУС имеют различные комбинации 2 и более мутаций CFH, CFI, MCP, C3, CFB или тромбомодулина (TNBD) [165, 250].

Кроме того, в последнее время обсуждается участие в патогенезе аГУС и генетических аномалий в системе гемостаза, в первую очередь мутаций генов

ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), тромбомодулина (ТНBD) и диацилглицеролкиназы эпсилон (DGKE) [70]. Так, по данным литературы, при обследовании 36 больных со спорадическим аГУС почти у 5% были дополнительно обнаружены мутации гена РАI-1 [70]. Предположение о дополнительном вкладе нарушений в системе гемостаза в развитие аГУС было подтверждено и нашими собственными данными. Так, в работе по оценке генетического профиля у пациенток с акушерским аГУС у одной из пациенток, не имевшей значимых мутаций генов системы комплемента, были выявлены множественные полиморфизмы генов системы гемостаза (всего 6), в том числе гомозиготная мутация гена РАI-1 и 3 мутации генов ферментов фолатного цикла [18].

Частота выявления тех или иных мутаций в генах комплемента зависит от региона проживания. Так, полиморфизм в С5 (с2654 G> A;pArg) был обнаружен у японских пациентов, которые продемонстрировали при этом слабый ответ на комплемент-блокирующую терапию [248], при этом в других популяциях данная мутация не выявлялась.

Пенетрантность генов, ассоциированных с аГУС, в семьях низка и не превышает 50%, о чем свидетельствует развитие аГУС менее чем у половины членов семьи, являющихся носителями одной и той же мутации [250]. Риск развития аГУС увеличивается до 70% с возрастом, при наличии комбинированных мутаций (3–10% пациентов) [66], полиморфизмов МСР (ggaac) или СFH (H3) [77], или развития состояния, мощно активирующего комплемент. Роль полиморфизмов и мутаций с неясным клиническим значением в развитии заболевания у пациентов без патогенных мутаций до конца не определена, поскольку они часто встречаются в общей популяции и вряд ли сами по себе могут способствовать развитию заболевания [107]. Вероятно, в подобных случаях главную роль играют дополнительные комплемент-активирующие состояния, служащие триггерами вторичного ГУС. Атипичный ГУС, ассоциированный с антителами к фактору H, может быть как вторичным, так и первичным, поскольку антитела к фактору H связаны в 90% случаев с гомозиготной делецией CFHR1–3.

Учитывая неполную генетическую пенетрантность, в настоящее время есть основания рассматривать аГУС как классическое заболевание, развивающееся по механизму «двойного удара» вследствие сочетания генетического фона, предрасполагающего к развитию болезни («первый удар»), и триггера – внешнего фактора, дополнительно активирующего комплемент и тем самым инициирующего ее развитие («второй удар»).

Важность триггерных событий, которые M.Riedl и соавт. назвали «ударами» [278], позволила предложить концепцию роли в развитии аГУС комплемент-активирующих состояний (КАС), усиливающих естественную склонность комплемента к самоамплификации [292].

В роли КАС могут выступать 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 [117, 301], хотя в ряде случаев (особенно при поздней диагностике аГУС) КАС верифицировать не удастся [12, 257].

1.4.2 Клинические проявления аГУС

Большинство пациентов с аГУС имеют полную триаду ТМА уже в дебюте заболевания: анемию (гемоглобин < 100 г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (шизоцитоз, снижение уровня гаптоглобина, повышение ЛДГ), тромбоцитопению (количество тромбоцитов < $150\,000 \times 10^9$, обычно от $30\,000$ до $60\,000 \times 10^9$) и органную дисфункцию. В 100% случаях при аГУС наблюдается поражение почек, которое в большинстве случаев манифестирует ОПП с наличием олиго/анурии или без нее. У пациентов с сохраненным диурезом отмечается протеинурия разной выраженности. При постепенном развитии заболевания может развиваться нефротический синдром. Возможно появление гематурии. Большинство пациентов с аГУС в момент госпитализации нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. У многих взрослых пациентов уже в исходе

первого острого эпизода ТМА развивается терминальная почечная недостаточность. При этом примерно в 17% случаев в дебюте заболевания отмечается лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек. Тем не менее, в отсутствие лечения, независимо от характера манифестации болезни, в исходе почечного поражения при аГУС всегда развивается терминальная почечная недостаточность [7, 76, 251, 356]. Артериальная гипертония встречается часто, нередко злокачественная. АГ возникает как из-за перегрузки объемом при олигурии/анурии, так и из-за гиперренинемии, вторичной по отношению к почечной ТМА. Возможны сердечная недостаточность или неврологические осложнения вследствие артериальной гипертензии.

Внепочечные проявления наблюдаются у 20% больных [250]. Наиболее частым является поражение ЦНС (48% больных), проявляющееся раздражительностью, сонливостью, судорогами, диплопией, корковой слепотой, гемипарезом или гемиплегией, ступором, комой. Поражение ЦНС может быть обусловлено как ишемическим повреждением головного мозга при ТМА, так и артериальной гипертензией (синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии с преобладанием гиперинтенсивности заднего белого вещества в теменно-затылочной области) [184]. В 40% случаях наблюдается поражение сердца с развитием в 3% случаях инфаркта миокарда [250, 293]. Поражение легких развивается у 10-30% пациентов и может проявляться геморрагическим альвеолитом или острым респираторным дистресс-синдромом с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается приблизительно у 30% больных аГУС и проявляется диареей, тошнотой, рвотой, абдоминальным болевым синдромом, острым панкреатитом. Описано острое развитие сахарного диабета. У небольшой части больных наблюдаются ишемические некрозы печени, значительная выраженность которых может привести к развитию цирроза. Редким проявлением аГУС является некротическое поражение кожи с развитием дистальной ишемической гангрены, приводящей к ампутации пальцев рук и ног [76, 173]. Примерно у 6% пациентов

развивается полиорганная недостаточность, связанная с генерализацией ТМА, с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением [250].

В большинстве случаев наблюдается острое, быстро прогрессирующее течение заболевания, однако примерно у 20% пациентов [307] может наблюдаться подострое или хроническое течение ТМА. Кроме того, возможно проявление болезни неполными формами ТМА (без анемии и/или тромбоцитопении и/или органного поражения) и даже описывается “скрытая активность аГУС”, характеризующаяся протеинурией или необъяснимой анемией как единственными проявлениями в отсутствии других признаков ТМА [294].

1.4.3 Беременность и аГУС

Беременность является наиболее частым триггером аГУС для женщин [113, 114, 145, 148, 255]. Так, аГУС, ассоциированный с беременностью, составляет более 7% всех случаев аГУС в целом. По данным французских авторов, в наиболее крупной из опубликованных серии исследований, акушерский аГУС (а-аГУС) представлял 16% всех случаев аГУС, возникающих у женщин в возрасте от 18 до 45 лет, при расчетной заболеваемости аГУС в общей популяции $\sim 0,5$ на 10^6 человек) и около 20% всех случаев заболевания среди женщин [115].

Акушерский аГУС является одной из наиболее тяжелых форм акушерской ТМА отличается неблагоприятным почечным прогнозом (у 75% пациенток с а-аГУС развивается терминальная ПН уже в исходе ОПП), а также ведущей причиной перинатальной или материнской заболеваемости и смертности [69, 113].

Трактовка аГУС во время беременности до настоящего времени вызывает затруднения – первичный или вторичный этот процесс, обсуждается до настоящего времени, и сегодня обе точки зрения имеют сторонников.

Исходно а-аГУС рассматривали именно как вторичную форму ТМА, связь аГУС и беременности объясняли активацией комплемента во время самого процесса гестации. Так, физиологическая беременность как таковая сопровождается умеренной активацией системы комплемента, обусловленной иммунологическим конфликтом между «полу-аллотрансплантатом» – плодом и организмом матери. При этом активация комплемента исходно необходима для самой успешной беременности. Так, Хи и соавт. на экспериментальной модели продемонстрировали раннее самостоятельное прерывание беременностей у мышей с отсутствием ингибитора С3 компонента комплемента Crry [354]. Таким образом, хотя определенная активация С3 необходима для нормального развития плаценты [92], требуется соблюдение баланса между ней и ингибированием комплемента [103, 341]. Чрезмерная активация комплемента может вызвать развитие острой комплемент-опосредованной ТМА у пациенток, имеющих генетический дефект в системе АПК [113] и в 2010 г F. Fakhouri установил сходство частоты генетических дефектов у пациенток а-аГУС с таковой в общей популяции больных аГУС (56% vs 60% соответственно), отнеся таким образом а-аГУС к обычному аГУС, для которого сама беременность стала триггером [113].

Однако принимая во внимание исходно имеющуюся во время беременности активацию комплемента, следовало бы ожидать манифестации аГУС уже при первой беременности и в любом сроке процесса гестации. Между тем накопленный к настоящему времени собственный опыт и анализ публикаций, посвященных акушерскому аГУС, свидетельствует о развитии подавляющего большинства случаев акушерского аГУС (75-95%) уже после родоразрешения – в раннем послеродовом периоде (от нескольких часов до 60 суток) [12, 69, 114, 147, 234].

Кроме того, примерно половина женщин с а-аГУС, как по данным литературы, так и по результатам собственных более ранних исследований уже имели в анамнезе от одной до нескольких беременностей, которые, независимо от их числа, протекали благополучно и закончились рождением здоровых детей [10, 14, 148, 186]. А частота патогенных мутаций, ассоциированных с аГУС, у

пациенток с а-аГУС выявлялась примерно в половине случаев (по разным данным, от 45 до 56%) [69, 114, 125, 148].

В качестве причины нормального течения беременности у женщин с генетической дисрегуляцией системы комплемента рассматривались как локальные механизмы защиты плаценты, ведущим из которых является экспрессия на поверхности трофобласта белков DAF (decay accelerating factor), MCP и молекулы CD59, которые ингибируют комплемент за счет снижения активности C3конвертазы АПК [113, 136], так и фетальные, наследуемые от родителей, регуляторы активности системы комплемента [113]. Содружественная работа этих регуляторных факторов формирует многоуровневую антикомплементарную защиту, по-видимому, способную уравновесить даже незначительную активацию материнского комплемента, возможную при физиологическом течении процесса гестации. И удаление плаценты – основного защитника от комплементзависимого повреждения – в сочетании с имеющимся после родов воспалением, обусловленным наличием обширной раневой поверхности в матке, попаданием в материнский кровоток клеток плода, кровотечением, инфекцией может обсуждаться как одна из причин развития аГУС именно после родоразрешения [113]. Однако это, опять же, не объясняет тот факт, что у пациенток с а-аГУС, даже имеющих патогенные мутации комплемента, не все беременности протекают с развитием ТМА.

В дальнейшем, наоборот, а-аГУС был отнесен к вторичным ТМА, при которых частота идентификации генетического дефекта не отличается от общепопуляционной (5% против 6 и 8% среди здоровых доноров Франции и Европы соответственно) [56, 69, 192].

Так, авторы опубликованного в 2020 г систематического обзора, посвященного проблеме а-аГУС (всего 796 статей, опубликованных до 2018 г), с описанием 54 случаев развития заболевания во время беременности или после родоразрешения и 12 случаев беременностей у пациенток с установленным ранее диагнозом аГУС [148] установили, что острой ТМА чаще всего предшествовали

кесарево сечение (70%), преэклампсия (57%), акушерское кровотечение (22%) или внутриутробная смерть плода (7/25, 28%), реже - выкидыши или прерывания беременности (у 4 женщин). Несколько ранее аналогичные результаты были представлены в исследованиях испанских [158] и австрийских [125] авторов, наблюдавших 22 и 7 пациенток с а-аГУС соответственно и пришедших к заключению, что заболевание, скорее всего, могло быть спровоцировано преэклампсией, инфекцией, кровотечением, оперативными вмешательствами. Однако, в единичных работах обсуждалось развитие а-аГУС и при неосложненной беременности [69, 192].

Акушерский аГУС, как и аГУС в целом, характеризуется крайне тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом с быстрым, особенно в отсутствие патогенетического лечения, прогрессированием до терминальной почечной недостаточности (ТПН) или развитием летального исхода [114, 115, 148]. Особенностью а-аГУС по сравнению с общепопуляционным аГУС является более высокая клиничко-лабораторная активность с более тяжелой полиорганной недостаточностью (среднее число пораженных органов $3,64 \pm 1,16$ vs $2,57,00 \pm 1,41$, $p < 0,001$) и тяжелым поражением почек [12]. При этом ни количество КАС, ни наличие/отсутствие патогенных мутаций системы комплемента как по результатам наших исследований, так и по данным литературы, не оказывают существенного влияния на течение и исход а-аГУС [10, 24, 69, 158].

В отличие от общепопуляционного аГУС, при а-аГУС не описаны случаи субклинического течения ТМА или ее неполных форм. Поражение почек при а-аГУС практически во всех исследованиях представлено тяжелым ОПП с олигоанурией, быстрым нарастанием креатинина и потребностью в диализе уже в дебюте заболевания у подавляющего большинства женщин (по разным данным, от 71 до 86%) [13, 69, 114, 148, 158]. В исследовании A.VrueI и соавт., в которое было включено 87 пациенток с а-аГУС, восьми пациенткам (преимущественно с нормальным количеством тромбоцитов) была выполнена биопсия почки, выявившая типичные признаки тромботической микроангиопатии.

Так же, как и при аГУС в целом, диагноз а-аГУС является диагнозом исключения [115].

1.4.4 Диагностика и лечение аГУС

До настоящего времени не существует единого экспресс-теста или специфического теста для диагностики аГУС. Атипичный ГУС следует заподозрить при наличии ТМА с активностью ADAMTS13 выше 10% и отсутствии сопутствующего состояния или воздействия лекарственных средств, а также при отсутствии положительной динамики в состоянии пациента, несмотря на адекватное лечение сопутствующего состояния [194]. В случае развития в дебюте болезни диареи или других симптомов поражения ЖКТ в виде тошноты, рвоты, болей в животе, необходимо проведение скрининга на STEC-ГУС. Диагноз STEC-ГУС основывается на идентификации возбудителя (посев кала) или определении шига-токсина методом полимеразной цепной реакции в стуле или ректальном мазке, определении в сыворотке крови шига-токсина или антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli (в России - O157:H7) [129].

Другие признаки, указывающие на наличие аГУС, включают в себя наблюдение за семейным анамнезом, рецидивом после трансплантации и особенно тяжелым или быстро прогрессирующим клиническим течением. Генетическое и функциональное тестирование на дисрегуляцию комплемента может дать представление о возможном риске рецидива в трансплантате или при попытке отмены патогенетической терапии [352].

Патогенетической терапией как при общепопуляционном, так и при акушерском аГУС, является блокада неадекватной активации комплемента [117, 205]. В настоящее время единственным доступным эффективным комплемент-блокирующим препаратом является экулизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту

комплемента. Также уже одобрен ингибитор C5 длительного действия второго поколения под названием равулизумаб [328]. Будущие блокаторы комплемента, влияющие на каскад комплемента (например, на уровне активации C3 или образования MAC/C5b-9 или путем блокирования РНК C5), находятся в разработке.

1.5 Катастрофический антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системная аутоиммунная тромбофилия, обусловленная присутствием циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА), и характеризующаяся сосудистыми тромбозами и патологией беременности [29, 235]. Заболеваемость АФС составляет 21 случай на 100 000 населения в год, распространенность — 40-50 случаев на 100 000 населения [48, 233, 259]. Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из наиболее частых приобретенных форм тромбофилии. Патогенез АФС обусловлен связыванием антифосфолипидных антител с рецепторами на эндотелиальных клетках, что приводит к ингибированию эндотелиальной синтазы оксида азота, нарушая продукцию и высвобождение оксида азота, что в конечном счете вызывает эндотелиальную дисфункцию [343].

Основными клиническими проявлениями АФС являются тромбозы (артериальные, венозные или микрососудистые) и осложнения беременности (выкидыши, поздняя внутриутробная гибель плода и тяжелая преэклампсия) [235], в связи с чем выделены тромботический и акушерский варианты АФС [259]. Критерии акушерского АФС включают потерю плода в сроки более 10 недель беременности, привычный ранний выкидыш (3 и более выкидышей до 10 недель) и тяжелую преэклампсию или HELLP-синдром [235].

Циркуляция антифосфолипидных антител сопряжена с высоким риском осложнений беременности. Связь специфических АФА с акушерскими осложнениями (риск потери плода, гипертензивные осложнения беременности,

КАФС) были продемонстрированы в исследовании PREGNANTS [290] и масштабном исследовании Liu L и соавт с общим числом участников 212 954 человека, из которых 770 были беременные с АФС [203]. По результатам проведенного метаанализа систематического обзора доказательств связи АФА с преэклампсией, выполненного Prado AD. и соавт., отношение шансов (ОШ) для ассоциации АФА с преэклампсией составило 2,86 (95% доверительный интервал [ДИ], 1,37-5,98), а ОШ для АФА и тяжелой преэклампсии – 11,15 (95% ДИ 2,66-46,75) [265, 296]. В исследовании J. Gebhart риск осложнений беременности у пациенток с персистирующим волчаночным антикоагулянтом составил 70% [130]. А работа M.Larosa и соавт. продемонстрировала на 40 пациентках с АФС связь АФА именно с тяжелыми осложнениями беременности - с HELLP-синдромом в 18 случаях (45%), эклампсией в 6 (15%), отслойкой плаценты в 3 (7,5%), КАФС в 3 (7,5%) и гибелью плода и новорожденного в 11 и 15 случаях [191].

По классификации выделяют первичный АФС (не связанный с теми или иными причинами и развивающийся примерно у половины пациентов -54%), вторичный АФС – у 46%, (ассоциированный в первую очередь с СКВ, реже с другими системными заболеваниями, болезнью Крона, опухолями, лекарствами, инфекциями и т.д.) и развивающийся менее, чем у 1 % пациентов КАФС [29, 235].

Катастрофический антифосфолипидный синдром – редкий, но почти в половине случаев фатальный вариант антифосфолипидного синдрома (АФС), характеризующийся поражением не менее 3 органов с развитием полиорганной недостаточности в течение относительно короткого срока (не более 7 дней) у пациентов с антифосфолипидными антителами (антикардиолипиновые антитела и/или антитела к β 2-гликопротеину 1-го типа (β 2-ГП-1) и/или волчаночный антикоагулянт), в основе которого лежит генерализованная тромботическая окклюзия сосудов малого калибра [44, 50, 81]. Примерно у половины пациентов КАФС может быть первым проявлением антифосфолипидного синдрома [81]. Более чем у половины пациентов (60-64%) выявляются различные триггерные факторы, наиболее частыми из которых являются инфекции (E.coli, Shigella,

Salmonella, Streptococcus, Staphylococcus, Chlamydia) – 27%; беременность (22%), травмы и хирургические вмешательства (15%), также играют роль в развитии заболевания отмена антикоагулянтов, лекарства (тиазидные диуретики, оральные контрацептивы, иАПФ), обострение СКВ, при этом нередко наблюдается сочетание нескольких факторов [2, 322].

1.5.1 Патогенез КАФС, роль активации комплемента

В патогенезе КАФС на сегодняшний день не определен единый объединяющий механизм, что отражает неоднородность патогенного воздействия на развитие заболевания. Обсуждается ингибирование естественных антикоагулянтных и фибринолитических систем, активация клеток сосудов, в том числе эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, прокоагулянтные эффекты, но одну из ведущих ролей в развитии КАФС в последнее время отводят активации комплемента с высвобождением провоспалительных цитокинов [44, 90].

Роль комплемента в развитии АФС стала изучаться с начала XXI века [8]. Так, Y. Munakato et al. продемонстрировали высокую частоту выявления комплемент-связывающих АКЛ у пациентов с первичным (ПАФС) и вторичным АФС, и связь их с рецидивами тромбозов [242], Ramos-Casals et al. установили, что у больных СКВ антитела к фосфолипидам и клинические признаки АФС чаще выявляются при наличии гипокомплементемии [268]. Значительная частота гипокомплементемии у больных с АФС-ассоциированной нефропатией при первичном и вторичном АФС и достоверно более низкий уровень комплемента у больных с волчаночным нефритом (ВН) и циркулирующими АФА, по сравнению с таковым у больных без АФА, были обнаружены в исследованиях Н.Л. Козловской и соавт. [16]. Норвежские ученые описали снижение уровней С3 и С4 компонентов комплемента в сочетании со значительным повышением содержания в сыворотке крови мембраноатакующего комплекса С5b-9 (МАК) у пациентки с АФС и СКВ, что может свидетельствовать об активации не только классического, но и

альтернативного пути комплемента при вторичном АФС [53]. В исследовании S.S.Pierangeli et al. было установлено, что активные компоненты комплемента C3 и C5a способны индуцировать как АФА-опосредованный тромбоз, так и активацию эндотелиальных клеток, причем моноклональные анти-C5-антитела могут изменять протромбогенные свойства АФА [261].

Обращает на себя внимание значительно более выраженная активация комплемента при КАФС по сравнению с таковой при «обычном» АФС. Так, в исследовании S.Chaturvedi и соавт, в которое было включено 74 пациента с системной красной волчанкой (СКВ), 59 - с АФС и 7 пациентов с КАФС, отложения C5b-9 на поверхности клеток присутствовали у 85,7 % пациентов с КАФС, 35,6 % АФС и только в 6,8 % СКВ, при этом более выраженная активация комплемента наблюдалась у пациентов с тройной позитивностью АФА. Кроме того, проведенное генетическое исследование системы комплемента выявило у 60% пациентов с КАФС патогенные мутации системы комплемента, аналогично результатам генетического исследования комплемента у пациентов с аГУС. В то же время, у пациентов с АФС или СКВ частота выявления патогенных мутаций комплемента не отличалась от таковой в общей популяции (22%, 29% и 23% соответственно) [90].

Схожая выраженность активации комплемента при КАФС и аГУС была подтверждена в исследовании К.А.Демьяновой по сравнительному анализу изменений системы комплемента при КАФС и аГУС. Результаты исследования продемонстрировали сходные изменения факторов комплемента, регулирующих активность альтернативного пути (CFH, CFI) и усиливающих ее (CFB, CFD), при обеих формах ТМА, что позволило выдвинуть концепцию возможного развития КАФС у больных, имеющих генетический дефект в системе комплемента [3, 5]. Таким образом, в настоящее время к развитию КАФС также можно применить патогенетическую модель «двойного удара», в которой АФА являются «первым ударом» и могут индуцировать активацию комплемента и вызывать тромбоз. «Вторым ударом» является комплемент-опосредованное

микротромбообразование, вклад в который могут вносить патогенные мутации генов, регулирующих комплемент, а также триггеры, усиливающие активацию комплемента (инфекция, хирургическое вмешательство, беременность или аутоиммунное заболевание (как и при аГУС)). Кроме того, активация комплемента возможна за счет активации комплемента АФА и воздействия тромбина. [283].

1.5.2 Клиническая картина, диагностика и лечение КАФС

Клиническая картина, как правило, представлена симптомами поражения паренхиматозных органов за счет окклюзии микроциркуляторного русла (капилляры, мелкие артерии). Наиболее часто при КАФС наблюдается поражение почек в 73%, легких в 60%, головного мозга в 56%, сердца в 50%, кишечника, за которыми следует поражение надпочечников, яичек, селезенки, поджелудочной железы и более частое, по сравнению с другими формами ТМА, тяжелое поражение кожи - 47% (с развитием ишемических некрозов и гангрены) [81, 283].

Для своевременной диагностики и раннего начала терапии в 2002 г были приняты диагностические критерии КАФС (Таблица 1) [50].

Таблица 1 – Диагностические критерии КАФС (принятые на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.)

<p>1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов¹</p> <p>2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели.</p> <p>3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе².</p> <p>4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к антикардиолипину, и/или анти-b2-гликопротеину I³</p> <p>Диагнозу КАФС (definite CAPS) соответствует наличие всех четырех указанных критериев.</p>
<p>Вероятный диагноз КАФС (probable CAPS) можно заподозрить при обнаружении следующих комбинаций критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – всех четырех критериев с вовлечением двух органов или систем органов; – всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 недель после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС); – критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически); – критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение первого месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию)
<p>¹Диагноз тромбоз почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии – более 180/110 мм рт. ст., протеинурии – более 500 мг/сут.</p> <p>²При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.</p> <p>³Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в двух случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 недель)</p>

Современные возможности терапии позволяют снизить процент летальности при аКАФС до 30–35%, однако эти цифры чрезвычайно высоки [44, 283]. Лечение включает в себя быстрое внутривенное введение гепарина, кортикостероидов, плазмаферез и/или внутривенное введение иммуноглобулинов или ритуксимаба [178]. Циклофосфамид рекомендуется в случаях вторичного АФС, связанного с СКВ [44, 178].

1.5.3 Акушерский КАФС

Акушерский КАФС составляет всего порядка всего 6% случаев КАФС и его описания в литературе крайне скудны [141]. Обзор работ по КАФС с 1994 по 2020 гг выявил описания всего 17 случаев акушерского КАФС [89]. При этом, в отличие от аГУС, акушерский КАФС может развиваться на любом сроке беременности [116]. В обзоре S. Chaturvedi и соавт. описан дебют КАФС в сроки от 13 до 38 недель гестации [89]. По данным José A Gómez-Puerta, проанализировавшего регистр 250 пациентов с КАФС, в который вошли 15 пациенток с акушерским КАФС, в 7 из 14 (50%) случаев КАФС развился во время беременности, в 6 (43%) - в послеродовом периоде и в 1 (7%) - после выскабливания по поводу гибели плода [141].

По течению акушерский КАФС мало отличается от общепопуляционного: по данным J.A. Gómez-Puerta у пациентов с КАФС, не связанным с беременностью или послеродовым периодом, была выше частота поражения сердца ($p = 0,02$) и ретикулярного ливедо ($p = 0,025$), однако частота поражения легких, почек, ЦНС была сопоставима в обеих группах. Более того, процент летальности был также одинаков в группе пациенток с а-КАФС и пациентов с КАФС в целом 7 из 15 (47%) и 111 из 240 (46%) соответственно [141]. В исследовании S.Chaturvedi и соавт, опубликованном в 2021 г, среди всех случаев аКАФС с известным исходом материнская смертность составила 23,5%, выздоровели 41% женщин, в 12% случаев развилась ХБП 2 ст. (у остальных исход был неизвестен). Исход для плода был более трагическим - умерло 65% детей [89].

1.6 Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТТП представляет собой системную форму ТМА, в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле ряда органов, опосредованное сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда (VWF) в условиях

дефицита ADAMTS 13, обусловленного образованием аутоантител к ADAMTS 13 или его генетическим дефектом [133].

В норме ADAMTS13 «режет» сверхкрупные мультимеры VWF, обладающие очень высокой протромбогенной активностью, на более мелкие, неактивные в отношении тромбообразования, фрагменты. Дефицит ADAMTS13 приводит к накоплению сверхкрупных мультимеров VWF на эндотелиальных клетках [187]. Поток крови «разворачивает» мультимеры VWF, которые, таким образом, образуют протромботические нити в микрососудах, массивную адгезию и агрегацию тромбоцитов с быстрым образованием диссеминированных микротромбов, что приводит к развитию ТМА.

В дополнение к центральной роли дефицита ADAMTS13 в патогенезе ТТП обсуждается и роль эндотелиальных клеток (как и при других формах ТМА), которые представляют собой основное хранилище мультимеров VWF [140]. Многие исследования ТТП описывают эндотелиальное повреждение (отек/некроз и субэндотелиальные гиалиновые отложения при морфологическом исследовании) и связь биомаркеров с активацией эндотелия. Последняя представляет собой «второй удар», который вызывает дополнительное массивное высвобождение сверхкрупных мультимеров VWF в микроциркуляцию [79].

Особенностью течения ТТП является выраженная тромбоцитопения (часто $< 30 \times 10^9/\text{л}$). Также недавние исследования показали, что тромбоцитопения усугубляется недостаточной продукцией костным мозгом молодых тромбоцитов [273, 363]. В клинической картине для ТТП характерно ишемическое повреждение органов, в первую очередь, центральной нервной системы (60%), а также сердца (25%), желудочно-кишечного тракта (35%). Почки, в отличие от аГУС, поражаются не у всех пациентов, а только в 40% случаев и характеризуются менее тяжелым течением: ОПП развивается всего у 10-27% пациентов, при этом уровень креатинина, как правило, не превышает 200 мкмоль/л, а потребность в диализе отмечается только в 1-2% случаев [153].

Беременность, особенно во втором и третьем триместре, является фактором риска развития ТТП [118, 131]. Было высказано предположение, что физиологическое увеличение содержания VWF во время беременности приводит к снижению уровня протеазы ADAMTS13. Это может означать, что активность ADAMTS13 у женщин с генетическим (ранее бессимптомным) дефицитом протеазы ADAMTS13 снижается настолько, что это приводит к клиническим проявлениям тромботической микроангиопатии [118, 131].

Ключевым диагностическим маркером в диагностике ТТП является определение активности ADAMTS 13. При ее снижении менее 10% диагноз ТТП не вызывает сомнений [133, 304]. В отсутствие возможности выполнения исследования активности ADAMTS 13 было предложено использование балльных шкал PLASMIC и французской (French ТТП). [91]. Шкала PLASMIC, которая включает данные о числе тромбоцитов, креатинине сыворотки, наличии гемолиза, раке или трансплантации органов в анамнезе, средний объем эритроцитов и международное нормализованное отношение, широко подтверждена в литературе [57, 164, 197, 329]. Французская шкала с использованием данных о числе тромбоцитов и уровне креатинина сыворотки является альтернативной шкалой, используемой для диагностики ТТП. Пациенты, попадающие в категорию «высокого риска» (PLASMIC ≥ 6 или балл по французскому языку ≥ 2), считаются высоковероятными для ТТП [202].

ТТП относится к группе гематологических нозологий, и пациенты с диагностированной ТТП нуждаются в переводе в специализированный гематологический стационар.

Лечение ТТП включает в себя ежедневный терапевтический плазмообмен (ПО), используемый еще с 80-х годов прошлого века, который является терапией первой линии острой фазы и после введения его в практику значительно улучшил прогноз, резко снизив смертность с 90% до 20% [132]. ПО обеспечивает восполнение ADAMTS13, содержащегося в донорской плазме, и удаляет антитела против ADAMTS13. Дополнительно в острую фазу можно применять

кортикостероиды. Кроме того, в лечении ТТП используется ритуксимаб (моноклональное антитело к CD20) [94] и недавно внедренный в практику каплацизумаб (нанотело, ингибирующее взаимодействие VWF и тромбоцитов) [263, 305]. Но несмотря на внедрение новых препаратов, ТТП по-прежнему остается опасным для жизни заболеванием с высокими летальностью [98] и риском рецидива у выживших пациентов [187].

1.7 Сепсис

В настоящее время сепсис рассматривается как одна из приобретенных вторичных форм ТМА, поскольку в основе его лежит повреждение эндотелия [56].

Сепсис – тяжелое, угрожающее жизни заболевание, повсеместно в мире являющееся одной из ведущих причин смерти во всех возрастных группах. Частота сепсиса, по крайней мере, в индустриально развитых странах, составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения [71, 270]. По данным зарубежных авторов, ежегодно выявляется более 19 млн случаев заболевания и заболеваемость увеличивается на 15% в год [121, 287]. При этом, по разным данным, каждый год регистрируется от 5 до 11 млн смертей, связанных с сепсисом [55, 287]. В России по данным исследования, проведенного в клинике факультетской хирургии имени С.И.Спасокукоцкого, частота нозокомиальных инфекций с развитием синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции составляет 91,4%. При этом инфекционные осложнения приводили к развитию сепсиса в 43,9%, тяжелого сепсиса — в 43%, септического шока — в 4,1% случаев [30]. Сепсис представляет собой патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации [33].

Обязательными критериями для диагноза сепсиса являются наличие очага инфекции и признаков полиорганной недостаточности. Наиболее часто отмечается поражение легких - 34%, почки поражаются в 14% случаев, печень – в 10%, тяжелое поражение ЦНС с нарушением сознания – в 8% [71, 270]. Синдром системного воспалительного ответа не является более обязательным критерием сепсиса, так как отсутствует у каждого восьмого пациента с тяжелым сепсисом. У части больных, возможно, фульминантное развитие сепсиса [33, 71, 270].

Тяжелое течение сепсиса обусловлено особенностями ответа организма. При сепсисе реакция хозяина реализуется посредством двух механизмов. Один из них – физиологический, защитный механизм опосредован иммунной системой (включает в себя лихорадку, активацию защитных барьеров, иммунных клеток, каскада комплемента, антигенпредставляющих клеток, лимфоцитов, продукцию антител, формирование иммунной памяти, фагоцитоз и т.д.) а другой – патологический, деструктивный механизм опосредован системой эндотелия (включающий в себя воспалительную лихорадку, высвобождение цитокинов, анорексию, миалгии, артралгии, синдром системного воспалительного ответа, оксидативный стресс, эндотелиопатию, синдром полиорганной дисфункции (СПОН) и др.). При этом одни и те же механизмы могут участвовать как в физиологическом, так и в патологическом ответе. Например, активация системы комплемента, защищающей хозяина через систему врожденного иммунитета, частью которой она является, может привести к тяжелому повреждению эндотелия, что будет способствовать дополнительной активации системы комплемента [85]. Образующийся в результате этого процесса МАК повреждает клеточную мембрану патогена, приводя к гибели возбудителя. Но МАК также может повреждать клетки эндотелия хозяина, провоцируя развитие эндотелиопатии с последующей активацией двух независимых молекулярных путей: воспалительного и микротромботического. Активированный воспалительный путь способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и инициирует воспаление. Активированный микротромботический путь опосредует активацию тромбоцитов,

экзоцитоз мультимеров VWF из эндотелиальных клеток и инициирует микротромбогенез с активацией всех трех звеньев гемостаза [85]. Клинические проявления сепсиса включают в себя выраженную тромбоцитопению [84, 86], гемолитическую анемию [86], сосудистый микротромбоз [84, 86, 87], СПОН [88], коагулопатию [101] и септический шок.

У пациентов с сепсисом всегда отмечаются признаки коагулопатии, варьирующие от субклинической активации свёртывания до развернутого ДВС-синдрома. Исходно локальная активация каскада коагуляции является важной частью защитных механизмов хозяина для предотвращения распространения микробов, но при попадании микробов в кровоток и их системном распространении, возникает диффузная коагулопатия, приводящая к образованию массивных микротромбов и ДВС-синдрому [161].

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) является частым и опасным для жизни осложнением сепсиса. Сепсис-ассоциированный ДВС-синдром определяется как системная активация свертывания крови с подавлением фибринолиза, что приводит к органной дисфункции в сочетании с системным внутрисосудистым воспалением [160]. Уникальной особенностью ДВС-синдрома является сосуществование проявлений как тромбоза, так и кровотечения [196]. Так, в экспериментальной модели сепсиса на крысах, которая воссоздавалась путем инъекции липополисахарида (ЛПС), через 10 мин после его введения наблюдалось кровотечение из микрососудов, через 60 мин в микрососуде формировался тромб, а через 120 мин после введения ЛПС кровоток в дистальной части сосуда останавливался. Интересно, что в основном описанные изменения наблюдались в венах, тогда как в артериолах отмечались лишь минимальные изменения [160]. В экспериментальной работе на мышинных моделях сепсиса В. McDonald и соавт. при использовании многоцветной конфокальной прижизненной микроскопии наблюдали выраженную агрегацию тромбоцитов, активацию тромбина и образование фибриновых сгустков в микрососудах печени. При этом выраженная активация внутрисосудистой

активности тромбина наблюдалась по всей микрососудистой сети печени мышей с сепсисом, независимо от вызвавшего его возбудителя [224].

ДВС-синдром является наиболее частым проявлением коагулопатии при сепсисе. Согласно Японской базе данных, частота ДВС-синдрома составляет около 300×10^6 в популяции [346]. Однако примерно у 70% пациентов с сепсисом также отмечаются и признаки ТМА, причем в ряде случаев они могут выходить на первый план. Так, по данным реестра ТТП/ГУС штата Оклахома за 1989-2010 г и анализа 60 публикаций (всего 415 пациентов), у 52% пациентов, у которых был диагностирован сепсис, наблюдались признаки ТМА: МАГА, тромбоцитопения, ОПП и поражение ЦНС [64].

Симптомы, позволяющие заподозрить сепсис, включают в себя повышение температуры тела более $38,3$ °С, тахикардию более 120 уд/мин, систолическое АД менее 90 мм рт. ст., в крови – прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл, повышение СРБ, более 5% палочкоядерных лейкоцитов, лимфоцитопения $< 0,5 \times 10^9$ /л, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов > 10 , тромбоцитопения $< 150 \times 10^9$ /л, лактат выше 2 ммоль/л в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции [33].

Специфический диагностический маркер ДВС-синдрома отсутствует. Необходим мониторинг нескольких коагулологических показателей в динамике: выявление синдрома гиперпотребления (снижение числа тромбоцитов, содержания фибриногена, антитромбина III, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активации плазменного звена гемостаза на основании повышения концентрации растворимых комплексов фибрин-мономера, оценка интенсивности фибринолиза (повышение продуктов деградации фибрина (ПДФ), Д-димера) [33, 346].

1.7.1 Сепсис и ТМА

Причины ТМА при сепсисе различны и могут быть обусловлены как активацией комплемента, так и снижением активности ADAMTS13.

Снижение активности ADAMTS13 при сепсисе может быть обусловлено потреблением фермента в процессах микроциркуляторного тромбообразования, выработкой анти-ADAMTS13-антител, поражением печени и протеолитическим расщеплением ADAMTS13 [254]. По данным M.Levi и соавт., у 1/3 пациентов с сепсисом активность ADAMTS-13 составляла < 50% от нормы, причем низкие уровни ADAMTS-13 чаще наблюдались у пациентов с ДВС-синдромом и коррелировали с более тяжелой почечной и полиорганной недостаточностью. Наблюдалась также прямая корреляция активности ADAMTS13 с числом тромбоцитов и обратная – с более тяжелой коагулопатией [195].

Системы свертывания крови и комплемента тесно связаны и способны к взаимной активации [190]. Это может быть обусловлено происхождением обеих систем от общей наследственной системы еще более 400 млн лет назад [212]. Следует отметить, что и для системы гемостаза, и для системы комплемента общими являются каскадный принцип активации и способность к активации «по запросу», при необходимости, что осуществляется под воздействием триггеров [279]. При бактериальной инфекции, острой кровопотере, травме с повреждением тканей, злокачественных новообразованиях и многих других сопутствующих заболеваниях у пациентов и экспериментальных животных активируются как система свертывания крови, так и система комплемента [190]. Многочисленные исследования экспериментального сепсиса подчеркивают тяжелые последствия чрезмерной активации комплемента для организма [134, 348]. При развитии системной инфекции парадокс активации комплемента заключается в том, что, играя центральную роль во врожденной защите от вторжения микроорганизмов, активированный комплемент, по-видимому, скорее усиливает органную дисфункцию (особенно сердца, почек, легких), чем защищает от нее [119, 170, 175].

Доказательства системной активации комплемента со снижением его общей гемолитической активности, истощением C3, повышенными уровнями C3a и C5a и соответствующей потерей C5a на нейтрофилах были описаны еще в прошлом столетии [317]. Позднее активация комплемента была подтверждена в

экспериментальных моделях (так, например, после внутривенного заражения бабуинов грамотрицательными или грамположительными бактериями наблюдалось быстрое нарастание уровня МАК) [193]. Что касается исследования активации комплемента у пациентов с сепсисом, то в работе японских авторов было выявлено снижение С3 и повышение МАК, более выраженное при тяжелом сепсисе с ДВС-синдромом [37]. В исследовании F.Achmad и соавт. у пациентов с сепсисом, умерших во время пребывания в ОРИТ, уровень sCD59 был значительно выше по сравнению с выжившими ($437,0 \pm 176,7$ против $267,8 \pm 79,7$ нг/мл, $p = 0,003$ соответственно) [40]. В другой работе уровни CFH комплемента в плазме были значительно ниже у не выживших у пациентов с сепсисом, чем у выживших и здоровых людей [310].

Таким образом, развитие признаков ТМА, обусловленной или снижением активности ADAMTS13 (в том числе даже с развитием вторичной ТТП), или чрезмерной активацией системы комплемента с развитием вторичного ГУС, безусловно, утяжеляет прогноз пациентов с сепсисом, а также затрудняет диагностику и лечение.

1.7.2 Акушерский сепсис

Наиболее серьезную проблему сепсис представляет в акушерской практике [258], являясь ведущей причиной материнской смертности в развитых странах [71]. Так, в России смертность, связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде, в общей структуре материнской смертности достигает 3,6% [30]. Высокой частоте сепсиса в акушерской практике способствуют множество факторов риска, сопряженных с физиологическими особенностями самой беременности и ее осложнениями [163].

Из-за физиологических изменений, происходящих во время беременности (анатомо-функциональные изменения урогенитального тракта, гормональные изменения), беременные женщины уже имеют повышенный риск инфицирования.

Основными же факторами риска акушерского сепсиса являются сахарный диабет, ожирение, возраст старше 35 лет, самопроизвольный выкидыш, многоплодная беременность, инвазивные процедуры во время беременности, преждевременные роды, мертворождение, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, Кесарево сечение. Следует особо подчеркнуть, что важным фактором риска послеродового сепсиса, очевидно недооцениваемым, является и бессимптомная бактериурия [71].

1.8 Трудности диагностики акушерских форм ТМА

Сложность дифференциальной диагностики аГУС и других форм ТМА в акушерской практике обусловлена, в первую очередь, схожестью клинических и лабораторных признаков ПЭ и других форм акушерской ТМА с аГУС [69, 366]. Хотя сегодня существуют специфические диагностические маркеры и для ТТП (ADAMTS 13), и для КАФС (АФА), и для ПЭ (соотношение про- и антиангиогенных факторов sFlt-1/PLGF), верификация конкретной формы ТМА, по-прежнему достаточно трудна. Несмотря на многочисленные работы, посвященные проблеме акушерского аГУС, этот диагноз и в настоящее время остается диагнозом исключения [148]. Кроме того, участие активации комплемента в патогенезе не только аГУС, являющегося прототипическим заболеванием, опосредованным патологией системы комплемента, но и других форм а-ТМА, позволяет обсуждать возможность трансформации отдельных ее форм друг в друга или их сочетания между собой, что также затрудняет диагностику.

Наибольшие сложности дифференциальная диагностика акушерских микроангиопатических синдромов вызывает при развитии ТМА не после родов, а во время беременности (в основном, в третьем триместре), поскольку некоторые акушерские осложнения, в том числе ПЭ, HELLP - синдром или сильное кровотечение, могут имитировать аГУС [311].

Нередко дебют аГУС (даже послеродовой) расценивается именно как проявление тяжелой ПЭ, тем более что последняя нередко предшествует развитию аГУС – в 69,5% случаев по данным наших предыдущих исследований [14] и в 43 - 73% - по данным зарубежных коллег [148, 158, 359]. Так, в работе французских авторов, проанализировавших 105 случаев послеродового ОПП у пациенток с первоначальным диагнозом ПЭ, 10 из них в результате обследования был диагностирован аГУС, а 4 – ТТП. Однако авторы отмечают достаточно низкую конгруэнтность между исходным и окончательным диагнозом (63%) [228].

Помимо того, что ПЭ *per se* является классической акушерской формой ТМА, она также представляет собой комплемент-активирующее состояние. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют связь между ангиогенной дисрегуляцией, лежащей в основе патогенеза ПЭ, и дисфункцией комплемента [253, 256, 320].

В исследовании M.Palomo, оценивающем активацию комплемента путем анализа отложений МАК (C5b-9) в культуре эндотелиальных клеток после инкубации с плазмой больных аГУС, ПЭ и HELLP-синдромом, с помощью иммунофлуоресценции была ожидаемо выявлена депозиция C5b-9 в образцах, обработанных плазмой от пациенток с аГУС. Те же депозиты МАК также были обнаружены в образцах от пациенток с HELLP (все случаи) и преэклампсией (90%) в начале заболевания, причем исчезли они только через 6–9 месяцев после родоразрешения [256]. Кроме того, у части пациенток с ПЭ/HELLP-синдромом (от 8 до 18%) обнаруживаются патогенные и вероятно патогенные мутации системы комплемента [295], а проведенное A.I. Lokki и соавт. генетическое исследование 259 женщин с тяжелой ПЭ выявило три замены в гене C3, которые были связаны с тяжелой преэклампсией [208].

Полученные в перечисленных исследованиях данные об активации комплемента при ПЭ позволили нам предположить, что пролонгирование беременности в условиях ПЭ, к которому нередко прибегают акушеры в попытке «подрастить» плод до жизнеспособного состояния, особенно если срок гестации

еще относительно мал, 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.

Исследование активности ADAMTS 13 и антифосфолипидных антител позволяют своевременно диагностировать ТТП и КАФС. Кроме того, КАФС должен быть заподозрен при развитии ПЭ/HELLP-синдрома в более ранние, нетипичные для данной патологии сроки (до 20 недели беременности), поскольку наиболее частой причиной возникновения HELLP-синдрома до 20-й недели беременности является АФС [65, 337].

Значительные трудности представляет собой диагностика акушерского сепсиса с ДВС и его дифференциальная диагностика с аГУС.

Сложности диагностики акушерского сепсиса связаны с тем, что специфические критерии сепсиса в акушерстве отсутствуют, а изменения жизненно важных показателей, свойственные системной инфекции, могут маскироваться похожими изменениями, вызванными физиологической адаптацией организма к беременности [109].

Так, диагностика островоспалительного синдрома может быть затруднена из-за физиологического лейкоцитоза беременных – нормальная беременность связана с активацией материнских лейкоцитов [244] до состояния, близкого к сепсису [291]. Тем не менее, плацентарный трофобласт поддерживает сбалансированное системное материнское воспаление во время беременности за счет инактивации материнских лейкоцитов. Однако инфекционные агенты, септический аборт и эмболия околоплодными водами, приводящие к сепсису, нарушают этот баланс и могут привести к развитию ДВС-синдрома у матери [109].

При сепсисе с ДВС диагностика коагулопатии затруднена из-за физиологической гиперкоагуляции у беременных за счет избыточного образования тромбина, повышении агрегации тромбоцитов, концентрации фибриногена в 2-3 раза, факторов VII, VIII, IX, X и XII от 20% до 1000% и фактора фон

Виллебранда до 400%. Физиологическая гиперкоагуляция может маскировать уже развивающуюся коагулопатию ложнонормальными коагулологическими показателями. Международное общество по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) представило систему оценки коагулопатии, вызванной сепсисом, по шкале оценки септической коагулопатии (SIC score) и оценку показателей ДВС-синдрома (количество тромбоцитов, протромбиновое время, D-димер и фибриноген), подчеркнув значимость раннего выявления нарушения свертывания крови [162, 174].

1.9 Комплемент-блокирующая терапия в лечении аГУС и других форм ТМА

Комплемент-блокирующий препарат экулизумаб, блокирующий расщепление C5 компонента комплемента, ингибируя тем самым образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующих комплексов, в 2011 г был официально одобрен FDA для лечения аГУС. Введение в клиническую практику экулизумаба радикально изменило прогноз этих пациентов с фатального на относительно благоприятный. В литературе имеются многочисленные доказательства, подтверждающие эффективность экулизумаба при лечении аГУС: так, в результате терапии отмечалось исчезновение потребности в диализе у 80-95% пациентов, а улучшение/восстановление функции почек - у 48-95% [80, 144, 158, 177, 189, 230].

Практически сразу, наряду с применением препарата в общей популяции взрослых и педиатрических пациентов с аГУС, препарат стал использоваться для лечения акушерского аГУС. При этом результаты его использования в акушерской практике были сопоставимы с общепопуляционными.

По данным систематического обзора литературы, в который было включено 800 статей по теме а-аГУС, у пациенток с акушерским аГУС, получавших лечение экулизумабом, ремиссия заболевания с восстановлением/улучшением функции почек наблюдалась у 88% [148]. В 2021 г на основании данных Глобального регистра аГУС (с апреля 2012 г.) F. Fakhourii соавт. опубликовали сравнительные

результаты лечения экулизумабом 27 женщин с акушерским аГУС и 187 пациенток репродуктивного возраста с неакушерским аГУС (всего в Регистре зарегистрированы 51 пациентка с а-аГУС и 397 – с неакушерским аГУС). По данным регрессионного анализа Кокса с поправкой на различные факторы, способные повлиять на исходы аГУС, лечение экулизумабом привело к достоверному снижению риска развития терминальной хронической почечной недостаточности у пациенток как с акушерским, так и неакушерским аГУС. При этом генетика комплемента и статус антител у женщин с а-аГУС и без а-аГУС были сходными; доля пациентов с патогенными вариантами генов комплемента и/или анти-СФН-антителами составила 45,1% (23/51) и 42,8% (170/397) соответственно [114]. Наши данные у 76 пациенток с акушерским аГУС и 85 взрослых больных с неакушерским аГУС также подтверждают эффективность экулизумаба [12]. Так, среди пациенток с акушерским аГУС восстановление или улучшение функции почек было достигнуто у 78,3% и 56,6% женщин, получавших и не получавших экулизумаб, а среди больных с неакушерским аГУС – у 52,9% и 33,8%, соответственно.

Эффективность экулизумаба была продемонстрирована и при вторичном ГУС, ассоциированном с приемом лекарственных препаратов, аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, злокачественными новообразованиями, гломерулопатиями, трансплантацией органов и панкреатитом. В этой группе частота патогенных вариантов гена комплемента была сопоставима с группой контроля – здоровые лица французской и европейской когорты (5% vs 6% и 8% соответственно). Этим пациентам экулизумаб назначали в связи с прогрессирующим ухудшением функции почек и сохранением тяжелых внепочечных проявлений, несмотря на проводимую терапию первопричины. У пациентов, получавших препарат, гематологическая и полная почечная ремиссия достигнуты у 80% и 24% больных соответственно [192]. Исследование T.Cavego продемонстрировало лучшие результаты лечения экулизумабом вторичных форм ГУС – у 20/29 пациентов, получавших терапию (69%), наблюдалась нормализация

гемоглобина и числа тромбоцитов вместе с улучшением функции почек, в связи с чем авторы делают вывод об эффективности экулизумаба в лечении тяжелых случаев вторичного аГУС [80].

Необходимо подчеркнуть, что при «вторичной» активации комплемента применение экулизумаба может быть более кратковременным, чем при традиционном первичном аГУС. В акушерской практике это объясняется тем, что действие дополнительных триггеров, хотя и является достаточно мощным, чтобы вызвать неуправляемую активацию АПК, но слишком кратковременным для её длительного поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента. В подобных случаях даже редуцированный до периода индукции курс лечения экулизумабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента. При развитии неакушерского вторичного ГУС, обусловленного какой-либо причиной (инфекции, лекарства, опухоль и др.), лечение первопричины или ее удаление также способствуют подавлению активации комплемента и дают основание прекратить прием экулизумаба. Этот сценарий подтверждается результатами как наших исследований на когорте пациенток с а-аГУС (при раннем старте терапии эффект от терапии с быстрым купированием полиорганной недостаточности наблюдался уже после первой-второй инфузии препарата), так и результатами зарубежных авторов [80, 266].

В последнее время все больше данных о назначении комплемент-блокирующей терапии и при других формах ТМА, в патогенезе которых также участвует система комплемента. Все больше работ описывают случаи успешного назначения экулизумаба при КАФС [286, 308, 316, 325, 351, 364]. При этом эффективность препарата в лечении КАФС, рефрактерного к стандартной терапии (антикоагулянтная терапия, плазмаферез и иммуносупрессия кортикостероидами, ритуксимабом или другими препаратами), дополнительно подтвердила потенциальную роль комплемента в развитии заболевания [183]. В работе С.М. Yelnik и соавт сообщалось, что практически 50% пациентов с КАФС (5 из 11 пациентов) ответили на лечение экулизумабом [358]. В другом сообщении

экулизумаб позволил провести успешную трансплантацию почки двум пациентам с КАФС [211].

К настоящему времени также уже описаны 3 случая успешного лечения КАФС в акушерской практике [25, 149, 286]. Все представленные пациенты получили короткие курсы экулизумаба, после отмены которого не было отмечено рецидивов ТМА, хотя препарат не предотвращал развития тромбозов, обусловленных АФА, что требовало назначения/продолжения антикоагулянтной терапии у этих пациентов.

Учитывая доказанную активацию комплемента при ПЭ и, особенно, при HELLP-синдроме, обсуждается возможность назначения экулизумаба пациенткам с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом при ранних признаках прогрессирования заболевания и наличии ТМА с протективной целью в отношении функции почек матери и возможности пролонгирования беременности до срока, могущего обеспечить жизнеспособность плода [207]. В научной литературе сегодня описаны два случая применения экулизумаба у пациенток с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом. В обоих случаях удалось пролонгировать беременность на 2,5 и 3 недели соответственно [74, 213].

Вопрос использования комплемент-блокирующей терапии при тяжелом сепсисе с ДВС-синдромом и развитием вторичной активации комплемента пока не до конца изучен. Отсутствие однозначного мнения о возможности использования экулизумаба при сепсисе связано, с одной стороны, с не вызывающей сомнения возможностью гиперактивации комплемента при септическом ДВС-синдроме и развития комплемент-опосредованной ТМА, особенно при наличии других комплемент-активирующих состояний; с другой стороны, безусловно, высок риск генерализации инфекции при блокаде комплемента, поскольку последний является неизменной частью врожденного иммунитета, участвующей в распознавании патогенов, опсонизации и уничтожении чужеродных агентов.

Еще в 2010 г R. Silasi-Mansat и соавт пришли к выводу о том, что взаимодействие комплемента и коагуляции способствует прогрессированию

тяжелого сепсиса, а блокирование вредных эффектов активации комплемента, особенно на стадии органной недостаточности, является потенциально важной терапевтической стратегией. Ингибирование активации комплемента на мышинной модели сепсиса продемонстрировало уменьшение микротромбообразования, улучшение функции сосудистого барьера, а также ограничение выраженности инфильтрации лейкоцитов и гибели клеток, что соответствует меньшей степени повреждения органов [312]. Более поздние экспериментальные работы также демонстрировали эффективность ингибирования комплемента при сепсисе: у мышей, получавших ингибитор C5 компонента комплемента, в отличие от животных, не получавших препарат, наблюдалась почти нормальная гистологическая картина легких, печени, почек, селезенки и надпочечников [180]. Но исследование O. Sommerfeld и соавт. по оценке уровня выживаемости мышей, нокаутированных по гену C5ar1 (C5aR -/-), по сравнению с мышами дикого типа, подвергнутыми низкой или высокой патогенной нагрузке полимикробной взвеси фекалий человека, установило, что дефицит C5ar1 улучшает выживаемость в модели легкого сепсиса. В модели же тяжелого сепсиса блокада комплемента значительно ухудшала выживаемость [318].

Что касается применения экулизумаба у пациентов с сепсисом, то на сегодняшний день в литературе описаны преимущественно случаи инфекционных осложнений на фоне комплемент-блокирующей терапии. Опубликовано только 3 случая успешного использования экулизумаба при сепсисе с ТМА [36, 61, 126]. Таким образом, в ближайшем будущем еще предстоит определить, является ли комплемент больше защитником, чем врагом, и разработать условия и сроки назначения экулизумаба при сочетании инфекции с аГУС [347].

1.10 Заключение

Атипичный ГУС, ассоциированный с беременностью и её осложнениями, представляет собой крайне тяжелую, угрожающую жизни как матери, так и плода, и крайне сложную в диагностике патологию. При этом к развитию аГУС в акушерской практике предрасполагает множество факторов – беременность как таковая, являющаяся прокоагулянтным состоянием и триггером для активации комплемента, а также любые её осложнения, вызывающие дополнительную активацию уже «напряженной» системы комплемента и способные привести (особенно при наличии нескольких КАС) к развитию комплементарного шторма и, как результат, аГУС, в первую очередь, у генетически предрасположенных пациенток. Сложности диагностики аГУС заключаются в сходстве клинико-лабораторных проявлений всех форм акушерских ТМА. Кроме того, участие активации комплемента в патогенезе преэклампсии, HELLP-синдрома, КАФС, акушерского сепсиса с ДВС-синдромом, а также тесная связь между комплементом, воспалением и коагуляцией, возможность сочетания и/или трансформации различных форм ТМА друг в друга, отсутствие специфических клинико-лабораторных маркеров аГУС значительно усложняют дифференциальную диагностику ТМА. Между тем и а-аГУС, и другие формы ТМА, развивающиеся во время беременности и после родов, характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, и тяжелое поражение почек, наблюдаемое при акушерских ТМА, дополнительно повышает риск материнской смертности [75, 198, 204, 306]. В связи с этим крайне важной представляется ранняя диагностика и своевременное начало терапии. В связи с этим высокую актуальность имеет задача поиска доступных в клинической практике клинико-лабораторных маркеров, позволяющих в максимально ранние сроки заподозрить ту или иную форму ТМА и выработать оптимальную тактику ведения пациентки, которая позволит не только сохранить женщине жизнь, но полностью восстановить ее здоровье, включая нормализацию функции почек.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных пациентов

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. В процессе обследования и наблюдения у 134 пациенток диагноз преэклампсии не получил подтверждения, и были верифицированы другие формы ТМА: аГУС, сепсис и КАФС.

Из 413 пациенток 175 (в первую очередь, с диагнозами аГУС, сепсис с ТМА, КАФС) наблюдались и получали лечение в перинатальных центрах Российской Федерации с 2012 г по 2022 гг. с последующим переводом в ряде случаев в клинику в клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М.Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Остальные 238 пациенток (включая женщин с «изолированной» преэклампсией без ТМА) были отобраны в родильном отделении многопрофильной больницы г.Москвы (ГКБ имени 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.

Исходно все пациентки были разделены на 2 когорты:

- В первую когорту были включены 134 пациентки с так называемой «неакушерской» ТМА, или ТМА, **ассоциированной** с беременностью. Под ассоциированной с беременностью ТМА подразумеваются те формы ТМА, которые встречаются и в общей популяции, и для которых беременность является триггерным фактором (во всех подобных случаях ТМА развилась во время беременности или в кратчайшие сроки - от нескольких минут до 8 суток после родоразрешения). При этом родоразрешение не сопровождалось положительной динамикой, а, напротив, вызывало прогрессирующее ухудшение состояния пациенток. Среди «неакушерских» ТМА у 85 пациенток был диагностирован аГУС,

у 35 –сепсис с ТМА и у 14 –катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). У всех 134 пациенток наблюдался полный симптомокомплекс ТМА: микроангиопатический гемолиз, тромбоцитопения, органное поражение. Из 134 пациенток 29 умерли, на аутопсии диагноз был подтвержден выявлением характерных морфологических признаков ТМА.

- Вторую когорту составили 279 пациенток с ТМА, индуцированной беременностью, или «классической», «акушерской» ТМА – преэклампсией (ПЭ) различной степени тяжести (умеренная, тяжелая, тяжелая с ТМА), свойственной исключительно беременности и не встречающейся в её отсутствие. У всех 279 пациенток наблюдалась самостоятельная положительная динамика после родоразрешения. При этом внутри данной когорты мы выделили группу из 70 пациенток, у которых выявлялись гематологические признаки ТМА (микроангиопатический гемолиз и тромбоцитопения), и эти пациентки, с сочетанием ПЭ и ТМА, в итоге составили группу контроля. У 177 пациенток с умеренной и у 32 женщин с тяжелой преэклампсией отсутствовали гематологические изменения (микроангиопатический гемолиз, тромбоцитопения), в связи с чем мы учитывали этих пациентов только для оценки частоты встречаемости различных форм ТМА в одном центре за год.

Распределение пациенток в зависимости от основного диагноза и наличия клинико-лабораторных проявлений ТМА представлено в таблице 2 (Таблица 2)

Таблица 2 - Распределение пациентов по нозологическим формам

Группы	Ассоциированная и 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	
Возраст, лет	29,32(±6,63)	31,42(±5,38)	27,92(±5,83)	31,91(±6,09)	32,84(±6,19)	32,32(±5,67)	<0,0001
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]	250,0[210; 293]	<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

Диагноз синдрома тромботической микроангиопатии (ТМА) устанавливали на основании выявления характерных клинико-лабораторных признаков - сочетания микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении, поражения органов, в том числе с развитием полиорганной недостаточности.

Под нарушением функции почек у беременных понимали повышение креатинина сыворотки более 90 мкмоль/л (верхняя граница гестационной нормы у беременных) [32].

Диагноз ПЭ устанавливали в соответствии с критериями ПЭ, изложенными в клинических рекомендациях (протоколе лечения) Министерства здравоохранения РФ 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 [31].

Под умеренной преэклампсией понимали повышение после 20-й недели беременности САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией $\geq 0,3$ г в сутки или $\geq 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час [31].

Под тяжелой преэклампсией понимали повышение после 20-й недели беременности САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией ≥ 5 г в сутки или ≥ 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час, или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности или развитии HELLP-синдрома – осложнении тяжелой ПЭ, характеризующемся гемолизом, повышением печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и тромбоцитопенией [31].

Сочетание критериев преэклампсии с признаками ТМА (МАГА, тромбоцитопения, органное поражение, включая острое повреждение почек - ОПП) рассматривалось как особый вариант тяжелой преэклампсии – **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 преэклампсии (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 в эти сроки после завершения беременности у пациенток с установленными своевременно диагнозами ПЭ и/или HELLP-синдром ожидаемой положительной динамики не

наблюдалось, ПЭ/HELLP рассматривались как комплемент-активирующие состояния, способствующие генерализации ТМА.

Диагноз сепсиса устанавливали в соответствии с критериями сепсиса, изложенными в клинических рекомендациях (протоколе лечения) Министерства здравоохранения РФ [29], на основании определения третьего международного консенсуса 2016 года для сепсиса и септического шока (Сепсис-3) (инфекция с двумя или более критериями системного воспалительного ответа (SIRS), реакция хозяина на инфекцию и органная недостаточность).

Диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома устанавливали при наличии у пациенток диагностических критериев КАФС, принятых на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.) (Таблица 1)

Диагноз аГУС устанавливали на основании развившейся после родоразрешения острой ТМА при исключении других акушерских микроангиопатических синдромов: ПЭ, HELLP-синдрома (на основании отсутствия положительной динамики после родоразрешения в течение 3х суток), катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), системной красной волчанки (СКВ), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Критерием исключения ТТП считали активность ADAMTS 13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 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)**. В отношении КАФС и сепсиса, где предполагается участие активации комплемента в патогенезе, мы сочли допустимым при описании триггеров, употребление термина КАС.

2.1.1 Характеристика групп пациентов

Из 2 когорт были отобраны все пациентки, у которых имелись клинико-лабораторные признаки ТМА. В зависимости от основного диагноза они были распределены на четыре группы (Рисунок 5):

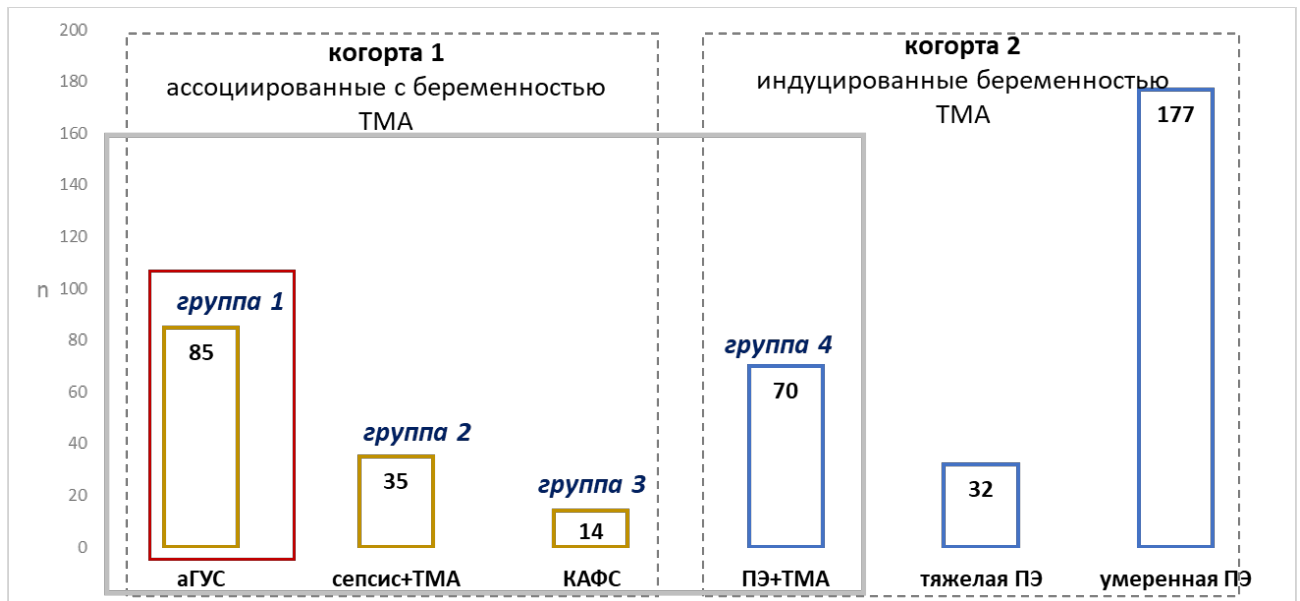


Рисунок 5 – Дизайн исследования

- Первую, основную, группу (Гр.1) исследования составили 85 пациенток с аГУС в возрасте от 16 до 44 лет ($29,33 \pm 6,64$). Все женщины, вошедшие в эту группу, до развития острой акушерской ситуации были здоровы. Ни у одной из них не было в анамнезе эпизодов ТМА.

- Во вторую группу (Гр.2) 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. Это дало основание обсуждать у этих пациенток возможность развития вторичного ГУС как отягощающего фактора течения сепсиса с одной стороны, а с другой – оценить влияние сепсиса на течение аГУС

- Третья группа (Гр.3) состояла из 14 пациенток (средний возраст $27,93 \pm 5,84$ лет) с катастрофическим антифосфолипидным синдромом

- Контрольную четвертую группу (Гр.4) составили 70 пациенток (средний возраст $31,91 \pm 6,09$ лет) с тяжелой преэклампсией и клинико-лабораторными признаками ТМА, которая, безусловно, усугубляла тяжесть течения преэклампсии, что дало основание рассматривать ПЭ с ТМА как особый вариант ПЭ

- Остальные 209 пациенток с умеренной ($n=177$) и тяжелой ($n=32$) преэклампсией не вошли в основную статистическую обработку, однако были использованы (5 группа – «ПЭ») для оценки частоты встречаемости различных форм ТМА в одном центре в течение одного года и для сравнения течения преэклампсии с группой 4.

В наше исследование не вошли пациентки с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, поскольку все пациентки с этим диагнозом сразу перенаправлялись в специализированные гематологические учреждения.

2.1.2 Общеклиническое обследование пациентов

Все пациентки в острый период обследовались в перинатальных центрах по месту жительства в соответствии с общими принципами обследования, включавшими тщательный сбор анамнеза, физическое, лабораторное и инструментальное исследования. Рутинные лабораторные исследования –

клинический анализ крови, общий анализ мочи (с выполнением микроскопического исследования мочевого осадка), определение белка в суточной моче, биохимический анализ крови с определением креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина, глюкозы, холестерина и триглицеридов, а также коагулограмма с определением фибриногена, были выполнены всем пациенткам.

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) был выполнен у всех пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», и только у 20 пациенток в группе «ПЭ+ТМА».

Исследование шизоцитов в мазке периферической крови и уровня гаптоглобина в сыворотке, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, а также уровня Д-димера в крови выполнялось преимущественно в группах пациенток с ТМА.

Количество пациенток из разных групп, которым выполнялись те или иные исследования, указаны в Таблице 3.

Таблица 3 – Перечень выполненных исследований в исследуемых группах

Группа, n показатель	1 «аГУС»	2 «сепис+ТМА»	3 «КАФС»	4 «ПЭ+ТМА»	5 «ПЭ»
Кровь					
Общий анализ крови	85	35	14	70	209
Креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза	85	35	14	70	209
ЛДГ	85	35	14	70	67
Шизоциты	56	15	6	19	
Гаптоглобин	31	11	6	17	
Д-димер, фибриноген	55	35	10	62	150
С3, С4 компоненты комплемента	85	35	14	20	
Антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор	85	35	14	20	
Антифосфолипидные антитела	85	35	14	20	
ADAMTS 13	46	16	3	3	
Моча					
Общий анализ мочи, суточная протеинурия	85	35	14	70	209

Обследование пациенток также включало проведение инструментальных методов обследования: рентгенографии органов грудной клетки, ультразвуковое исследование почек, электро- и эхокардиографическое исследования и др., а также консультации невролога, окулиста и, при необходимости, других специалистов.

2.2 Специальные методы исследования

2.2.1 Определение активности ADAMTS 13

Активность ADAMTS 13 была исследована у 68 пациенток (Таблица 4). Исследование выполнялось в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Материал для исследования направлялся непосредственно учреждениями, где находились пациентки. Для выполнения анализа в пробирку, содержащую антикоагулянт (цитрат натрия) забирали 1 мл венозной крови, после чего центрифугировали с ускорением 3000 об/мин в течение 20 минут, затем замораживали при температуре - 20°C. Активность ADAMTS 13 определяли методом FRET (fluorescence resonance energy transfer) с использованием флюорогенного субстрата FRET-S-VWF73 (PeptaNovaGmbH, Germany) и выражали в процентах (%)

Методика проведения

Подготовленные 100 μ l стандарта и тестируемую плазму раскапывали в лунки белых пластин при комнатной температуре;

Добавляли 100 μ l субстрата раствора в приготовленный раствор в каждую лунку (концентрация субстрата в 20 μ M);

Установили пластину в флюоресцентный спектрометр Synergy 4 (PerkinElmer, Япония) с λ_{ex} = 340 нм и λ_{em} = 450 нм на 30 секунд;

Проводили измерения флуоресценции каждой лунки каждые пять минут от 0 до 60 мин;

Вычисляли скорость реакции (наклон) путем линейной регрессии флуоресценции (Рисунок 6)

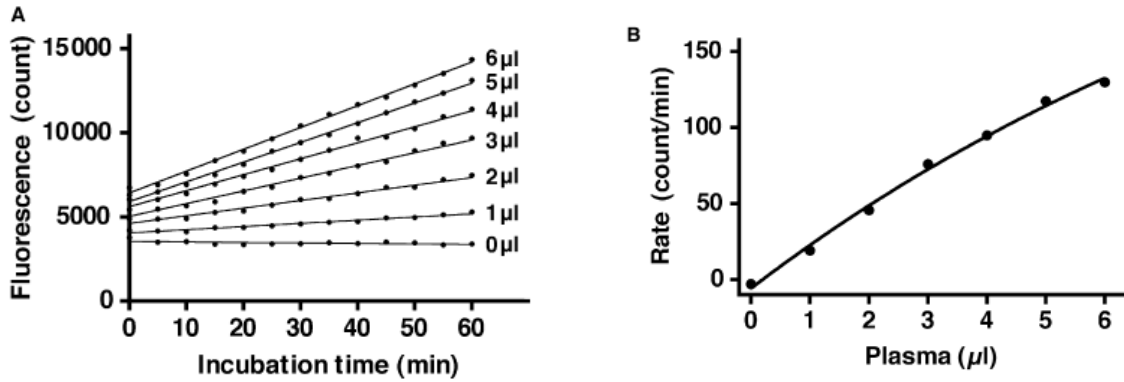


Рисунок 6 – График определения активности ADAMTS 13

Интервал активности ADAMTS 13 у здоровых составил 94-110%.

2.2.2 Идентификация аллелей полиморфных маркеров генов системы комплемента

Генетический анализ системы комплемента был выполнен 21 выжившей пациентке (16 пациенткам с аГУС, 4 пациенткам из группы «сепсис+ТМА» и 1 пациентке из группы «КАФС»). Анализ проводился в лаборатории ООО «Генотек» методами секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзона GenotekClinicalExome (IlluminaInc., США) и секвенирования ДНК производства Illumina (IlluminaInc., США). Биоинформатическая обработка данных произведена в соответствии с регуляциями ACMG (США). Референсная последовательность Humangenome 19 (hg19) build 37. Проводился поиск мутаций в панели генов Атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС) (Atypical hemolytic uremic syndrome) (были исследованы клинически значимые участки генов CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, FIGA, THBD, C3, ADAMTS13, CAPG, C2, MMACHC).

Методика исследования:

- Выделение ДНК. ДНК выделяется с помощью стандартных методик наборами реагентов Qiagen на системах автоматического выделения ДНК QIAcube (Qiagen, РУ № ФСЗ 2012/13145 от 06.02.2014) и Freedom EVO (Tecan, РУ № ФСЗ 2008/03047 от 04.07.2016).

- Контроль качества выделенной геномной ДНК. Качественные и количественные показатели образца ДНК измеряют с помощью гель-электрофореза нуклеиновых кислот (ЗАО НПФ «ДНК-технология», РУ № ФСР 2012/13645 от 29.06.2012) и с интеркалирующим красителем на флуориметре Qubit.

- Создание библиотеки фрагментов ДНК. ДНК ферментативно нарезают на фрагменты определенной длины, к которым добавляются специальные последовательности, называемые адаптерами. Библиотеки ДНК готовят с использованием роботизированной станции Tecan Freedom EVO (Tecan, РУ № ФСЗ 2008/03047 от 04.07.2016) и амплификатора T100 (Biorad, РУ № РУ No ФСЗ 2012/12788 от 21.06.2016).

- Контроль качества библиотеки фрагментов ДНК. На этом этапе оценивают количество и качество созданной библиотеки ДНК. Качественный анализ выполняют методом капиллярного гель-электрофореза на приборах Bioanalyzer 2100 (Agilent) или LabChip GX Touch (Perkin Elmer). Количественный анализ проводят методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе StepOnePlus (Life Technologies, РУ № ФСЗ 2010/06259 от 25.01.2017).

- Обогащение библиотеки ДНК целевыми последовательностями. Необходимые для последующего анализа последовательности генома обогащают с помощью биотинилированных РНК-зондов. Ознакомиться со списком исследуемых генов можно на странице: <https://www.genotek.ru/diagnostic/genes/>

- Высокопроизводительное секвенирование. Последовательности ДНК обогащённой библиотеки анализируют на приборах HiSeq 2500 и MiSeq (Illumina, РУ № РЗН 2014/1568 от 29.04.2014) по протоколу производителя.

- Биоинформатический анализ данных. После контроля качества полученных данных (точность прочтения, глубина и полнота прочтения), проводят поиск генетических вариантов. В качестве референсного генома используется сборка hg19.

- Аннотация обнаруженных вариантов. Каждому обнаруженному варианту присваивается одна из пяти категорий патогенности или доброкачественности согласно рекомендациями ACMG: https://www.acmg.net/docs/standards_guidelines_for_the_interpretation_of_sequence_variants.pdf

- Клиническая интерпретация аннотированных вариантов. Полученные данные интерпретировались с использованием современных рекомендаций общества по изучению человеческого генома (**Human Genome Variation Society**).

А именно:

- ✓ Не рекомендуется использовать термины мутация и полиморфизмы.
- ✓ Рекомендуется использовать термин генетические варианты или изменения, а также варианты последовательности.
- ✓ Не рекомендуется использовать термин патогенный, предлагается использовать термин «изменяющий функцию»
- ✓ Для обозначения генетических изменений рекомендуется использовать следующие обозначения:

«affects function» – изменяет функцию (влияет на функцию), патогенные мутации

«probably affects function» – вероятно, изменяет функцию, вероятно патогенные мутации

«unknown» – влияние на функцию неизвестно, мутации с неясным клиническим значением

«probably does not affect function» - вероятно, не изменяет функцию

«does not affect function» - не изменяет функцию

- ✓ Все генетические варианты, для которых не определен функциональный

эффект, могут обозначаться термином **"variants of unknown significance" (VUS) – варианты с неизвестным клиническим значением**

2.2.3 Морфологическое исследование ткани почки

Гистологическое исследование ткани почки выполнено в 22 случаях.

У 7 пациенток материал для исследования получали прижизненно путем чрескожной пункционной биопсии почки, в 15 случаях материал получен при аутопсии. Изучение биопсийного материала проводилось в патологоанатомических отделениях перинатальных центров, секторе морфологической диагностики почечной патологии государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», патологоанатомическом отделении Первого московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова

Оценка морфологических изменений проводилась на основании описания почечной ткани, полученной при биопсии и аутопсии почки. В биоптатах оценивали: частоту и характер гломерулярного поражения, изменений интерстиция, канальцев и сосудов, наличие и особенности иммунных отложений (Таблица 4).

Таблица 4 – Морфологические признаки острой и хронической ТМА в ткани почки

Признаки	Острая ТМА	Хроническая ТМА
клубочки	<ul style="list-style-type: none"> • отек эндотелиальных клеток, удвоение контура базальных мембран и/или сморщивание стенок капилляров, тромбы в капиллярах клубочков; сегментарный мезангиолиз 	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение мезангиального матрикса, утолщение, двойные контуры и сморщивание базальных мембран, сегментарный склероз, дольчатость клубочков
сосуды	<ul style="list-style-type: none"> • отложение фибрина в стенках капилляров клубочков, артериол, артерий; • фибриновые тромбы в просвете капилляров клубочков, артериол, артерий • выявление фибрина в стенках и/или просвете артериол, аневризматического расширения, тромбоза, пролиферации эндотелиальных клеток; • в артериях: утолщение интимы с клеточной пролиферацией (типа «луковичной шелухи»), иногда с включениями фибрина, отека эндотелиальных клеток, сужение просвета, иногда тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> • В артериолах: фиброзная окклюзия просвета, гипертрофия мышечного слоя; • В артериях: сужение просвета с фиброзом интимы

2.3 Методы статистического анализа

Анализ полученных результатов 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 комбинированную терапию) определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении более двух выборок использовали непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа по Краскалу-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 Спирмэна (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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространенность акушерской ТМА

Для оценки частоты встречаемости различных форм ТМА в акушерской практике мы проанализировали с 01.04.2021 по 30.04.2022 г в одном родильном доме многопрофильной КГБ имени А.К. Ерамишанцева 238 историй родов пациенток с преэклампсией различной степени выраженности и другими формами ТМА.

Среди всех 238 пациенток большую долю (209 человек, 87,8%) составили пациентки с умеренной и тяжелой ПЭ (177 и 32 из 209, соответственно 84,7% и 15,3%). Клинико-лабораторные признаки ТМА были выявлены всего у 29 пациенток (12,2%), но в подавляющем большинстве случаев причиной ТМА была тяжелая ПЭ (27 из 29, 93,1%). Только у одной пациентки был диагностирован аГУС и у одной пациентки – сепсис в сочетании с ТМА (Рисунок 7). Таким образом, из 29 всех клинических случаев ТМА, аГУС выявлен только в 1 случае (3,4%). А в целом частота его выявления в одном центре за год среди всех ПЭ составила 0,4%.

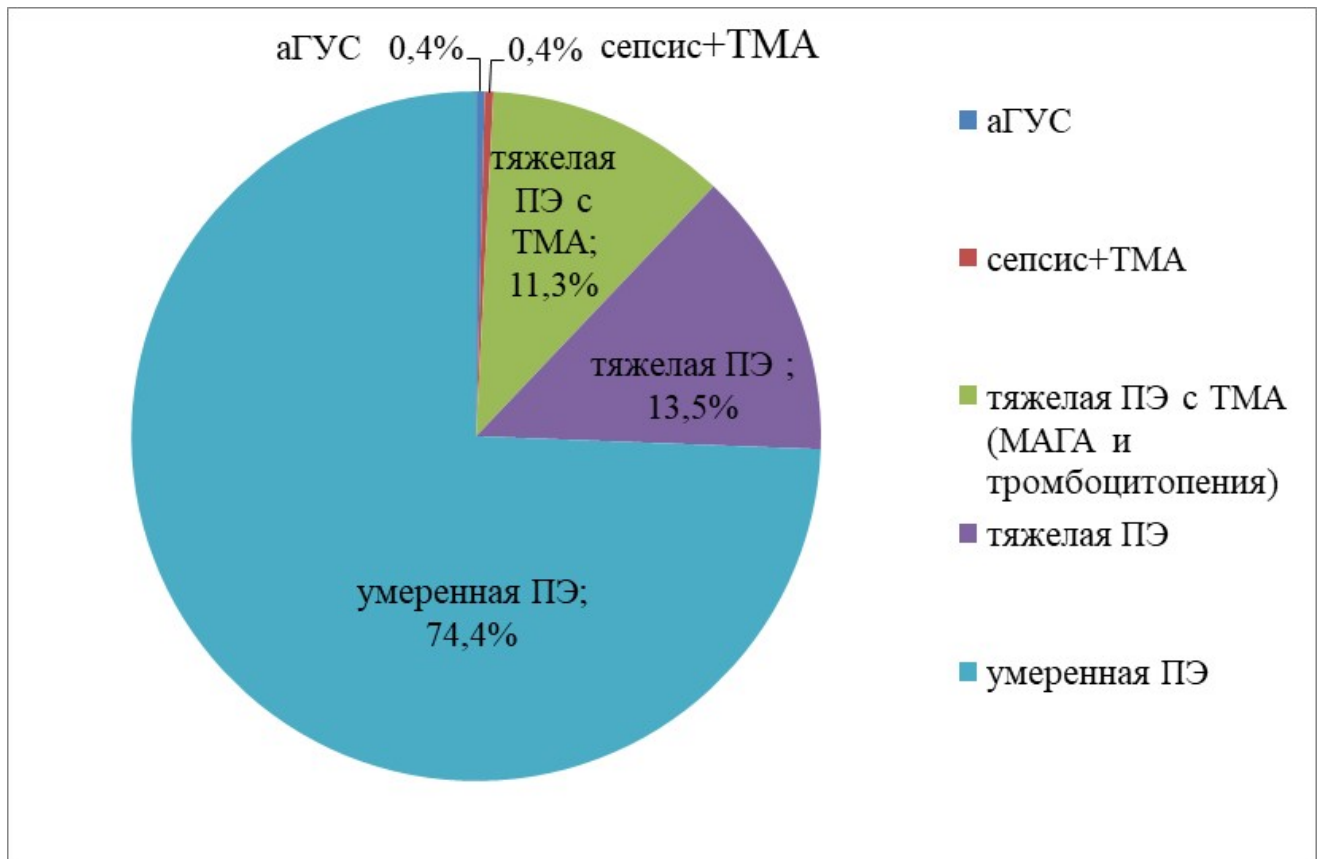


Рисунок 7 – Частота встречаемости различных форм акушерской ТМА среди пациенток с предполагаемым диагнозом преэклампсия в одном центре за год

3.2 Клинико-лабораторная характеристика ТМА, ассоциированной с беременностью

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.

3.2.1 Акушерская характеристика пациенток с аГУС и другими формами ТМА

У 82 пациенток (40,2%) настоящая беременность была первой, у 122 (59,8%) – повторной (Рисунок 8).

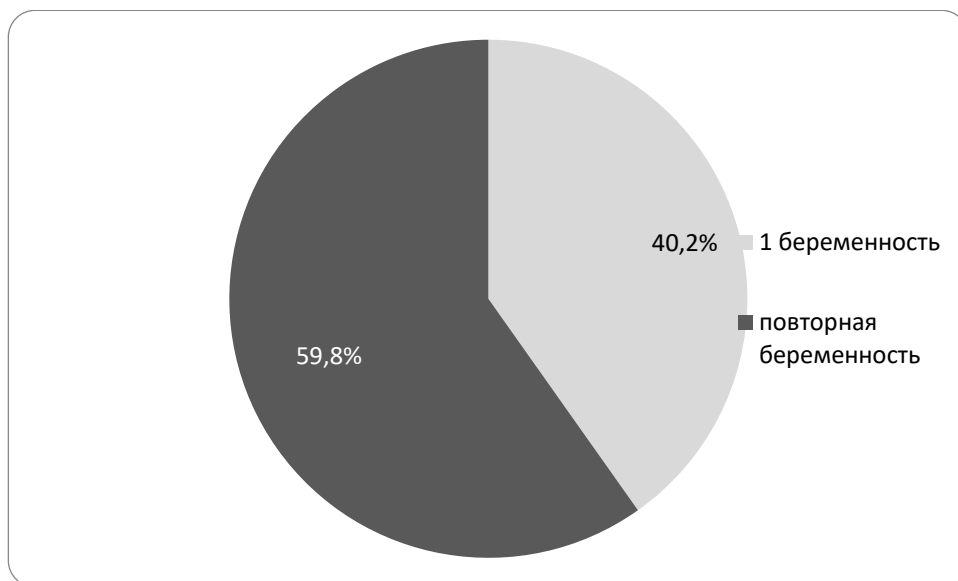


Рисунок 8 – Паритет беременностей у пациенток с акушерской ТМА

Среди пациенток с повторными беременностями во всех группах предшествующие беременности протекали без эпизодов острой ТМА, однако в группе «КАФС» значимо чаще по сравнению с группами «аГУС» и «сепсис+ТМА» наблюдались репродуктивные потери и другие акушерские осложнения (Таблица 5).

Таблица 5 – Акушерский анамнез пациенток с ТМА

Показатель	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
1беременность, 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 или их сочетание), n (%)	12 (14,1)	8 (22,8)	9 (64,3) p =0,015 p₃= 0,024	11 (15,7)
Выкидыш в анамнезе, n (%)	8 (9,4)	7 (20)	4 (28,6)	6 (8,6)
Антенатальная гибель плода в анамнезе, n (%)	3 (3,6)	1 (2,8)	3 (21,4)	3 (4,3)
ПЭ в анамнезе, n (%)	5 (5,8)	1 (2,8)	2 (7,1)	2 (2,8)

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»

Сроки развития ТМА варьировали от 16 недель (нед.) беременности до 8 суток после родов. Атипичный ГУС и сепсис с ТМА развивались преимущественно в раннем послеродовом периоде, в то время как КАФС и ПЭ с ТМА – еще во время беременности (Таблица 6). У 2/3 пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА» и «КАФС», у которых заболевание манифестировало до родов, ТМА развилась в III триместре беременности в сроки от 28 до 41 нед. и только у трети – во II триместре. Во всех этих случаях на основании характерной клинической картины в дебюте

заболевания был установлен диагноз ПЭ. Это послужило причиной преждевременного родоразрешения в течение 48 час. от начала заболевания, что, однако, не привело к улучшению состояния родильниц. Абсолютно у всех пациенток с аГУС, в группах «сепсис+ТМА» и «КАФС» после родов состояние резко ухудшилось. В отличие от пациенток других групп, у пациенток ТМА-подобной ПЭ всегда наблюдалась положительная динамика в течение 48–72 часов после родоразрешения (Таблица 6).

Таблица 6 – Сроки развития акушерской ТМА

Показатель	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
Медиана срока гестации на момент родов, Ме [Q1; Q3]	34,0 [30,0;37,0]	37,0 [31,0; 39,0]	33,5 [28,0; 38,0]	34,0 [30,0; 37,0]
Дебют ТМА				
Во время беременности	16 (18,8)	7 (20)	9 (64,3)	64 (91,4)
1 триместр	0	0	0	0
2 триместр	6 (37,5)	2 (28,5)	3 (33,3)	2 (3,1)
3 триместр	10 (62,5)	5 (71,5)	6 (66,7)	62 (96,9)
После родоразрешения	69 (81,2) p₂=0,038 p₃<0,0001	28 (80) p₃<0001	5 (35,7) p=0,038	6 (8,6) p<0,0001 p₁<0,0001
Положительная динамика после родов				
Да, n(%)	0	0	0	70(100)
Нет, n(%)	85(100)	35(100)	14(100)	

Примечания: 1. Показаны медианы, нижний и верхний квартили; 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»

3.2.2 Комплемент-активирующие состояния у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Комплемент-активирующие состояния у пациенток с аГУС и другими формами ТМА представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Комплемент-активирующие состояния 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)
	pз=0,033			
- Ранняя (до 34 недели), n (%)	39 (61,9)	13(54,2)	7(58,3)	40 (57,1)
-Поздняя (после 34 недели), n (%)	24 (38,1)	11(45,8)	5(41,7)	30 (42,9)
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)
				p=0,00002
				p1=0,0005
Преждевременная отслойка плаценты, n(%)	29 (34,1)	4 (11,4)	2 (14,3)	4 (5,7)
				p<0,014
Антенатальная гибель плода, n(%)	21 (31,7)	5 (14,3)	4 (28,5)	5 (7,1)
	p1=0,148			
	p2=1,000			
	p3=0,168			
Внутриматочные манипуляции, n (%)	10 (11,7)	6 (17,1)	2 (14,2)	4 (5,7)
-Ручное отделение плаценты, n (%)	7 (70)	4 (77,8)	1 (50)	2 (50)
-Кюретаж, n (%)	3(30)	2 (22,2)	1(50)	2(50)
Релапаротомия, n(%)	19 (22,3)	13 (37,1)	2 (14,3)	2 (2,85)

Продолжение Таблицы 7

Гистерэктомия, n(%)	19 (22,3)	14 (42,8)	2 (14,3)	0 p₁=0,002
Инфекционные осложнения, n(%)	36 (42,3)	30 (85,7) p=0,001 p₂=0,010 p₃<0,0001	4 (28,6) p₁=0,010	5 (7,1) p=0,0009 p₁<0,0001
мочевая инфекция, n (%) - бессимптомная бактериурия, n (%) - пиелонефрит, n (%)	12 (33,3) 5 (41,6) 7 (58,4)	13 (43,3) 12 (92,3) 1 (7,7)	0	0
кишечная инфекция, n (%)	11 (30,7)	3 (10,0)	1 (7,2)	1 (1,4)
грипп, COVID 19, n (%)	5 (13,8)	4 (13,3)	2 (14,4)	1 (1,4)
внутриутробная инфекция, эндометрит, n (%)	8 (22,2)	10 (33,4)	1 (7,2)	3 (4,2)
Среднее число КАС, Ме [Q1; Q3]	3,0 [2,0;4,0]	4,0 [3,0;5,0]	2,5 [2,0;3,0] p=0,030	2,0 [2,0;3,0] p<0,0001 p₁<0,0001
1 КАС, n(%)	5(5,9)	0	1(7,2)	5(7,1)
2 КАС,n(%)	18(21,2)	7(20)	6(42,8)	45(64,3)
≥ 3 КАС, n(%)	62(72,9)	28(80)	7(50,0)	20(28,6)

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»

У всех без исключения пациенток с аГУС развитию заболевания предшествовали различные комплемент-активирующие состояния (КАС), представленные различными осложнениями беременности [9,10,12,14,19,24,185], указанными в Таблице 7.

Наиболее частыми КАС у пациенток с аГУС оказались преэклампсия (63 из 85, 74,1%), кесарево сечение (67 из 85, 78,8%) и кровотечение (61 из 85, 71,7%) (Рисунок 9).

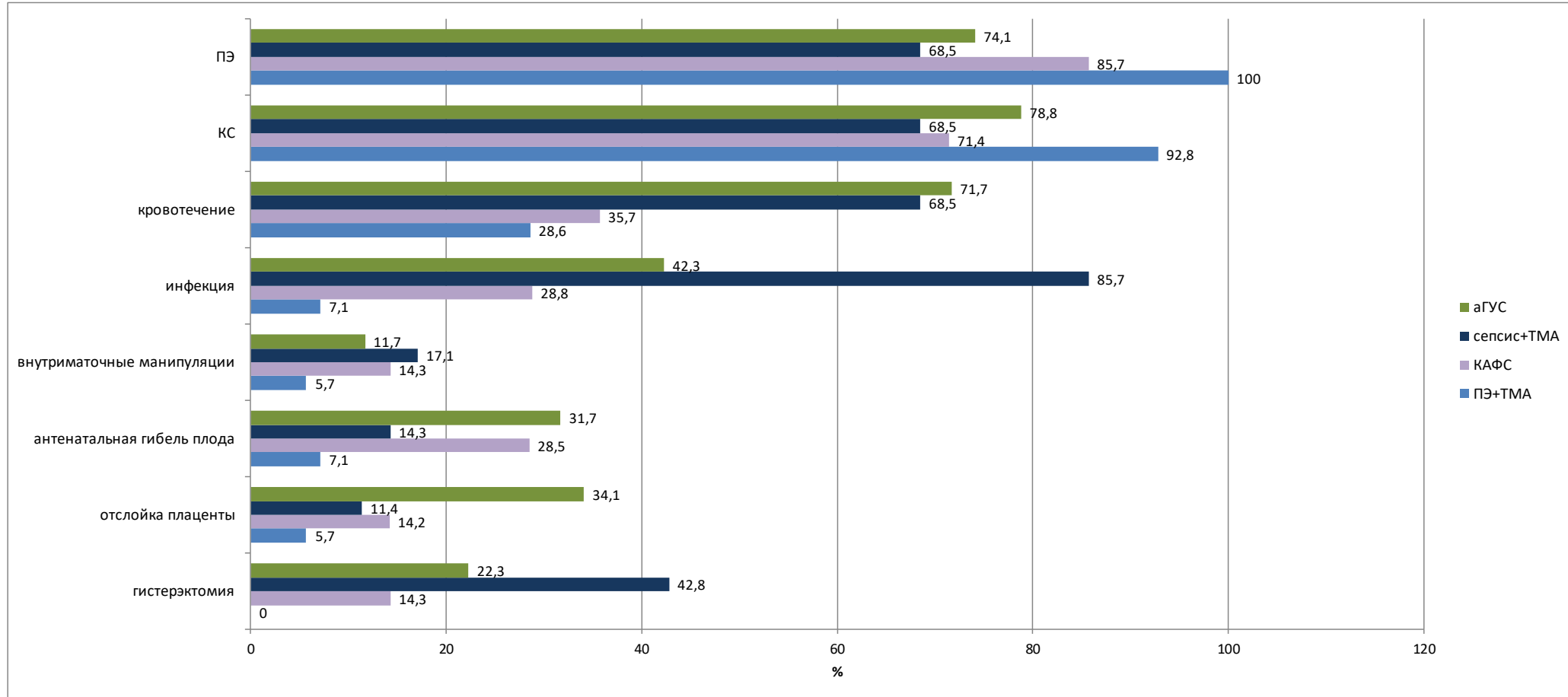


Рисунок 9 – Структура и частота комплемент-активирующих состояний у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Максимальное число КАС выявлялось у пациенток с аГУС и сочетанием сепсиса и ТМА, а наименьшее, напротив – у пациенток с ПЭ и ТМА, значимо различаясь по количеству КАС не только с группой «аГУС», но и с группой «КАФС» (Рисунок 10). Так, в группах «аГУС» и «сепсис+ТМА» значимо чаще выявлялось 3 и более КАС, в то время как в группе «ПЭ+ТМА» - не больше двух КАС (Рисунок 11).

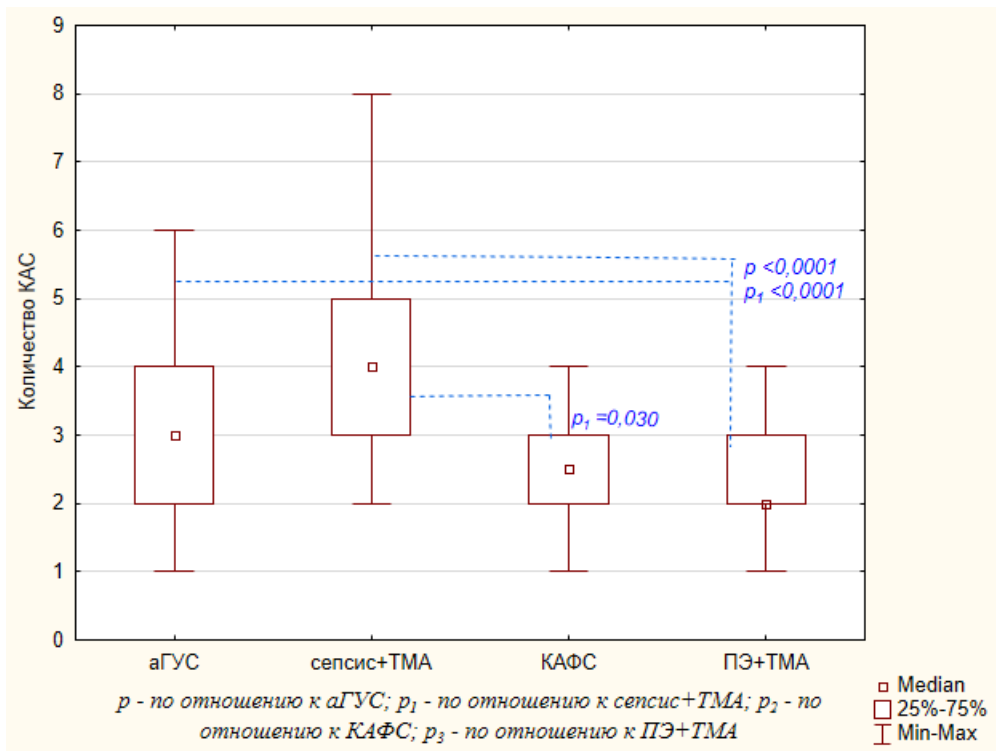


Рисунок 10 – Количество КАС у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

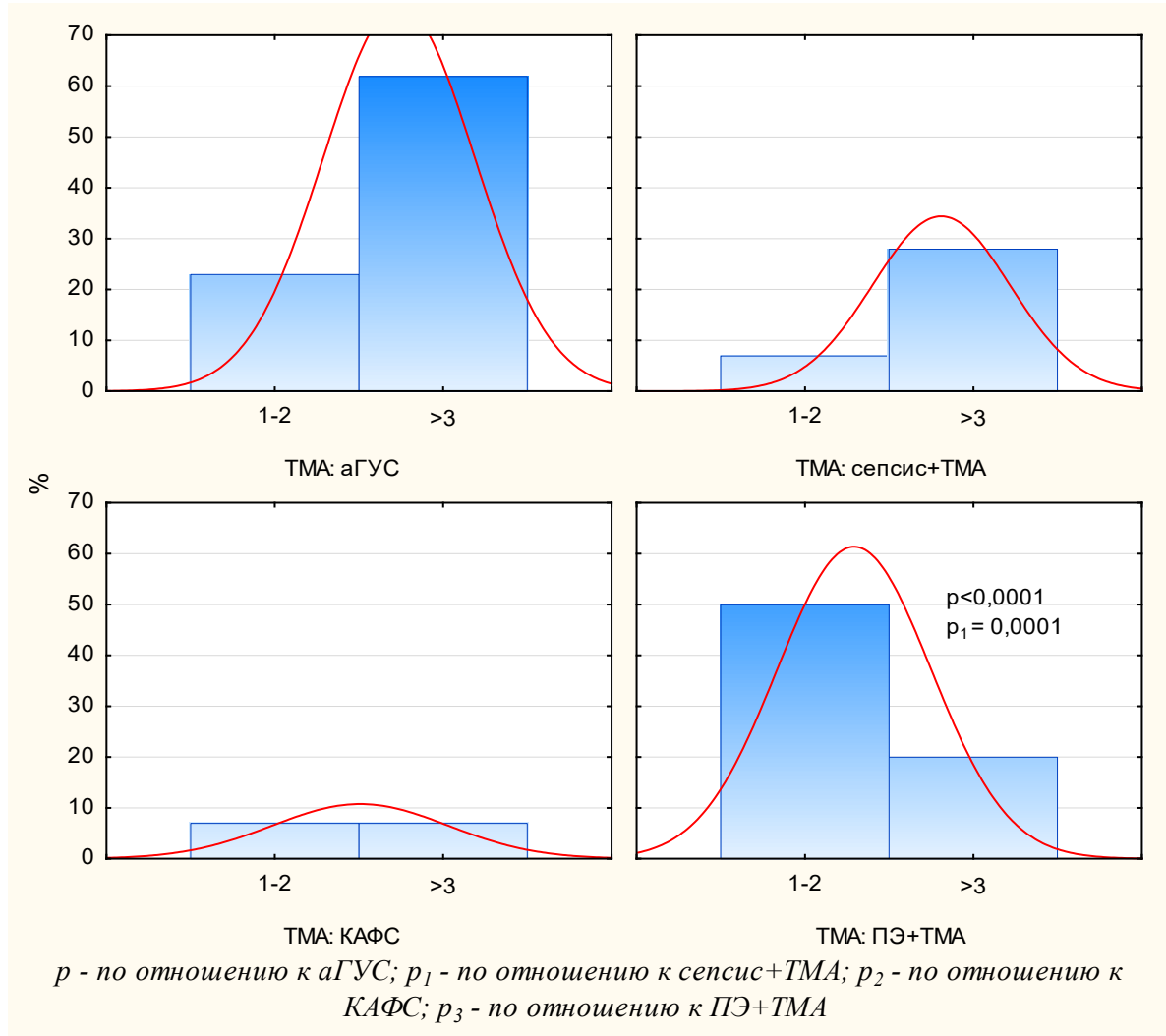


Рисунок 11 – Соотношение количества КАС (1-2 и >3) у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Хотя в первую очередь мы рассматривали роль акушерских/неакушерских осложнений и оперативных вмешательств в активации системы комплемента у пациенток с аГУС, как оказалось, КАС были отмечены также у всех пациенток в группах «сепсис+ТМА» и «КАФС». При этом по своей структуре КАС в группах «аГУС», «сепсис+ТМА» и «КАФС» в целом не различались (Таблица 7, Рисунок 9). Обращало на себя внимание только значимо более частое по сравнению с другими группами, включая пациенток с аГУС, выявление у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА инфекционных осложнений, представленных как

акушерскими (внутриутробная инфекция), так и неакушерскими (мочевая, кишечная инфекции, грипп, COVID 19) инфекциями [20].

Анализ инфекционных осложнений беременности показал, что последние наблюдались у 36 из 85 (42,4%) пациенток с аГУС и 30 из 35 (85,7%) пациенток с сепсисом. Мы сравнили структуру и частоту инфекционных осложнений у пациенток с аГУС и сочетанием сепсиса и ТМА (Таблицы 8 и 9).

Таблица 8 – Структура и частота инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения, n (%)	Группа аГУС, n=36	Группа сепсис+ТМА n=30	p
мочевая инфекция	12 (33,3)	13 (43,3)	0,222
кишечная инфекция	11 (30,7)	3 (10,0)	
грипп, COVID 19	5 (13,8)	4 (13,3)	
внутриутробная инфекция, эндометрит	8 (22,2)	10 (33,4)	
мочевая инфекция: - бессимптомная бактериурия	5 (41,6)	12 (92,3)	0,068
- пиелонефрит	7 (58,4)	1 (7,7)	

Структура инфекционных осложнений в обеих группах значимо не различалась ($p=0,222$). Однако обращает на себя внимание втрое БОльшая частота кишечной инфекции в группе аГУС и более чем двукратное преобладание частоты бессимптомной бактериурии в группе сепсиса с ТМА. При этом в последнем случае при крайне малом числе больных можно отметить тенденцию к статистической значимости, позволяющую предположить, что при увеличении выборки статистическая значимость могла быть достигнута.

Когда мы экстраполировали данные пациенток и инфекциями на группы «аГУС» и «сепсис+ТМА» в целом, оказалось, что встречаемость мочевой инфекции и одной из ее форм – бессимптомной бактериурии – у пациенток с сочетанием сепсиса с ТМА многократно и статистически значимо преобладала над таковой при аГУС ($p=0,005$ и $0,0008$ соответственно). Частота другой формы – пиелонефрита – не имела статистически значимого различия между обеими группами ($p=0,292$). В отличие от пиелонефрита, статистически значимое различие

между группами имела частота внутриутробной инфекции, эндометрита ($p=0,008$) [20]. Встречаемость остальных инфекционных осложнений в данной выборке не достигла статистической значимости (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота инфекционных осложнений, предшествующих развитию ТМА в целом по группам «аГУС» и «сепсис+ТМА»

Инфекционные осложнения, n (%)	Группа «аГУС», n=85	Группа «сепсис+ТМА», n=35	p
мочевая инфекция	12 (14,1)	13 (37,1)	0,005
- бессимптомная	5 (5,9)	12 (34,3)	0,0001
бактериурия	7 (8,2)	1 (2,9)	0,292
- пиелонефрит			
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

Среди пациенток группы «ПЭ и ТМА» всего в 5 случаях (7,1%), отсутствовали другие КАС, кроме самой ПЭ; у 45 пациенток (64,3%) в качестве дополнительного КАС, помимо ПЭ, рассматривалось оперативное родоразрешение и у 20 женщин (28,6%), помимо выше указанных, имелись другие КАС (Рисунок 9). При этом у пациенток с ПЭ и ТМА значимо реже, чем в группе «аГУС», отмечены кровотечения и отслойка нормально расположенной плаценты и значимо реже, чем в группе «сепсис+ТМА», - инфекционные осложнения (Таблица 7).

Следует отметить, что практически все акушерские КАС развивались одновременно или последовательно друг за другом в течение крайне короткого промежутка времени (минуты – максимум часы). Как пример, наблюдавшаяся у одной из пациенток такая последовательность событий: отслойка нормально расположенной плаценты – антенатальная гибель плода и кровотечение – Кесарево сечение – кровотечение – гистерэктомия – атипичный ГУС.

Исключение по продолжительности воздействия на систему комплемента среди КАС составила только преэклампсия из-за ее несвоевременной диагностики или попыток пролонгирования.

Так, почти у половины (29 пациенток, 46%) из всех 63 с аГУС, у которых беременность осложнилась развитием ПЭ, она имела признаки тяжелой ПЭ, потребовавшей прерывания беременности в течение 1-3 суток (при этом 16 из них в течение беременности нигде не наблюдались, диагноз ПЭ был установлен при экстренной госпитализации в роддом). У остальных 34 из 63 (54%) диагноз ПЭ 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, магниезиальную 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. Антикоагулянты и/или антиагреганты с профилактической целью назначались только 3 из 63 пациенток (4,8%). Медиана срока пролонгирования беременности составляла 1,75[0,1; 4,0] недель (min 1, max 12 недель).

В группе контроля «ПЭ+ТМА» (n=70) преэклампсия развивалась в среднем сроке беременности $32,81 \pm 4,93$ нед. (20-40 нед), 24 из 70 (34,3%) были родоразрешены в течение 72 часов, у 25 из 70 (35,7%) беременность пролонгировали на срок от 1 до 12 нед (Me 0,25 [0,1;3,0] нед), 21 из 70 (30%) ранее не наблюдались. Профилактика ПЭ аспириносодержащими препаратами и/или антикоагулянтами проводилась у 20 из 70 (28,5%) пациенток, 18 из которых находились под наблюдением акушера-гинеколога женской консультации, а двое, которым на ранних сроках была назначена профилактика аспириносодержащими препаратами, и которую они, со слов, принимали – к врачам больше до момента поступления в роддом не обращались, анализы не сдавали).

Таким образом, оказалось, что в группе «аГУС» после установления диагноза ПЭ беременность была пролонгирована на более длительный срок, чем в группе «ПЭ+ТМА» (Рисунок 12) [23]. Следует отметить, профилактика ПЭ аспириносодержащими препаратами и/или антикоагулянтами до или после установления диагноза ПЭ в группе «ПЭ+ТМА» проводилась у значительно большего числа пациенток, по сравнению с группой «аГУС», где её не назначали практически никому (28,5% vs 4,8%).

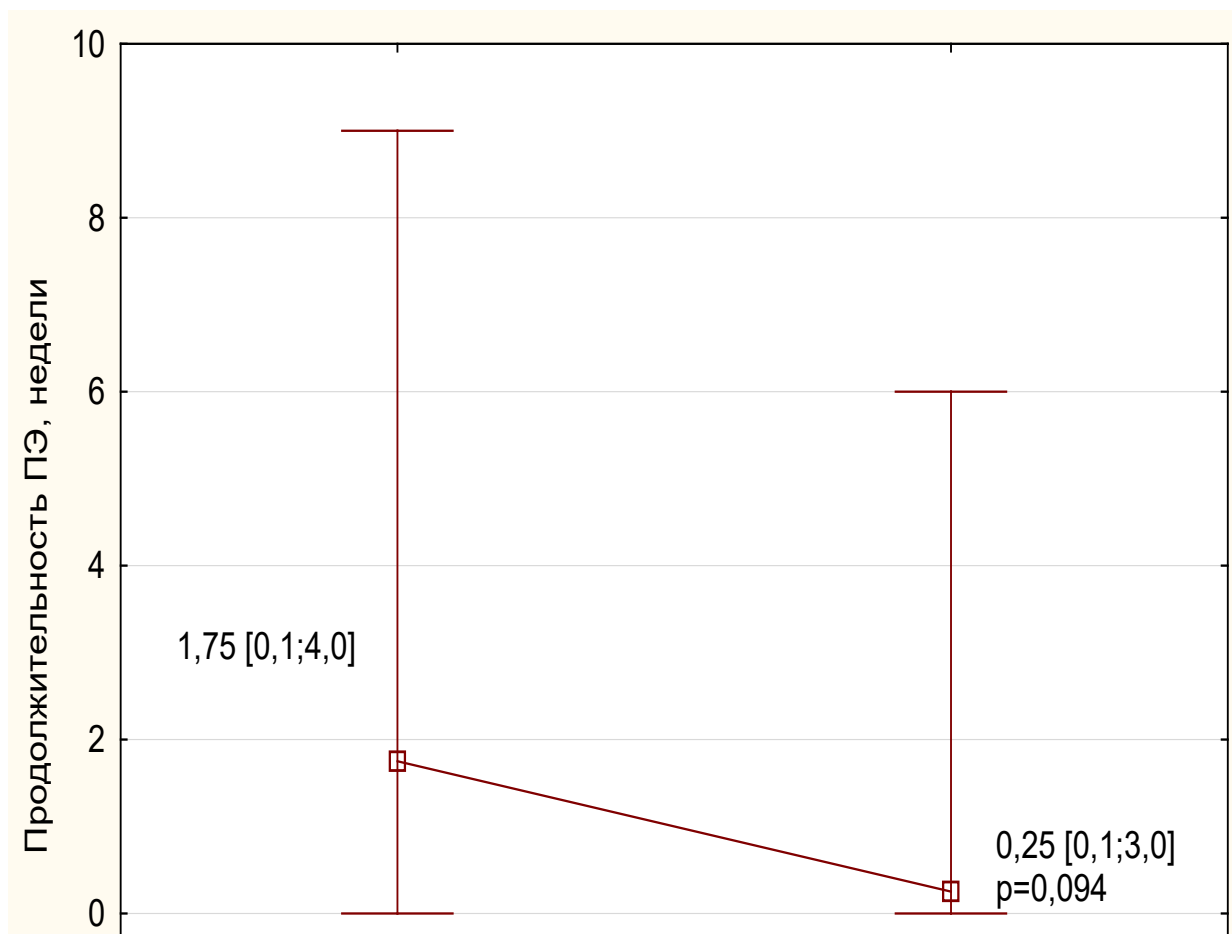


Рисунок 12 – Продолжительность преэклампсии у пациенток с аГУС и сочетанием ПЭ с ТМА

Мы также проанализировали продолжительность течения ПЭ у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ без клинико-лабораторных признаков ТМА.

У этих пациенток после постановки диагноза ПЭ беременность пролонгировалась при условии контроля АД и отсутствия/нарастания протеинурии в среднем на $2,23 \pm 2,12$ и $2,03 \pm 2,45$ недель соответственно (медиана 2,0 [0,1;3,5] и 1,0 [0,1;3,0]) (Рисунок 13). Максимальные сроки пролонгирования беременности при умеренной ПЭ составили 15 недель, при тяжелой – 6 недель.

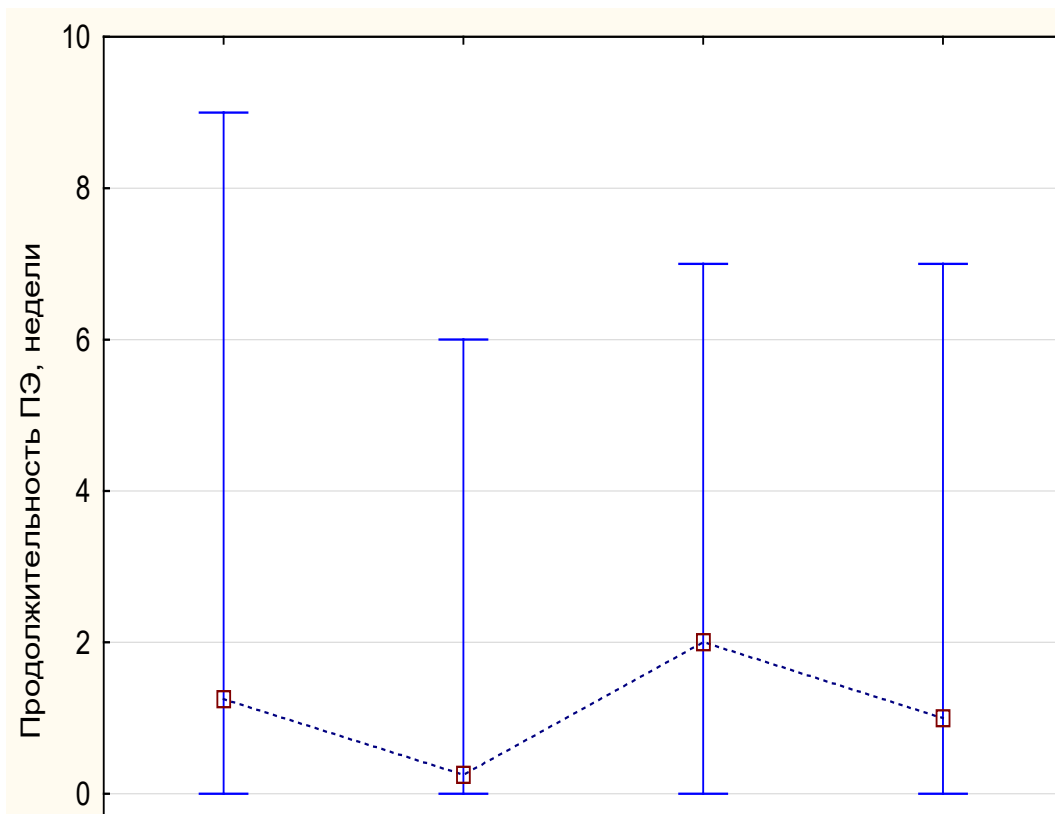


Рисунок 13 – Продолжительность преэклампсии у пациенток с аГУС (n=63), сочетанием ПЭ с ТМА (n=70), тяжелой (n=32) и умеренной ПЭ (n=177)

В целом, сроки пролонгирования беременности у пациенток с умеренной были даже выше, чем у пациенток с аГУС. Но при этом оказалось, что аспиринопрофилактика ПЭ, назначенная на основании высокого риска ПЭ по результатам 1-го скрининга и/или отягощенного акушерского анамнеза, проводилась больше чем у половины пациенток умеренной и тяжелой ПЭ - у 112 из 177 (63,2%) и 18 из 32 (56,2%) соответственно.

Продолжительность ПЭ и проведение её профилактики у пациенток с аГУС (n=63), сочетанием ПЭ и ТМА (n=70), с тяжелой (n=32) и умеренной ПЭ (n=177) представлены на Рисунках 14 и 15.

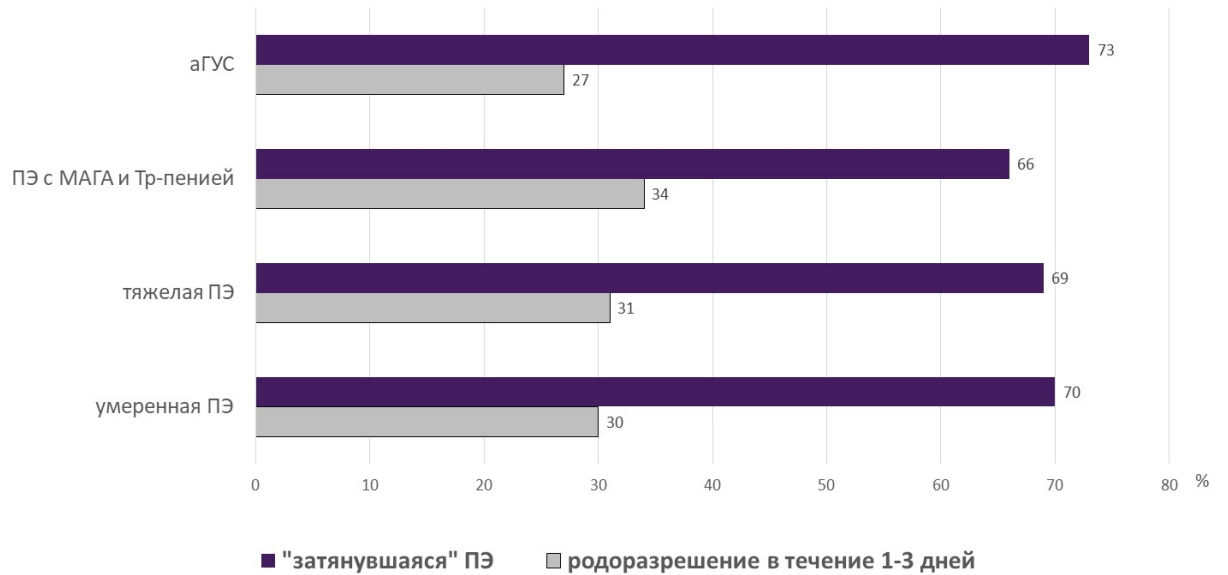


Рисунок 14 – Частота пролонгирования преэклампсии у пациенток с аГУС (n=63) и различными формами ПЭ

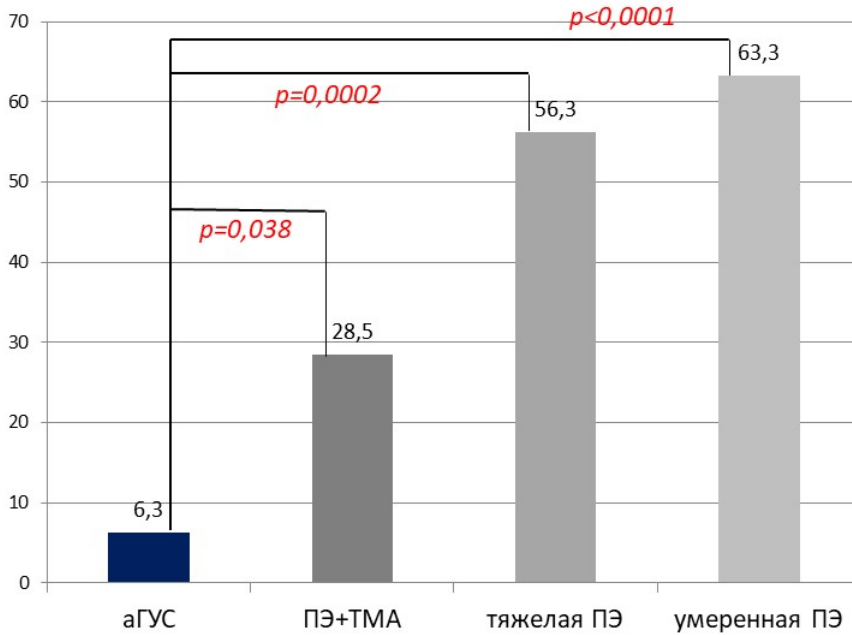


Рисунок 15 – Частота аспиринопрофилактики ПЭ у пациенток с аГУС (n=63) и различными формами ПЭ

Для расчета отношения шансов развития аГУС у пациенток с ПЭ мы отобрали 47 пациенток из группы «аГУС» и 49 – из группы «ПЭ+ТМА», которые наблюдались в женской консультации и у которых срок дебюта ПЭ был известен. Расчет отношения шансов развития аГУС у пациенток с ПЭ показал, что пролонгирование беременности в этих условиях повышает риск аГУС в 2,5 раза (Таблица 10) [23].

Таблица 10 – Риск развития аГУС в зависимости от длительности ПЭ (n=96)

Фактор риска	Развился аГУС, n	НЕТ аГУС, n	ОШ [95%ДИ]
Затянувшаяся ПЭ	34	25	2,51 [1,073;5,673] p = 0,034
Длительность ПЭ 1-3 дня	13	24	

Отсутствие профилактики ПЭ аспириносодержащими препаратами у пациенток с ПЭ повышало риск развития аГУС в 8,5 раз ($p = 0,001$, Таблица 11) и наоборот, своевременно начатая аспиринопрофилактика ПЭ так же снижает риск развития аГУС на 88% (Таблица 12).

Таблица 11 – Риск развития аГУС у пациенток с ПЭ в зависимости от отсутствия профилактики ПЭ (n=96)

Фактор риска	Развился аГУС, n	НЕТ аГУС, n	ОШ [95%ДИ]
Не было профилактики ПЭ	44	31	8,51 [2,307; 31,431] $p = 0,001$
Была профилактика ПЭ	3	18	

Таблица 12 – Риск развития аГУС у пациенток с ПЭ в зависимости от наличия профилактики ПЭ (n=96)

Фактор риска	Развился аГУС, n	НЕТ аГУС, n	ОШ [95%ДИ]
Не было профилактики ПЭ	44	31	0.117 [0.032; 0.433] $p = 0,001$
Была профилактика ПЭ	3	18	

Оказалось, что у пациенток с затянувшейся ПЭ, не получавших профилактическую терапию аспириносодержащими и/или антикоагулянтными препаратами, риск развития аГУС был в 5 раз выше, чем у пациенток с такой же затянувшейся ПЭ, которым антиагреганты/антикоагулянты назначались ($p=0,0002$, Таблица 13).

Таблица 13 – Риск развития аГУС в зависимости от длительности ПЭ и ее профилактики (n=97)

Фактор риска	БЫЛА профилактика ПЭ		ОШ [95%ДИ]	НЕ БЫЛО профилактики ПЭ		ОШ [95%ДИ]
	Развился аГУС,n	НЕТ аГУС,n		Развился аГУС,n	НЕТ аГУС,n	
Затянувшаяся ПЭ	3	13	2,852 [0,125; 64,889] p = 0,511.	31	10	5,008 [1,854; 13,521] p = 0,002
Длительность ПЭ 1-3 дня	0	5		13	21	

3.2.3 Сравнение клинико-лабораторных характеристик пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Все 204 пациентки в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА» имели полный симптомокомплекс ТМА: снижение числа тромбоцитов (Ме 56,0 [36,0;92,0] $\times 10^9/\text{л}$), снижение уровня гемоглобина (Ме 71,0 [59,0;87,0] г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (выраженное повышение активности ЛДГ (Ме 1363,0,0 [695,0; 2927,0] ЕД/л), а также снижение уровня гаптоглобина (Ме 0,115,0 [0,05; 0,4] г/л и шизоцитоз в мазке периферической крови (Ме 1,0 [1,0;2,0]%) (в тех случаях, когда эти показатели исследовались) в сочетании с органным поражением.

Анализ взаимосвязей между клиническими проявлениями и лабораторными показателями среди всех 204 пациенток с ТМА выявил обратную корреляцию между уровнем гемоглобина и активностью ЛДГ (Рисунок 16), что, с одной стороны, свидетельствует о развитии гемолиза, а с другой – может указывать на развитие ишемии органов, которая также характерна для данной патологии.

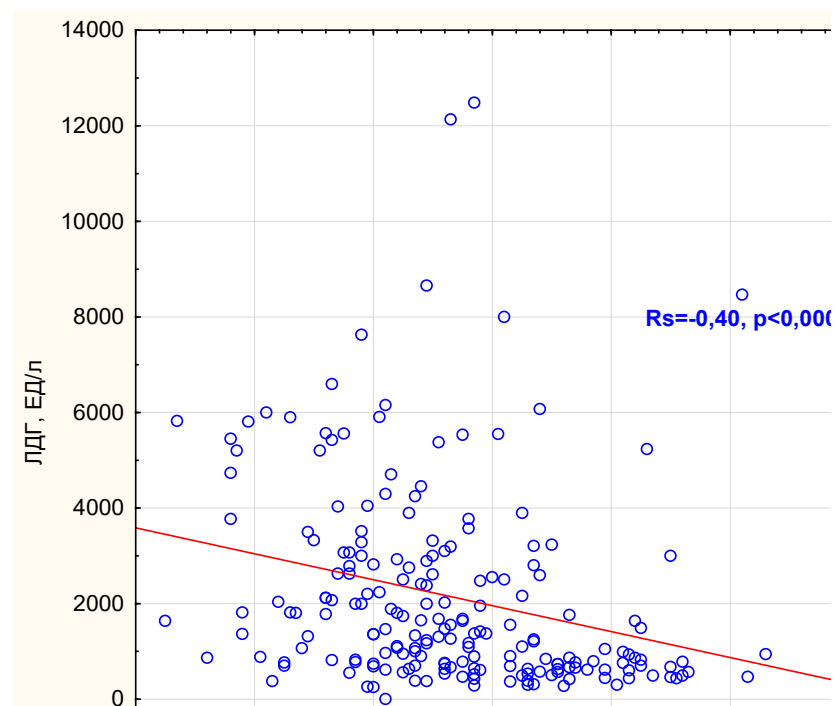


Рисунок 16 – Активность ЛДГ в зависимости от уровня гемоглобина у пациенток с ТМА (n=204)

Были также установлены корреляции между выраженностью тромбоцитопении, числом пораженных органов и выраженностью анемии и гемолиза (повышением ЛДГ, повышением билирубина за счет непрямой фракции) (Рисунок 17).

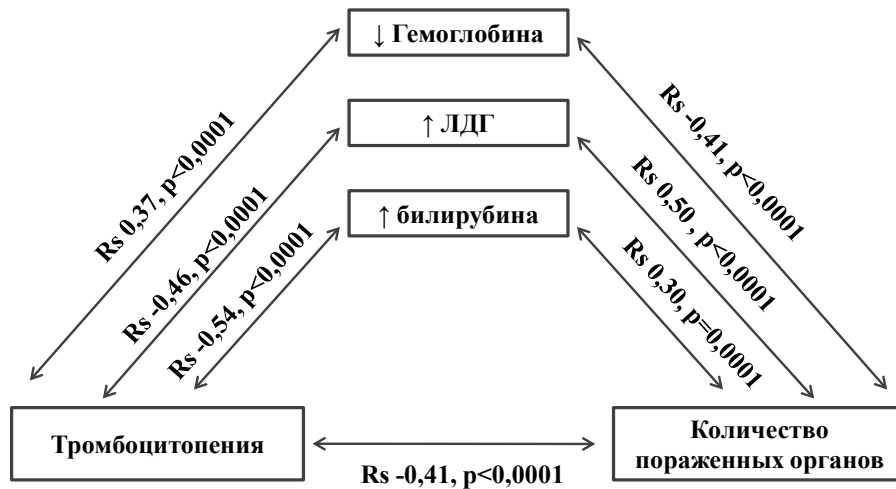


Рисунок 17 – Взаимосвязь показателей микроангиопатической гемолитической анемии (гемоглобина, ЛДГ, билирубина), тромбоцитопении и количества пораженных органов у пациенток с различными формами ТМА (n=204)

В целом в общей группе ТМА (n=204) были установлены корреляции между количеством КАС и выраженностью клиничко-лабораторных признаков ТМА: снижением гемоглобина с повышением активности ЛДГ тромбоцитопенией, гиперкреатининемией и числом пораженных органов (Рисунок 18).

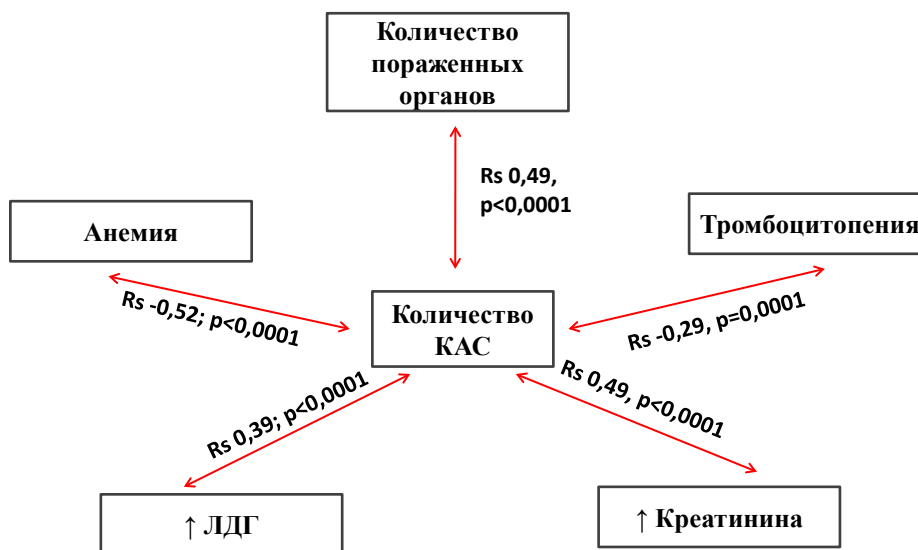


Рисунок 18 – Взаимосвязь количества комплемент-активирующих состояний и клинико-лабораторных показателей у пациенток с ТМА

Характеристика клинико-лабораторных проявлений у пациенток в группах «аГУС», «КАФС», «сепсис+ТМА», «ПЭ+ТМА» представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Показатель	норма	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
Артериальная гипертензия, n(%)		76 (89,4)	11 (31,4) p<0,0001 p₃< 0,0001	9 (64,3)	65(92,9)
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст	< 130	160,0 [150,0 ; 180,0]	130,0 [100,0; 150,0] p=0,0001 p₃=0,005	145,0 [120,0; 180,0]	150,0 [145,0; 170,0]
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	< 80	100,0 [100,0; 100,0]	80,0 [70,0; 100,0] p<0,0001 p₃=0,0007	100,0 [80,0; 100,0]	100,0 [90,0; 100,0]
Гемоглобин, г/л	120–150	62,5 [53,0 ; 76,0]	67,0 [56,0; 72,0]	75,50 [59,0; 85,0]	91,0 [75,0; 103,0] p<0,0001 p₁<0,0001
Тромбоциты 10 ⁹ /л	150–350	49,0 [28,0; 76,0]	44,0 [24,0; 61,0]	58,50 [34,0; 142,0]	79,50 [52,0; 115,0] p<0,0001 p₁<0,0001
Лейкоциты 10 ⁹ /л	4,5–11	12,0 [10,2; 13,9]	19,0 [14,5; 25,0] p=0,0001 p₂=0,0002 p₃<0,0001	10,7,0 [9,60; 11,90]	10,0 [9,20; 12,0]
Гаптоглобин, г/л	0,59–2,37	0,1 [0,04;0,28]	0,395 [0,03;0,5]	0,65 [0,1;1,6]	0,1[9,1;0,4] p=0,027
Шизоциты, %	< 0,5	1,0[1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	0,25[0,0;1,25]	0,5[0,5;1,0]
Креатинин, мкМ/л	<90	444,0 [325,0; 610,0]	367,5 [224,0; 451,0]	230,0 [105,0; 329,0] p=0,0001	100,0 [86,0; 124,0] p<0,0001 p₁<0,0001
ЛДГ, ед/л	0–280	2487,5 [1319,0; 3900,0]	2407,0 [1066,0; 4244,0]	661,50 [380,0; 1634,0] p=0,0006 p₁=0,008	740,0 [538,0; 1050,0] p<0,0001 p₁<0,0001

Продолжение Таблицы 14

АСТ, ед/л	0–40	205,0 [68,0; 372,0]	191,0 [93,0;799,0]	97,50 [38,0; 188,0] $p_1=0,088$	186,50 [69,0; 455,0]
АЛТ, ед/л	0–40	144,0 [48,0; 251,0]	139,0 [50,0; 645,0]	44,50 [28,0; 95,0]	144,0 [59,0; 334,0]
Билирубин, мМ/л	5,0–21,0	20,0 [13,0; 44,0]	39,50 [16,0; 78,0]	11,50 [7,90; 30,0] $p_1=0,002$	14,50 [8,0; 29,0] $p_1<0,0001$
Глюкоза мМ/л	3,9-5,9	6,05 [5,5; 7,5]	6,0 [5,0; 7,4]	6,55 [5,8; 8,50]	5,55 [4,70; 6,0] $p=0,0002$ $p_1=0,057$ $p_2=0,013$
ADAMTS 13	80–120	57,50 [42,0; 75,0]	47,0 [32,0; 72,50]	56,0 [53,0; 67,0]	47,0 [40,0; 57,0]
Фибриноген г/л	2–4	3,45 [2,5; 4,20]	1,45 [1,0; 1,90] $p=0,0001$ $p_2=0,0011$ $p_3<0,0001$	3,80 [3,40; 4,90]	4,20 [3,20; 5,0]
Д-димер, мкг/мл	< 0,5	4,25 [2,0;5,0]	10,80 [5,0; 16,4]	6,10 [0,60; 11,30]	2,536 [1,3; 5,0] $p=0,010$
Полиорганная недостаточность, n (%)		76 (89,4)	35 (100)	14 (100)	22 (31,4) $p<0,0001$ $p_1<0,0001$ $p_2=0,0003$
Число пораженных органов, Me [Q ₁ ; Q ₃]		4,0[3,0;4,0]	4,0[3,0;5,0]	3,0[3,0;4,0]	2,0[1,0;2,0] $p<0,0001$ $p_1<0,0001$ $p_2=0,0009$

Примечания: 1. Показаны медианы и нижний и верхний квартили; 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles), выделены значимые различия. p – по отношению к «аГУС»; p_1 – по отношению к «сепсис+ТМА»; p_2 – по отношению к «КАФС»; p_3 – по отношению к «ПЭ+ТМА»

Группы «аГУС», «сепсис+ТМА» и «КАФС» были сопоставимы между собой по выраженности клинико-лабораторных признаков ТМА: анемии,

тромбоцитопении и числу пораженных органов, значимо различаясь по всем этим показателям с группой контроля «ПЭ+ТМА» (Таблица 14). Однако, несмотря на сходство лабораторных и клинических показателей у пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА» и «КАФС», были выявлены ряд различий в этих группах.

Группа «аГУС».

У пациенток с аГУС, по сравнению с другими группами, наблюдались самые высокие показатели гемолиза: самые низкие медианы уровня гемоглобина и гаптоглобина, самые высокие – медианы ЛДГ и шизоцитов. Максимально выраженные и значимые различия по этим показателям были с группой «ПЭ+ТМА» ($p < 0,0001$). С группой «КАФС», в отсутствие статистических различий по уровню гемоглобина, была получена значимая разница по уровню ЛДГ (Ме 2487,5 vs 661 ЕД/л, $p = 0,0006$). С группой «сепсис+ТМА» различия по уровню гемоглобина и ЛДГ были минимальны и статистически не значимы.

В группе «аГУС» отмечалась выраженная тромбоцитопения (49,0 [28,0; 76,0] $\times 10^9$ /л). Сопоставимые показатели числа тромбоцитов были в группах «сепсис+ТМА» и «КАФС». В группе «ПЭ+ТМА» число тромбоцитов было значимо выше (79,50 [52,0; 115,0], $p < 0,0001$).

У пациенток с аГУС были самые высокие показатели креатинина сыворотки по сравнению с другими группами. Особенно выраженные различия отмечались с группами «КАФС» и «ПЭ+ТМА»: так медиана креатинина у пациенток с аГУС была практически в 2 раза выше, чем у пациенток с КАФС ($p = 0,0001$) и в 4 раза выше, чем у пациенток с сочетанием ПЭ и ТМА ($p < 0,0001$).

Показатели печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) в группе «аГУС» были повышены (в среднем до 4-5 норм) и практически не различались между группами «сепсис+ТМА», «ПЭ+ТМА». По сравнению с группой «КАФС» показатели АСТ в группе «аГУС» были в 2 раза выше, а АЛТ – в 3 раза выше, хотя статистическая значимость не была достигнута.

Практически у всех пациенток с аГУС (89,4%) наблюдалась артериальная гипертония с повышением систолического АД более 140 мм рт.ст. (Ме 160 [150,0; 180,0]) и диастолического АД более 90 мм рт.ст. (Ме 100,0 [100,0; 100,0]).

Полиорганная недостаточность отмечалась у 89,4% пациенток с аГУС, медиана числа пораженных органов составила 4,0[3,0;4,0]. Частота ПОН и количество пораженных органов были сопоставимы с группами «сепсис+ТМА» и «КАФС» и были значимо выше, чем у пациенток с ПЭ и ТМА.

Группа «КАФС».

У всех пациенток с КАФС выявлялись анемия, тромбоцитопения, сопоставимые по выраженности с другими группами. При этом показатели гемолиза (активность ЛДГ, снижение гаптоглобина, шизоцитоз) были менее выражены, чем у пациенток с аГУС и сочетанием сепсиса и ТМА и практически не различались с группой «ПЭ и ТМА».

У большинства (64,3%) отмечалась АГ.

Показатели креатинина были значимо ниже, чем у пациенток с аГУС (Ме 230 vs 444 мкмоль/л, $p=0,0001$). Однако, по сравнению с группой контроля «ПЭ+ТМА», медиана уровня креатинина у пациенток в КАФС была выше более, чем в 2 раза.

Полиорганная недостаточность была диагностирована у всех 14 пациенток с КАФС. Частота ПОН и число пораженных органов были значимо выше, чем в группе «ПЭ+ТМА».

Группа «сепсис+ТМА».

В целом большинство лабораторных и клинических показателей (выраженность анемии, гемолиза, тромбоцитопении, повышение печеночных трансаминаз, глюкозы, креатинина сыворотки, число пораженных органов) у пациенток группы «сепсис+ТМА» были сопоставимы с таковыми в группе «аГУС» и незначительно (кроме более значимого повышения активности ЛДГ) различались с группой «КАФС».

Между тем, у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА были выявлены изменения, характерные только для этой группы. Так, у них обнаружены

значительные различия с пациентами групп «аГУС», «КАФС» и «ПЭ+ТМА» по показателям АД, фибриногена и числа лейкоцитов [20].

В то время, как у пациенток с аГУС и другими формами ТМА – КАФС и ПЭ, наблюдалась артериальная гипертензия с повышением САД более 140 мм рт.ст. и ДАД более 90 мм рт.ст., у пациенток с сепсисом в сочетании с ТМА преобладали нормотония и гипотония – Ме систолического АД составила 130,0 [100,0; 150,0] мм рт.ст., а диастолического АД 80,0 [70,0; 100,0] мм рт.ст. При этом АД у пациенток в группе «сепсис+ТМА» было значимо ниже по сравнению с группами «аГУС» и «ПЭ+ТМА» (Таблица 14, Рисунок 19, 20).

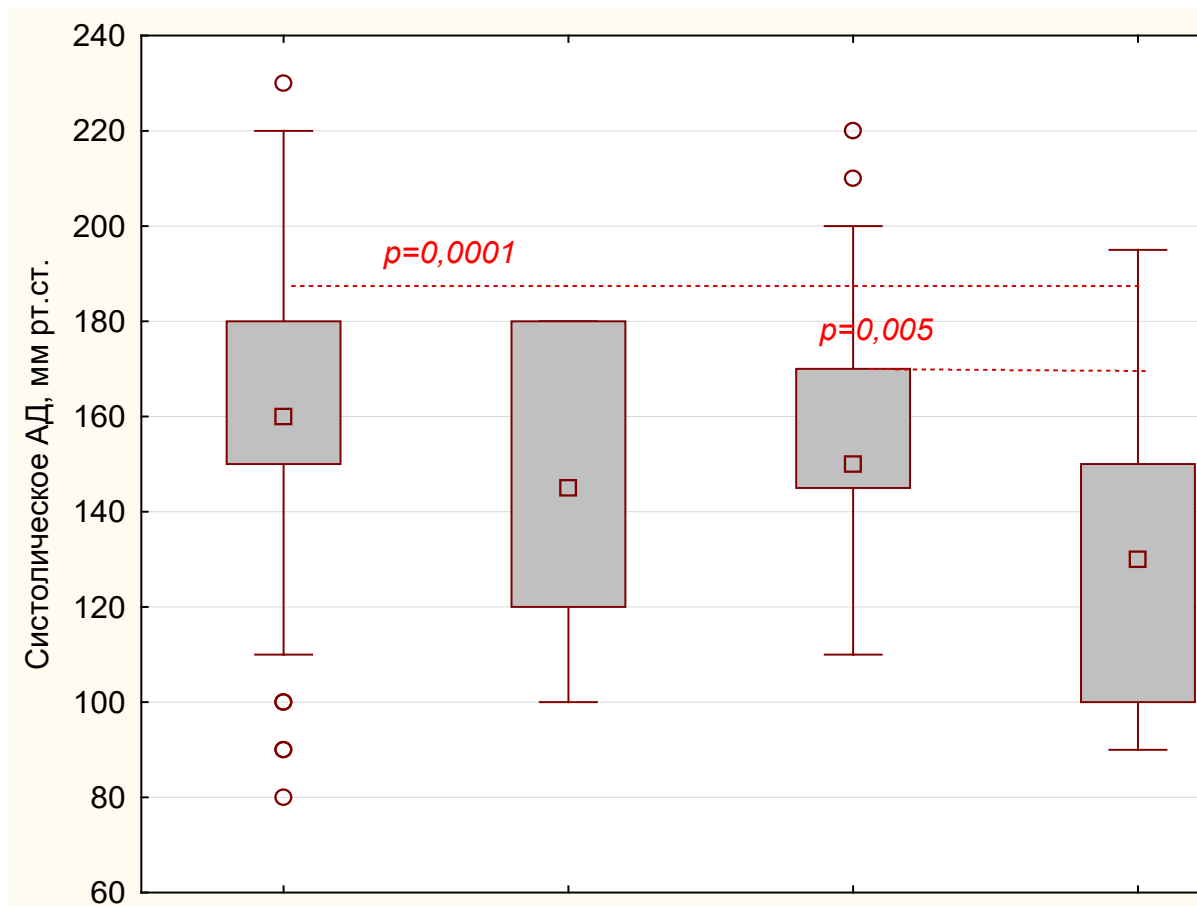


Рисунок 19 – Показатели систолического артериального давления у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

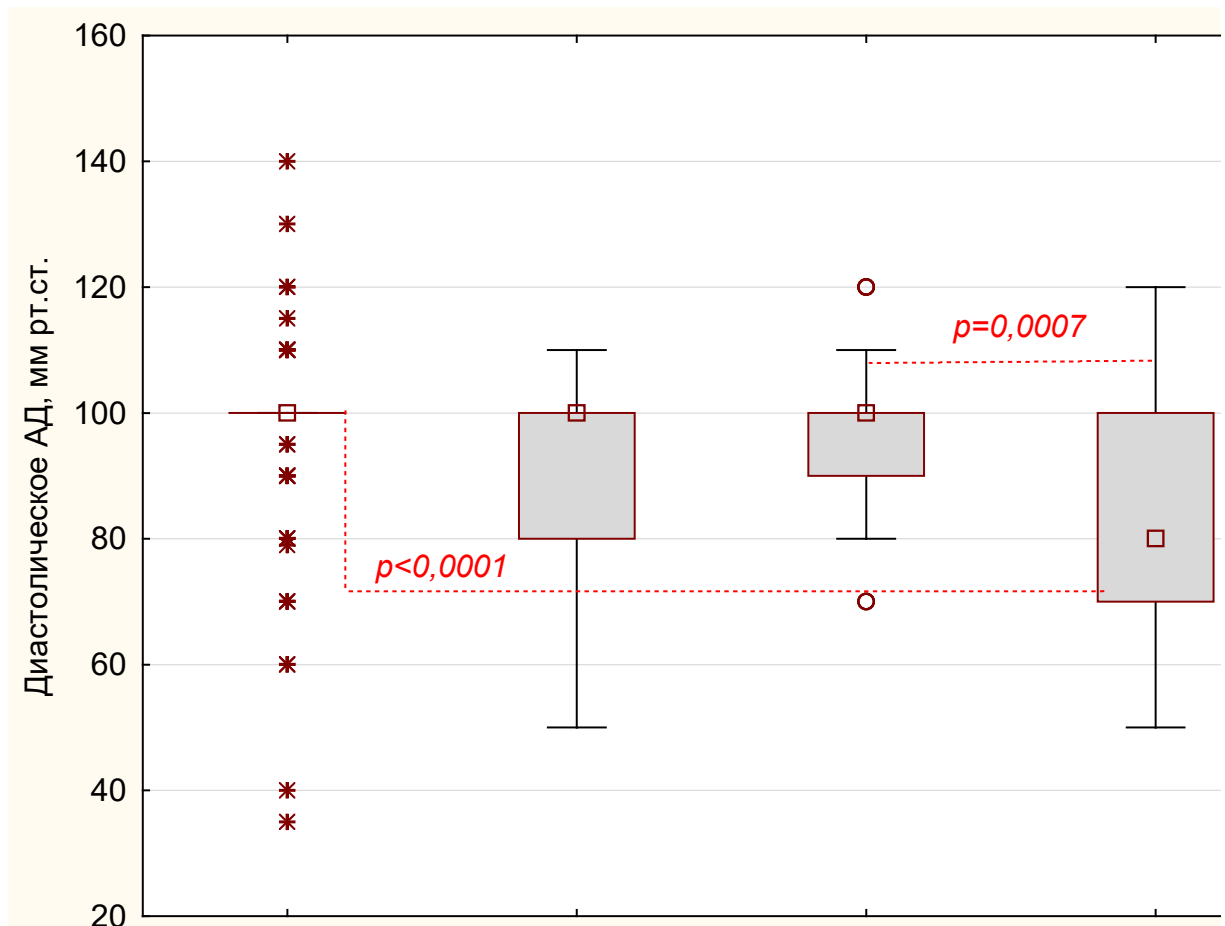


Рисунок 20 – Показатели диастолического артериального давления у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Пациентки группы «сепсис+ТМА» имели также значимо более низкие показатели уровня лейкоцитов и более высокие показатели фибриногена сыворотки по сравнению с группами «аГУС» [20], «КАФС» и «ПЭ+ТМА» (Рисунок 21, 22).

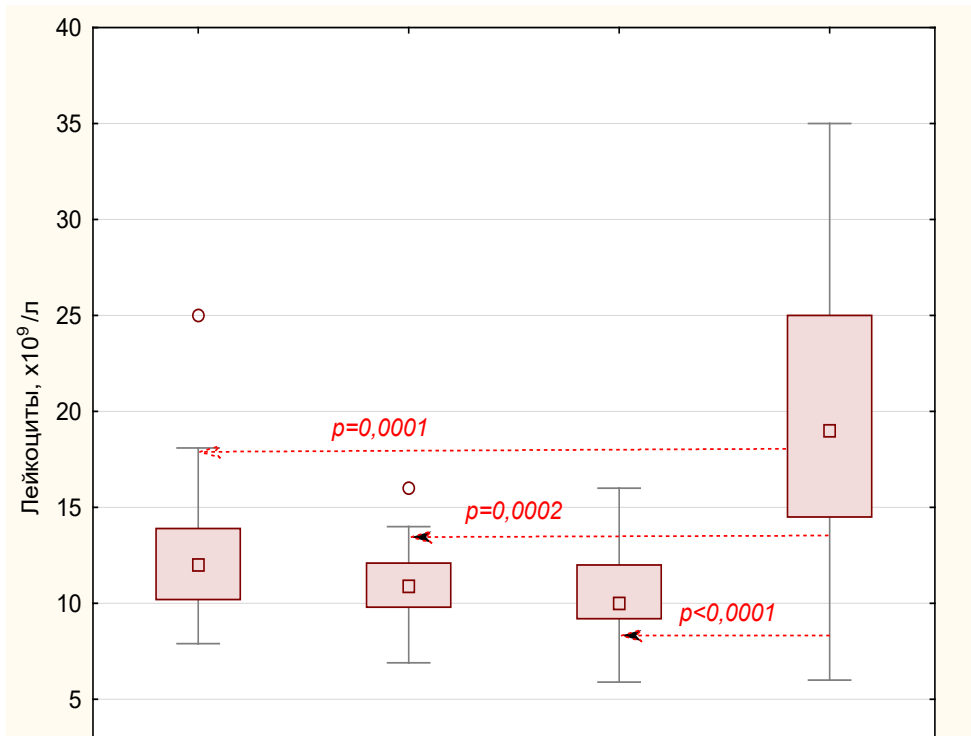


Рисунок 21 – Медиана числа лейкоцитов у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

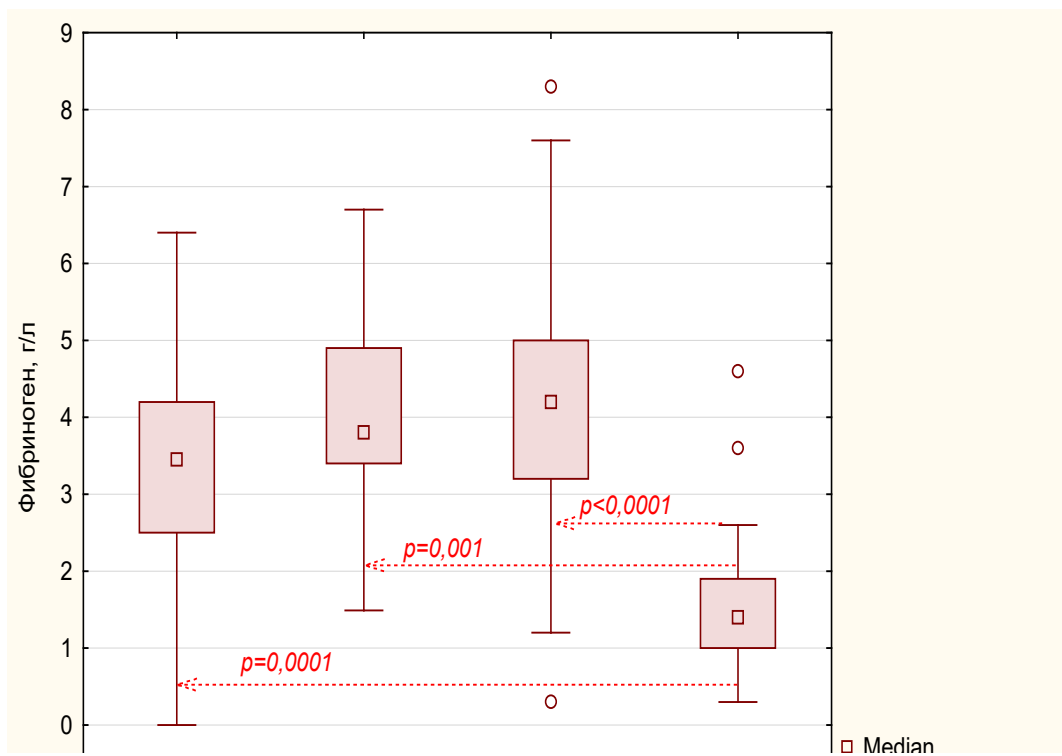


Рисунок 22 – Показатели уровня фибриногена сыворотки у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Группа «ПЭ+ТМА».

Несмотря на то, что в группе контроля «ПЭ+ТМА» у всех пациенток имелись анемия, гемолиз, тромбоцитопения и повышение креатинина сыворотки, выраженность этих нарушений была значительно меньшей, чем в группах «неакушерских» ТМА. Наиболее значимые различия лабораторных показателей были выявлены между пациентками группы «ПЭ+ТМА» и пациентками групп «аГУС» и «сепсис+ТМА»: у пациенток с сочетанием ПЭ и ТМА наблюдались значимо более высокие показатели гемоглобина ($p < 0,0001$) и тромбоцитов ($p < 0,0001$) при более низких показателях ЛДГ ($< 0,0001$), креатинина, глюкозы, Д-димера сыворотки. Кроме того, у пациенток в группе «ПЭ+ТМА» по сравнению с другими группами значимо реже наблюдалась полиорганная недостаточность со значимо меньшим числом пораженных органов [23].

3.2.3.1 Исследование активности ADAMTS 13 у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

При исследовании активности ADAMTS 13 не было получено статистически значимых различий между исследуемыми группами, однако у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА средние показатели активности ADAMTS 13 оказались наиболее низкими (Рисунок 23). Корреляция между снижением активности ADAMTS 13 и выраженностью тромбоцитопении отсутствовала ($p = 0,07$).

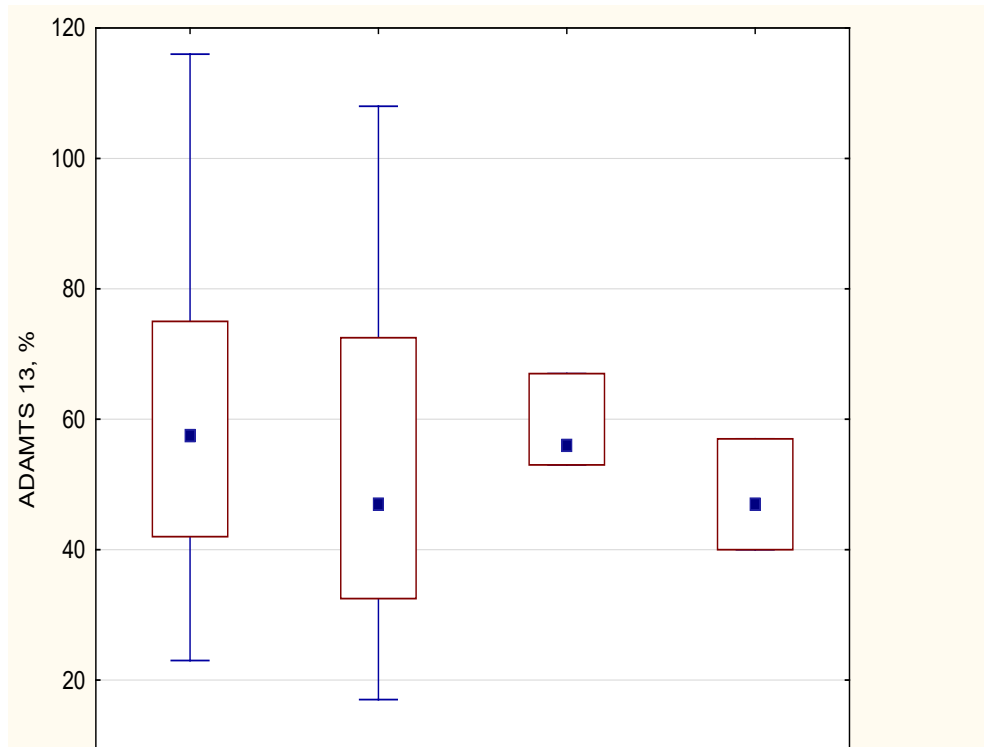


Рисунок 23 – Активность ADAMTS 13 у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

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

В группе «аГУС» были установлены корреляции между уровнем ЛДГ, билирубина, выраженностью тромбоцитопении и количеством пораженных органов (Рисунок 24), что подтверждает взаимосвязь между выраженностью генерализованного микротромбообразования с развитием тромбоцитопении потребления и ишемии с полиорганной недостаточностью.

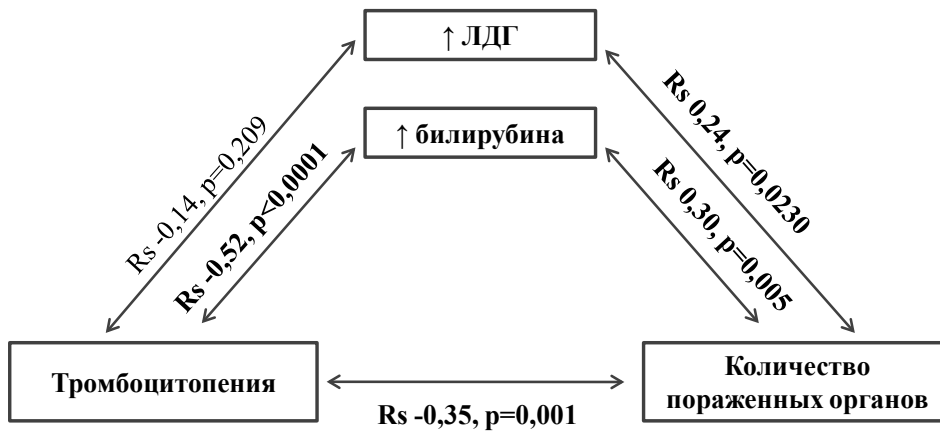


Рисунок 24 – Взаимосвязь показателей микроангиопатической гемолитической анемии (гемоглобина, ЛДГ, билирубина), тромбоцитопении и количества пораженных органов у пациенток с аГУС

Обращал на себя внимание тот факт, что, несмотря на выявленные ранее корреляции между числом КАС и выраженностью признаков ТМА по группе ТМА в целом (Рисунок 18), у пациенток с изолированным аГУС отсутствовали связи между количеством КАС и выраженностью гемолиза, количеством пораженных органов и тяжестью поражения, в том числе почек (Таблица 15, Рисунок 25,26). Можно предположить, что для развития аГУС, по-видимому, важнее не столько количество КАС, сколько сам факт их наличия [14, 24].

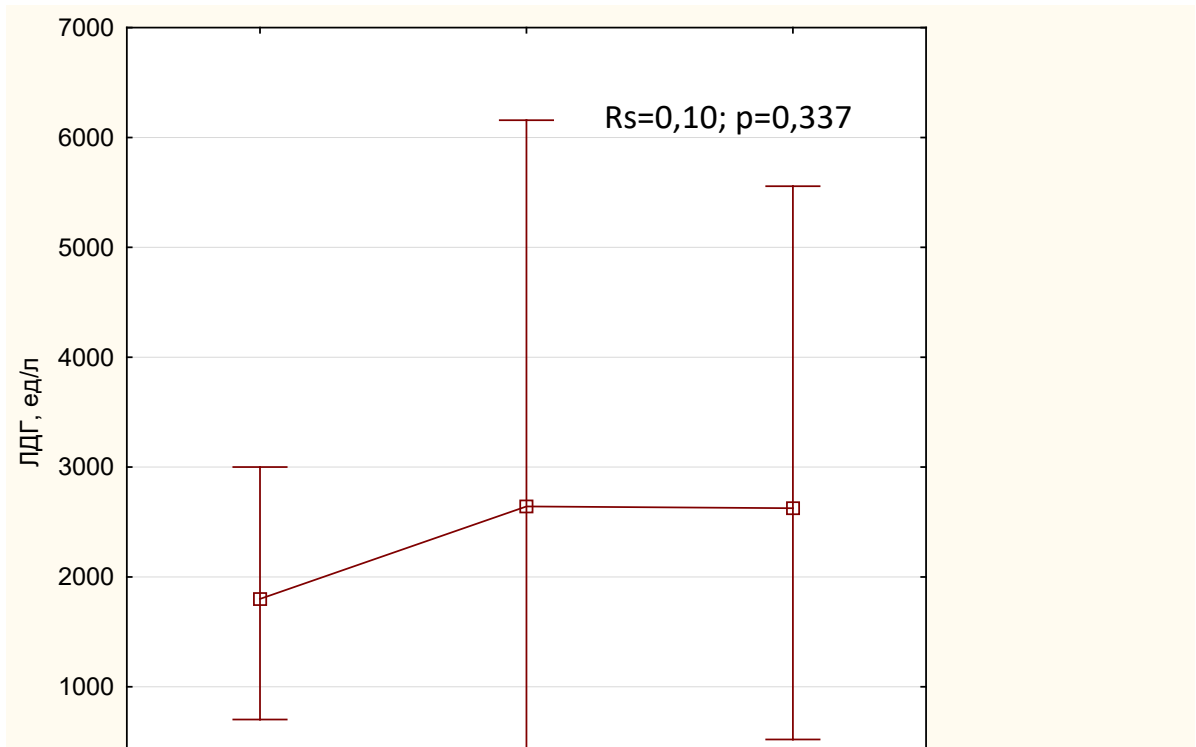


Рисунок 25 – Взаимосвязь количества КАС и выраженности гемолиза

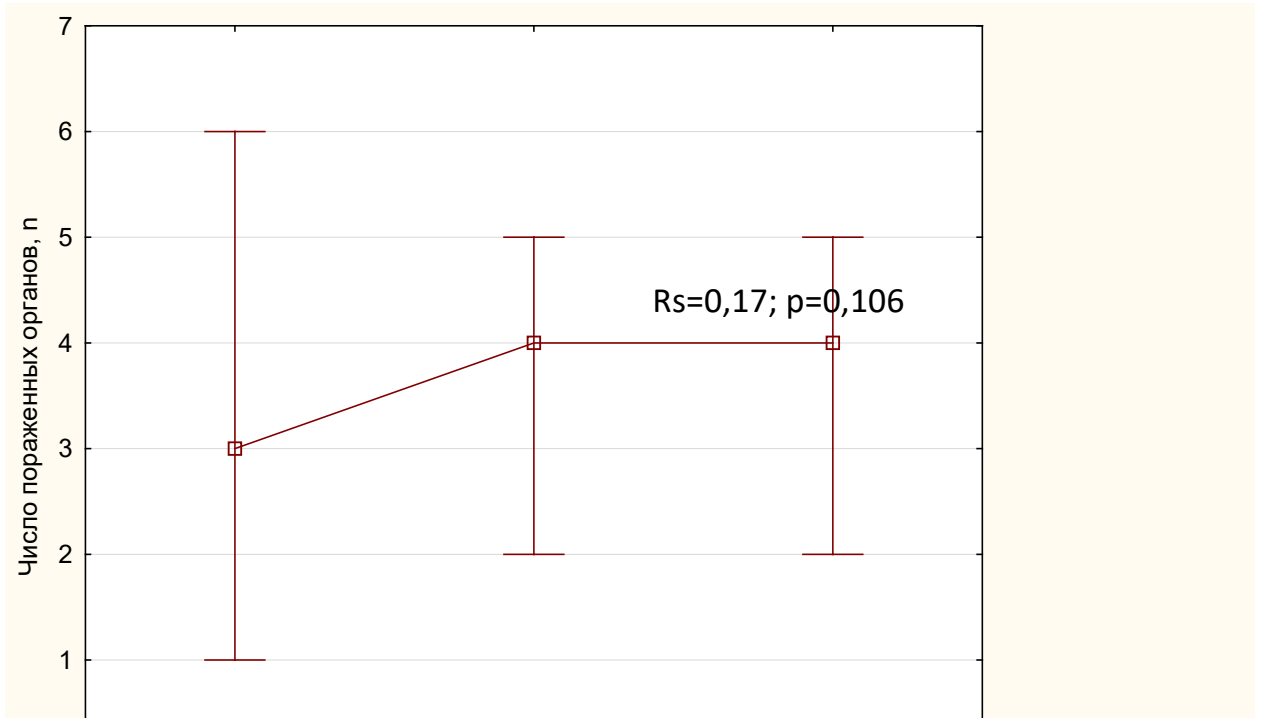


Рисунок 26 – Взаимосвязь числа КАС и количества пораженных органов у пациенток с аГУС

3.2.3.3 Взаимосвязь между количеством комплемент-активирующих состояний, лабораторными параметрами и клиническими проявлениями у пациенток с другими формами ТМА (сепсисом, КАФС, ПЭ)

В отличие от группы «аГУС», у пациенток групп «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА», была установлена корреляция между количеством КАС и выраженностью анемии, гемолиза, тромбоцитопенией, гиперкреатининемией и числом пораженных органов, что позволяет обсуждать значимость именно количества КАС в нарастании тяжести клинических проявлений тех форм ТМА, при которых активация комплемента не является ведущим патогенетическим механизмом (Таблица 15, Рисунки 27 и 28).

Таблица 15 – Связь количества комплемент-активирующих состояний и клинико-лабораторных показателей у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Показатель	Корреляция, r	
	аГУС (n=85)	Другие формы ТМА (n=119)
Анемия	$R_s=-0,31$; $p=0,004$	$R_s=-0,56$; $p<0,0001$
Тромбоцитопения	$R_s=-0,17$; $p=0,126$	$R_s=-0,30$; $p=0,0009$
↑ ЛДГ	$R_s=0,10$; $p=0,337$	$R_s=0,42$; $p<0,0001$
Гиперкреатининемия	$R_s=0,11$; $p=0,307$	$R_s=0,58$; $p<0,0001$
Количество пораженных органов	$R_s=0,17$; $p=0,106$	$R_s=0,55$; $p<0,0001$

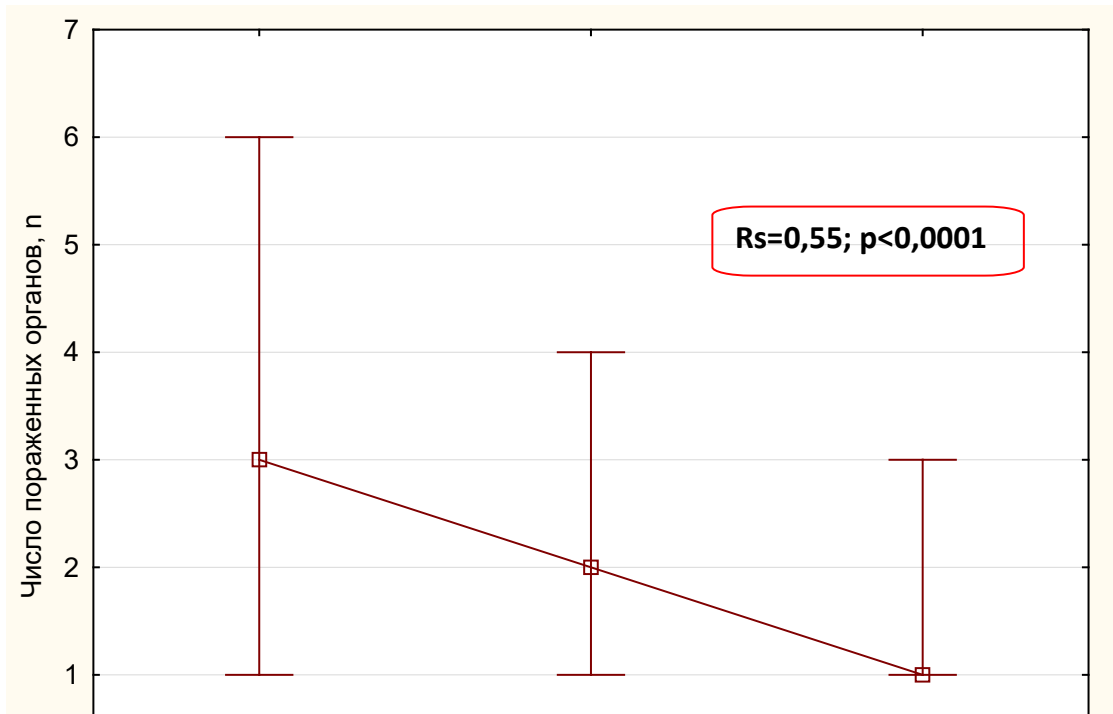


Рисунок 27 – Взаимосвязь количества КАС и количества пораженных органов у пациенток с такими формами ТМА, как сепсис, КАФС и ПЭ

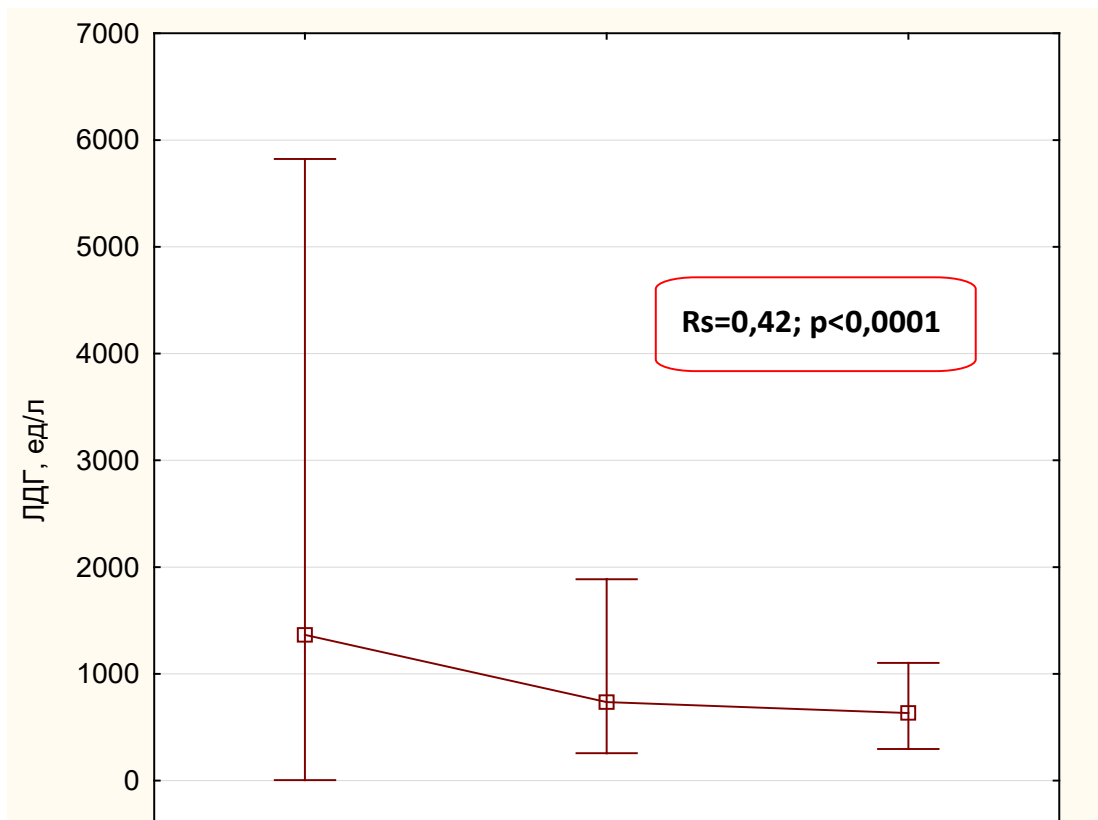


Рисунок 28 – Взаимосвязь количества КАС и выраженности гемолиза у пациенток с такими формами ТМА, как сепсис, КАФС и ПЭ

3.2.4 Поражение почек у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Поражение почек, представленное ОПП и/или протеинурией наблюдалось у всех пациенток с ТМА. Изменения мочевого осадка мы не учитывали, поскольку у большинства пациенток имелась олиго-анурия.

Поражение почек у всех пациенток из групп аГУС и «сепсис+ТМА» было представлено ОПП, причем у 74 из 85 (87%) женщин из группы «аГУС» и у 29 из 35 (82,8%) пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА отмечалось быстро нарастающее повышение уровня креатинина сыворотки (СКр), олигурия или анурия, потребовавшие начала лечения гемодиализом (ГД) в сроки от 1 до 5 суток от дебюта болезни. В группе «КАФС» ОПП развилось у 11 из 14 (78,6%) пациенток, у 6 (54,5%) из них возникла необходимость в ГД. У пациенток с сочетанием ПЭ и ТМА признаки острого повреждения почек встречались значимо реже, чем у пациенток с аГУС – у 46 из 70 (65,7%), а диализ понадобился только 16 (34,8%) из них (Таблица 16). У 2 из 48 пациенток при выраженной протеинурии СКр был в пределах гестационной нормы (до 90 мкмоль/л). Значения медианы СКр были практически одинаковы у пациенток в группах «аГУС» и «сепсис+ТМА». Тем не менее, в группах «КАФС» и «ПЭ+ТМА» показатели СКр были значимо ниже, чем у пациенток с аГУС (Таблица 16). У подавляющего большинства пациенток в группах «аГУС», «КАФС» и «ПЭ+ТМА» (89,4%, 64,3%, 92,9% соответственно) отмечена артериальная гипертензия (АГ), хотя до развития заболевания ни у кого из них не регистрировались подъемы АД, в том числе, и во время беременности. В группе «сепсис+ТМА» АГ выявлялась значимо реже, чем в группах «аГУС» и «ПЭ+ТМА».

Протеинурия свыше 0,3 г/л была выявлена у всех пациенток, при этом ее медиана была сопоставима во всех группах.

Таблица 16 – Характеристика поражения почек у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Признак	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
Поражение почек, n (%)	85 (100)	35 (100)	14 (100)	70 (100) p=0,0072
Острое повреждение почек, n (%)	85 (100)	35 (100)	11 (78,5)	46 (65,7) p=0,001 p₁=0,025
Гемодиализ, n (%)	74 (87)	29 (82,8)	6 (54,5) p=0,048	16 (34,8) p<0,0001 p₁<0,0001
Креатинин, мкМ/л	444,0 [325,0; 610,0]	367,5 [224,0; 451,0]	230,0 [105,0; 329,0] p=0,0001	100,0 [86,0; 124,0] p<0,0001 p₁<0,0001
Артериальная гипертония, n(%)	76 (89,4)	11 (31,4) p<0,0001 p₃< 0,0001	9 (64,3)	65(92,9)
Протеинурия, г/л (норма <0,3), Ме [Q1;Q3]	1.6 [1,0;3,6]	2,4 [2,1; 2,7]	3 [2,5; 6,0]	2 [1,0; 3,5]

Примечания: 1. Показаны медианы и нижний и верхний квартили; 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 «КАФС»; p₃ – по отношению к «ПЭ+ТМА»

Гистологическое исследование ткани почки выполнено в 22 случаях: у 9 пациенток с аГУС (5 случаев – нефробиопсия, в 4 – аутопсия), у 2 пациенток с КАФС (аутопсия) и 11 пациенток с сепсисом в сочетании с ТМА (2 случая нефробиопсия, 9 – аутопсия). Во всех 15 случаях посмертного исследования диагноз генерализованной ТМА был подтвержден обнаружением множественных

тромбов в мелких сосудах жизненно важных органов (почек, сердца, головного мозга, легких, печени).

Биопсия почки, выявившая морфологическую картину острой ТМА, была проведена в остром периоде заболевания только одной пациентке с аГУС. Её история болезни и результаты морфологического исследования представлены в клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 42 лет.

1-я и 2-я беременности (2008 и 2015 гг) осложнились развитием ПЭ на сроке 35 и 36 нед, в связи с чем была экстренно оперативно родоразрешена, дети здоровы. 3-я беременность (настоящая) в 2018 г. На сроке 32 нед отмечено повышение АД до 160/90 мм рт.ст, была диагностирована ПЭ, назначена антигипертензивная терапия (нифедипин, сульфат магния) с эффектом – АД стабилизировалось на уровне 130/85 мм рт.ст., но на сроке - отслойка плаценты, антенатальная гибель плода. Проведено Кесарево сечение, кровопотеря 800 мл. После родоразрешения (в течение суток) отмечено прогрессирующее ухудшение состояния в виде развития анурии с повышением креатинина (169 – 232 – 360 мкмоль/л), снижением Нв 72-49 г/л, числа тромбоцитов до $100 - 77 \times 10^9$ /л, появлением шизоцитов 4-7%. Выявлено повышение ЛДГ (881 – 3280 – 2800 ЕД/л), уровня АСТ (60 – 241 – 52 ЕД/л), АЛТ (20 – 99 – 50 ЕД/л), при этом островоспалительные показатели, уровень фибриногена были в пределах нормы. При дообследовании АФА, а/т к ДНК, АНФ отр, С4 норм., С3 снижен, активность ADAMTS 13 23%. Была начата заместительная почечная терапия, выполнено 2 плазмообмена с замещением 2 и 2,3 л, проводилась антибактериальная, симптоматическая терапия.

На 4 день после родов в связи с сохраняющейся анурией, несмотря на проводимое лечение, выполнена нефробиопсия. Около 2/3 площади коркового слоя биоптата представлены зоной кортикального некроза. В препарате 15 клубочков, один из них полностью склерозирован. В 8 клубочках из зоны кортикального некроза обнаружены тотальный некроз эндотелиальных и мезангиальных клеток

(кариолизис), сегментарный тромбоз капиллярных петель. В оставшихся клубочках, находящихся на границе с мозговым слоем, просвет капиллярных петель сужен за счет набухания эндотелиальных клеток, эритроцитарных сладжей и стазов крови. В той же зоне отмечены диффузный некроз канальцевого эпителия с явлениями кариолизиса, массивные интерстициальные геморрагии при отсутствии интерстициальной инфильтрации. Во многих канальцах тяжелое повреждение канальцевого эпителия с утратой щеточной каймы и некрозом отдельных тубулоцитов, ведущем к оголению тубулярной базальной мембраны. В других участках — отек и формирующийся склероз интерстиция с сопутствующей атрофией канальцев. Многие атрофичные канальца содержат белковые цилиндры по типу «щитовидной почки». В двух артериях среднего и малого калибра фибриноидный некроз стенок и интралюминальный тромбоз, как и в единственной приносящей артериоле. При иммунофлюоресценции отсутствует свечение всех иммунореактантов: IgG, IgA, IgM, C3, C1q, фибрин, каппа, лямбда.

Заключение: Тромботическая микроангиопатия. Кортикальный некроз (Рисунок 29).

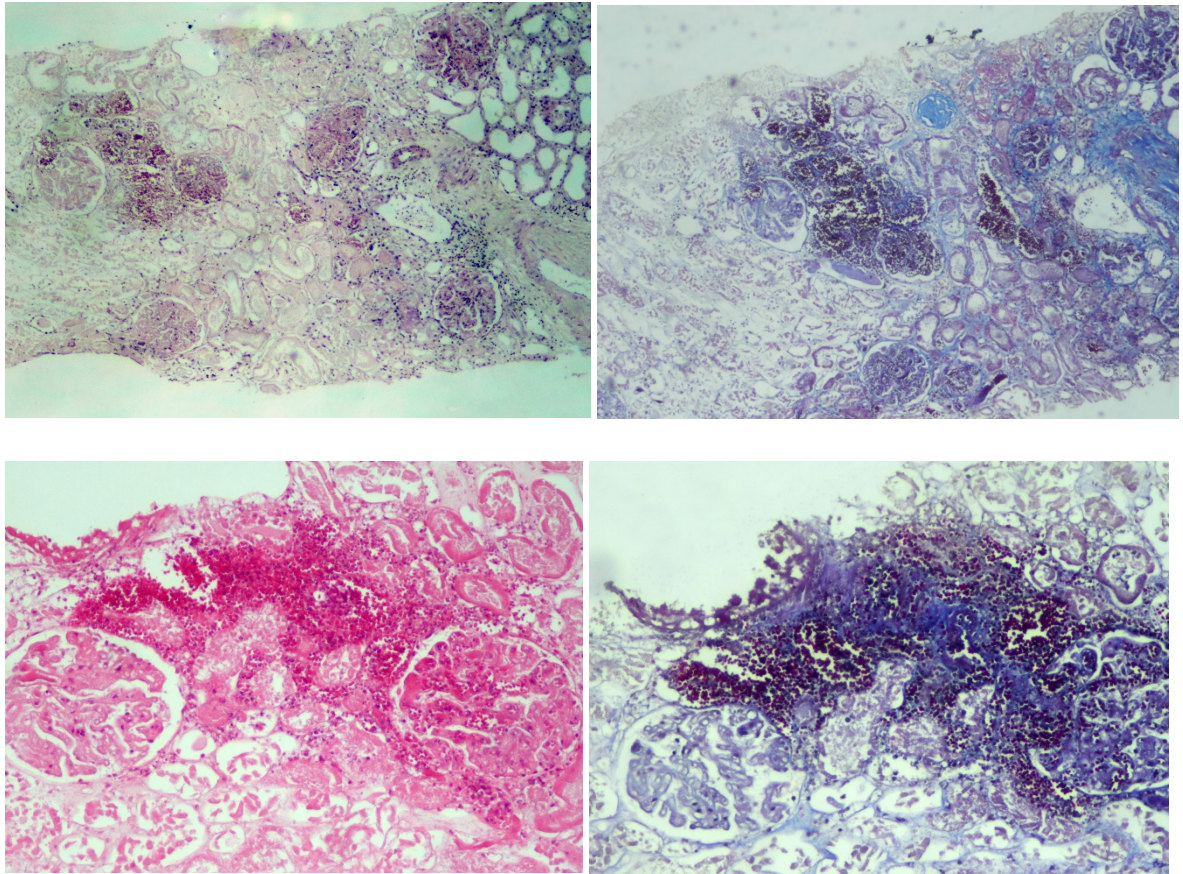


Рисунок 29 – Морфологическая картина нефробиоптата

Была продолжена проводимая терапия, в том числе плазмотерапия в режиме плазмообменов (всего выполнено 5 процедур). В динамике Нв 49 – 88 г/л, тромбоциты 77 – 141 – 127 $\times 10^9$ /л, шизоциты 7 – 0 %, печеночные трансаминазы нормализовались, через 2 недели появился диурез до 500 мл, но сохранялась гиперкреатининемия. Пациентке была продолжена ЗПТ в режиме программного гемодиализа. Через месяц диурез до 2 л/с, через 8 месяцев диализ был прекращен. Креатинин после прекращения ЗПТ оставался на уровне 150–160 мкмоль/л.

В 6 остальных случаях нефробиопсия была выполнена в сроки от 1 до 7 мес от дебюта заболевания в связи с сохраняющимися после купирования острого эпизода ТМА почечной недостаточностью, мочевым синдромом и АГ. У 3 пациенток с аГУС, которым биопсия выполнялась спустя месяц от дебюта ТМА, были обнаружены гистологические признаки как острой, так и хронической ТМА.

Представлены клинические наблюдения пациенток с аГУС, которым биопсия была выполнена через 1,5 месяца (в связи с сохраняющейся гиперкреатининемией) и через 7 месяцев от дебюта ТМА (в связи с сохраняющейся потребностью в ГД), несмотря на проводимую терапию экулизумабом.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка 34 лет.

В анамнезе 1-я беременность, протекавшая без изменений. Вторая, настоящая беременность протекала также без особенностей, однако пациентка посещала женскую консультацию не регулярно. АД не измеряла. На сроке 39 недель – самостоятельные срочные роды (ребенок 2600 гр), осложнившиеся атоническим кровотечением. Выполнено ручное обследование полости матки с последующей ампутацией её в связи с продолжающимся кровотечением. Общая кровопотеря - 5200 мл. После родов – анурия, признаки поражения ЦНС (заторможенность), легких (гидроторакс), сердца (гидроперикард). В анализах анемия (Hb 73 г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (шизоциты 4%, ЛДГ 12133 ЕД/л), тромбоцитопения (тромбоциты – 39×10^9 /л), повышение АСТ до 77,9 ЕД/л, АЛТ до 39,3 ЕД/л, креатинина до 716 мкмоль/л. Диагностирована ТМА. Исключены ТТП (ADAMTS 13 89%), катастрофический АФС (АФА отр), сепсис (островоспалительные маркеры значимо не повышались). Диагностирован аГУС. Проводилась плазмотерапия в режиме плазмообмена (суммарно №7), гемотрансфузии, антибактериальная, инфузионная терапия. В результате проводимой терапии ПОН купирована, число тромбоцитов, нормализовалось, однако сохранялись признаки гемолиза (ЛДГ 890 ЕД/л) и ОПП (анурия). На 20 день от дебюта ТМА начато лечение экулизумабом. После 1 инфузии появился диурез до 700 мл, через месяц лечения он составлял 1500 мл/с, потребность в диализе отсутствовала, однако сохранялось повышение креатинина до 570-548 мкмоль/л. Для уточнения характера поражения почек и определения прогноза спустя 1,5 мес от развития ОПП была выполнена биопсия почки. Результаты морфологического исследования: Оба фрагмента почечной ткани взяты из зоны кортикального

некроза почки в стадии организации и перифокальных участков. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 22 клубочка, большинство в зоне кортикального некроза в стадии организации, полностью склерозированы 19 (86%) из них. Оставшиеся 3 (14%) клубочка с признаками ишемизации в виде частичного коллабирования капиллярных петель; с вторичным ишемическим сегментарным гломерулосклерозом; с одноконтурной капиллярной стенкой; без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности; без формирования полулуний. ГБМ визуально не утолщена, одноконтурная; равномерно импрегнирована солями серебра. Выраженное перифокальное тубуло-интерстициальное воспаление: интерстициальная инфильтрация, представленная плазматическими клетками, лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами; выраженный тубулит; тотальный острый канальцевый некроз в виде полной утраты щеточной каймы, резкого уплощения, выраженной дегенерации и слущивания клеток. В просветах канальцев крупные эритроцитарные сладжированные цилиндры и цилиндры, представленные патологическим белком. В объеме исследованного материала выраженная атрофия канальцев в зоне организовавшегося кортикального некроза, с утолщением и сморщиванием тубулярной базальной мембраны (60-70%). Тяжелый интерстициальный фиброз (60-70%). Стенки артериол и артерий мелкого и среднего калибров резко утолщены, с тотальной обтурацией просветов за счет тяжелого обтурирующего субэндотелиального склероза и отека с фрагментированными эритроцитами в субэндотелиальном пространстве. Иммунофлюоресцентное исследование: В субэндотелиальном пространстве и просветах артериол и артерий очаговая экспрессия фибриногена 3-4+. С остальными реагентами и в других локализациях результат отрицательный. Заключение: острая и хроническая тромботическая микроангиопатия (ТМА) ткани почки (не-иммунокомплексная, не-инфекционная) с обширным кортикальным некрозом: артериоло-артериосклероз крайней степени тяжести, с тяжелым субэндотелиальным отеком и склерозом, с тотальной обтурацией просветов сосудов; выраженное перифокальное тубуло-

интерстициальное воспаление, тотальный острый канальцевый некроз; тяжелый тубуло-интерстициальный фиброз в объеме исследованного материала (60-70%); гломерулярная ишемия; полный (86%) и вторичный ишемический сегментарный (14%) гломерулосклероз.

Учитывая сохраняющиеся признаки острой ТМА, было решено продолжить терапию экулизумабом. Через год лечения гематологические показатели оставались в пределах нормы, креатинин снизился до 135 мкмоль/л.

В других нефробиоптатах (одной пациентки с аГУС и двух, перенесших сепсис с ТМА) была выявлена гистологическая картина нефросклероза со склерозированными по ишемическому типу клубочками и фиброзом интимы артерий, ведущим к значительному сужению просвета сосудов, мукоидное набухание интимы. Тромбы в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах обнаружены не были.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка 35 лет. В анамнезе данных за патологию почек, эпизоды ТМА нет. Настоящая беременность первая, протекала без изменений. Роды естественные 09.10.2021 (40 нед); ребенок весом 3090, 8/9 по шкале Апгар. В родах разрыв промежности; ушит, кровопотеря 780 мл. В первые часы после родов - кровотечение из швов, гематометра, гематома мягких тканей; кровопотеря 3199 мл; развитие анурии. В анализах – гемоглобин 56 г/л, тромбоциты 98×10^9 /л; СКр 146 мкмоль/л, ЛДГ 468 ЕД/л, АЛТ 135 ЕД/л, АСТ 116 ЕД/л, С-реактивный белок (СРБ) 25 мг/л. В динамике в течение 2 суток - лихорадка, нарастание лейкоцитоза до 22×10^9 /л, в анализах - СРБ до 143 мг/л, прокальцитонин > 10 нг/л, снижение фибриногена до 1,2 г/л. Диагностирован сепсис, ДВС-синдром. Выполнена гистерэктомия, во время которой отмечалось падение гемодинамики. После удаления матки – нормализация числа лейкоцитов, фибриногена, снижение СРБ, прокальцитонина, однако отмечено усугубление тромбоцитопении (48×10^9 /л), нарастание уровня ЛДГ (1403 ЕД/л), АЛТ (356 ЕД/л), АСТ (93 ЕД/л), развитие полиорганной недостаточности с поражением почек (ОПП, анурия), легких

(ОРДС), ЦНС (энцефалопатия, заторможенность). Проводилось лечение, включающее в себя ИВЛ, гемодиализ, трансфузии компонентов крови, антибактериальную терапию, однако сохранялись анурия, тромбоцитопения ($48 \times 10^9/\text{л}$), нарастал гемолиз (Hb 56 г/л, ЛДГ 2588 ЕД/л). Несмотря на то, что инфекция была купирована, продолжающееся прогрессирование микроангиопатического синдрома в отсутствие данных за ТТП (ADAMTS-13 60,4%) явилось основанием для постановки диагноза аГУС. На 15 день от дебюта ТМА начата терапия экулизумабом с эффектом: ПОН разрешилась, гемолиз купирован (Hb 110 г/л, ЛДГ 251 ЕД/л), число тромбоцитов нормализовалось ($298 \times 10^9/\text{л}$). Однако функция почек не восстановилась, хотя отмечался частичный почечный ответ – диурез постепенно увеличился до 600-800 мл. Пациентка была переведена на программный гемодиализ. Выполнено генетическое исследование системы комплемента - обнаружена патогенная гетерозиготная микроделеция с вовлечением генов CFHR1/CFHR3. Учитывая не разрешившееся ОПП, сохраняющуюся потребность в диализе, через 7 месяцев выполнена нефробиопсия. Из 32 клубочков биоптата, представленного корковым и мозговым слоями, полностью склерозированы 27 (84%) из них. Сохранные клубочки уменьшены в размерах за счет значительной ишемизации, с коллабированием капиллярной стенки; без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности; без формирования полулуний. ГБМ визуально не утолщена, одноконтурная. В 2 (6%) клубочках – обширный вторичный сегментарный гломерулосклероз. Незначительное тубуло-интерстициальное воспаление; острое повреждение эпителия сохраненных канальцев. В просветах канальцев единичные цилиндры. Тяжелая атрофия канальцев с утолщением и сморщиванием тубулярной базальной мембраны (>80%). Тяжелый интерстициальный фиброз (>80%). Стенки артериол и артерий мелкого калибра резко утолщены за счет массивной гипертрофии мышечного слоя и субэндотелиального склероза с тотальной обтурацией и облитерацией просветов сосудов организованными тромбами. При иммунофлюоресценции отсутствует свечение всех иммунореактантов: IgA, IgG,

IgM, C1q, C3, фибриногену, легким цепям карра и lambda. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Гистологический исход ТМА ткани почки.

Пациентке продолжена патогенетическая терапия экулизумабом с учетом планируемой трансплантации почки.

3.2.5 Экстраренальные проявления у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Экстраренальные поражения у пациенток с аГУС и другими формами ТМА представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Клиническая характеристика обследованных пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Признак	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
Экстраренальные проявления, n (%)	81 (95,3)	35 (100)	14 (100)	61 (87,1) p<0,0001 p₁<0,0001 p₂<0,0001
Печень (повышение трансаминаз), n (%)	69 (81,2)	32 (91,4)	10 (71,4)	58 (82,8)
Легкие, n (%)	62(72,9)	32 (91,4)	8 (57,1)	10 (14,3) p<0,0001 p₁<0,0001
ОРДС, n(%)	46 (74,2)	24 (75)	6 (75)	6 (60)
Гидроторакс, n(%)	15 (24,2)	8(25)	1(12,5)	4 (40)
ТЭЛА, n(%)	1 (1,6)	-	1 (12,5)	-
Искусственная вентиляция легких, n (%)	44 (51,8)	21 (60)	7 (50)	3 (4,3) p<0,0001 p₁<0,0001 p₂=0,043
Центральная нервная система, n (%)	47 (55,3)	19 (54,3)	8 (75,1)	10 (14,3) p=0,0001 p₁=0,005
Кома, n(%)	17 (36,2)	12 (63,2)	2 (25)	

Продолжение Таблицы 17

ОНМК, n(%)	5 (10,6)	1(5,3)	2 (25)	1 (10)
Заторможенность, n(%)	21 (44,7)	6 (31,6)	4 (50)	6 (60)
Судороги, n(%)	14 (29,9)	6 (31,6)	-	5 (50)
Сердце, n (%)	21 (24,7)	14 (40)	6 (42,8)	1 (1,4) p₁=0,017
ОИМ, n(%)	1 (4,8)	-	1 (16,7)	0
ОСН, n(%)	10 (47,6)	7 (50)	4 (66,8)	1 (100)
Нарушение ритма, n(%)	3 (14,3)	-	-	-
Гидроперикард, n (%)	7 (33,3)	7 (50)	1 (16,7)	-
ЖКТ	31 (36,4)	12 (34,3)	7 (50)	11 (15,7)
гипергликемия	31 (100)	12 (100)	7(100)	11(100)
Эрозии ЖКТ	15 (48,4)	1 (8,3)	3 (42,8)	-
Органы зрения, n(%)	15 (17,6)	4 (11,4)	2 (14,3)	0

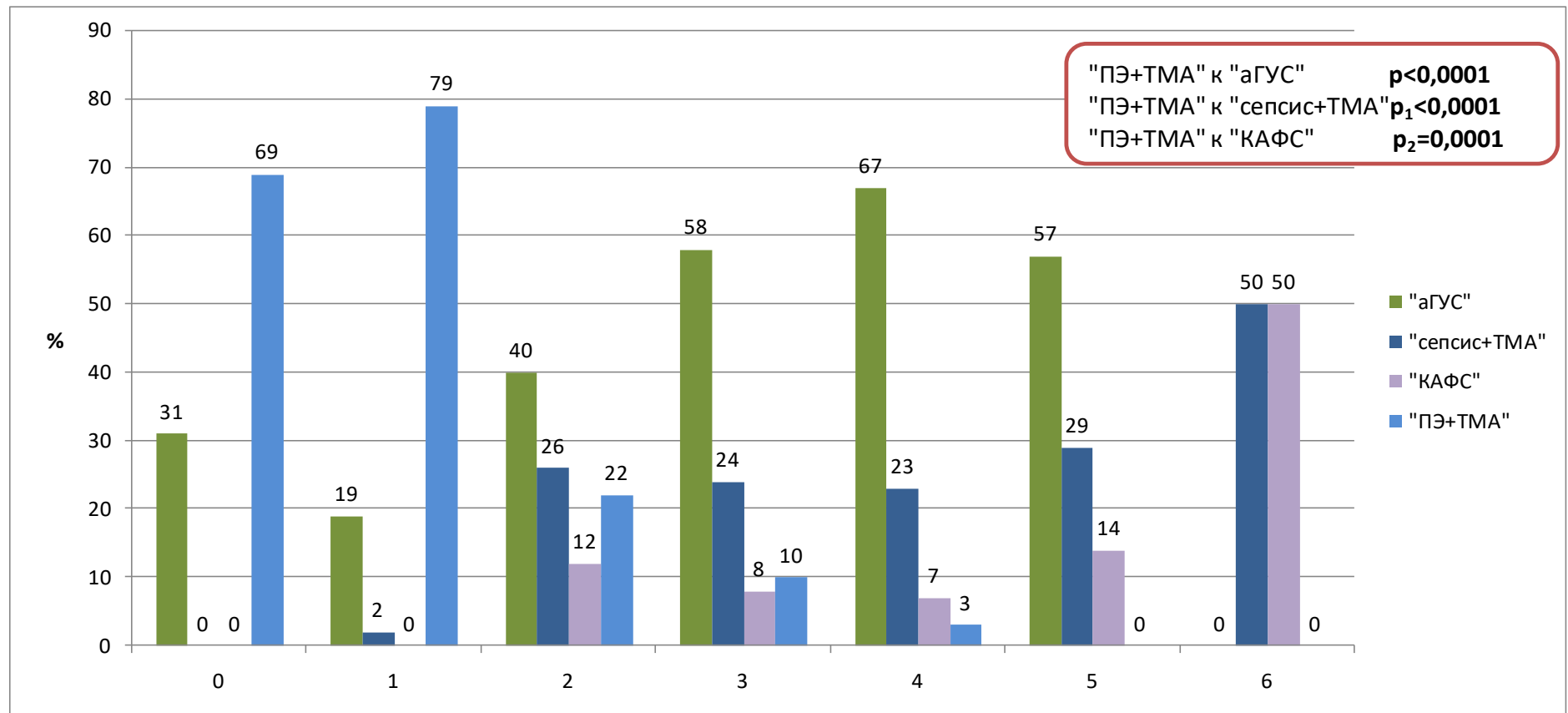
Примечания: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. 1. Показаны медианы и нижний и верхний квартили; 2. 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 «КАФС»; p₃ – по отношению к «ПЭ+ТМА»

У большинства (81 из 85, 95,3%) пациенток с аГУС и у всех – из групп «сепсис+ТМА» и «КАФС» наблюдались экстраренальные проявления: признаки поражения печени и/или ЖКТ, и/или легких, и/или ЦНС, и/или сердца, и/или органа зрения (Таблица 17, Рисунок 30) [9,10,185].

Из 134 пациенток общей когорты «неакушерских ТМА» 118 (88,0%) имели больше одного экстраrenalного повреждения, причем 79 (67%) из них – 3 и более, что, несомненно, свидетельствует в пользу наличия тяжелой полиорганной недостаточности (ПОН) как у большинства пациенток с акушерским аГУС, так и с другими формами ТМА. Напротив, в контрольной группе «ПЭ+ТМА», количество экстраrenalных поражений было значимо ниже, чем в группах «аГУС»,

«сепсис+ТМА» и «КАФС» ($p < 0,0001$) (Таблица 17, Рисунок 30). У большинства в группе «ПЭ+ТМА» экстраренальные проявления были представлены поражением одного органа, чаще всего, печени – у 45 из 70 (64,2%), реже двух и более органов – у 16 из 70 (22,8%). У 9 из 70 (12,8%) пациенток этой группы внепочечные проявления отсутствовали, значимо отличаясь от группы аГУС, где их не было лишь у 4 из 85 (4,7%) женщин ($p = 0,044$).

Поражение ЦНС было представлено тяжелой энцефалопатией, угнетением сознания вплоть до комы, развитием генерализованного судорожного синдрома. Поражение сердца в большинстве случаев проявлялось признаками острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей, снижением фракции выброса по данным ЭХОКГ (минимальное значение – 22%). У одной пациентки с аГУС и одной – с КАФС развился острый инфаркт миокарда, верифицированный данными ЭКГ и повышением уровня тропонина. Его некоронарогенная природа была подтверждена на коронарографии отсутствием патологических изменений в магистральных коронарных артериях. Поражение легких в большинстве случаев трактовалось как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Однако, наряду с признаками отека легких, прогрессирующая дыхательная недостаточность могла быть вызвана также массивной двусторонней инфильтрацией легких, которую, как правило, трактовали как пневмонию. Поражение печени было представлено повышением уровня трансаминаз и билирубина. Поражение ЖКТ было представлено, как правило, ишемическим повреждением поджелудочной железы с повышением уровня гликемии, острым развитием сахарного диабета, в двух случаях с крайне высокими показателями гликемии (17 и 14 ммоль/л), у 18 пациенток выявлено эрозивное поражение ЖКТ с развитием у 1 пациентки с аГУС и у 2 пациенток с КАФС желудочно-кишечного кровотечения (Таблица 17).



Примечание: Значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles), выделены значимые различия. p – по отношению к «аГУС»; p_1 – по отношению к «сепсис+ТМА»; p_2 – по отношению к «КАФС»; p_3 – по отношению к «ПЭ+ТМА»

Рисунок 30 – Число поражённых органов (кроме почек) у пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА»

3.3 Лечение пациенток с аГУС и другими формами ТМА

3.3.1 Общие подходы к лечению пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Основные методы лечения пациенток с аГУС и другими формами ТМА представлены в Таблице 18.

Учитывая наличие симптомокомплекса ТМА у всех пациенток, в качестве терапии первой линии применяли плазмотерапию в режимах трансфузий и/или плазмообмена. Практически все пациентки в группах «аГУС», «аГУС+сепсис» и «КАФС» получали лечение свежезамороженной плазмой (СЗП) в том или ином режиме, в то время как в группе «ПЭ+ТМА» плазмотерапия проводилась значительно реже (Таблица 18). В первую очередь, значительно более редкое назначения СЗП пациенткам с ПЭ обусловлено тем, что пациенток с ПЭ и ТМА, как правило, незамедлительно родоразрешали, после чего у большинства из них отмечалась быстрая положительная динамика даже в отсутствие специфического лечения. Однако примерно у трети пациенток этой группы в раннем послеродовом периоде (1-2 сутки) также отмечалось ухудшение, которое успешно купировалось назначением СЗП.

Помимо СЗП во всех группах проводилась симптоматическая посиндромная терапия (антигипертензивная, инфузионная, гастропротективная и др).

В группе «аГУС+сепсис» все пациентки получали комбинированную антибактериальную терапию. Она также назначалась подавляющему большинству пациенток в группах «аГУС» и «КАФС» (Таблица 18) с целью профилактики инфекционных осложнений, в том числе менингококковой инфекции при начале терапии экулизумабом. В группе «ПЭ+ТМА» антибактериальную терапию получали единичные пациентки (5 из 70, 7,1%) при наличии признаков инфекции.

Низкомолекулярные гепарины назначались в случае отсутствия выраженной тромбоцитопении уже в дебюте заболевания или после повышения числа тромбоцитов более $80 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 18 – Основные принципы лечения пациенток с аГУС и другими формами ТМА

препарат	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
Свежезамороженная плазма, n (%)	83 (97,6)	33 (94,3)	13 (92,8)	22 (31,4) p<0,0001 p ₁ <0,0001 p ₂ =0,002
Трансфузии, n (%)	34 (40,9)	10 (30,3)	8 (61,5)	16 (72,7)
Плазмообмен, n (%)	17 (20,5)	3 (9,0)	2 (15,4)	5 (22,7)
Сочетание, n (%)	32 (38,5)	20 (60,6)	3 (23,1)	1 (4,6)
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	68 (80)	27 (77,1)	10 (71,4)	70 (100)
Антибактериальная терапия, n (%)	69 (81,2)	35 (100)	13 (92,8)	5 (7,1)

Примечание: 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 «КАФС»; p₃ – по отношению к «ПЭ+ТМА»

3.3.2 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 нед, на 5-й неделе – 1200 мг 1 раз в неделю) с последующим переходом на поддерживающий режим (1200 мг каждые 2 нед) была назначена 56 из 85 (65,8%) пациенткам с аГУС (Таблица 19).

Сроки начала терапии экулизумабом и ее продолжительность значительно варьировали. В зависимости от сроков начала лечения экулизумабом все пациентки были условно разделены на 3 группы: «<1 недели» - группа, в которую вошла половина всех получавших препарат пациенток с аГУС (28 из 56, 50%) с ранним стартом терапии (в 1 случае уже в 1-й день, в двух - на второй и в двух - на 3-й день, в восьми – на 4 день; по 5 человек получили лечение на 5,6 и 7 дни от

манифестации заболевания); «2 недели» - 15 пациенток (26,8%), которым препарат был назначен в течение второй – начале третьей недели (одной на 8 день, двум – на 9-й, девяти – на 10-14 день, трем – на 16 день течения болезни) и «>3 недель» - 13 пациенток (23,2%), начавших лечение достаточно поздно, в сроки от 23 до 120 дней от дебюта аГУС (девять женщин начали лечение на 23-35 дни, одна – на 60 день, одна – на 80 день, одна на 90-й и одна на 120 день от дебюта аГУС). Из всех пациенток, леченных экулизумабом, пятеро получили только по одной инфузии препарата, 11 пациенток завершили лишь индукционный курс (4-5 инфузий). Длительное лечение (от 3 месяцев до 8 лет) со средним сроком, равным 11,5 месяца, получили или получают до настоящего времени 40 пациенток. Максимальный срок лечения экулизумабом к настоящему времени составил 8 лет.

Таблица 19 – Комплемент-блокирующая пациенток с аГУС и другими формами ТМА

препарат	аГУС n=85	сепсис+ТМА n=35	КАФС n=14	ПЭ+ТМА n=70
экулизумаб, n (%)	56 (65,8)	14 (40)	2 (14,3)	1 (1,4)
Срок начала терапии экулизумабом от дебюта заболевания				
< 1 недели	28 (50)	6(42,9)	1(50)	1 (100)
2 недели	15 (26,8)	6 (42,9)		
≥ 3 недель	13 (23,2)	2 (14,2)	1 (50)	

Комплемент-блокирующую терапию назначали и в группе «сепсис+ТМА»: 14 пациенткам из 35 (40%) в тех случаях, когда на первое место в клинической картине выходили именно признаки ТМА и обсуждалось развитие у них вторичного ГУС. Терапия экулизумабом 6 из 14 (42,9%) пациенткам назначалась уже в течение первой недели («<1 недели») от дебюта заболевания (в сроки от 1 до 7 дней) при персистировании признаков системного островоспалительного ответа. Еще 6 пациенткам препарат назначали в сроки от 8 по 16 день заболевания («2 недели»), когда проявления островоспалительного синдрома уже значительно уменьшились

(снизились показатели СРБ, прокальцитонина, пресепсина, уменьшился лейкоцитоз, вырос уровень фибриногена), но прогрессировали признаки ТМА (микроангиопатический гемолиз, тромбоцитопения, ПОН). Двум пациенткам препарат был назначен на 30 и 40 день болезни, после полного купирования инфекции, но при персистирующим течении ТМА, несмотря на ежедневные трансфузии СЗП в течение нескольких недель («>3 недель»), .

Экулизумаб также был назначен в двух случаях КАФС (2 из 14, 14,3%) и одной пациентке с ПЭ и ТМА (Таблица 19). У пациенток с КАФС причиной начала комплемент-блокирующей терапии стал исходно ошибочный диагноз аГУС, хотя следует отметить, что после начала терапии экулизумабом была отмечена положительная динамика в виде разрешения ПОН, купирования гемолиза и нормализации функции почек. Однако полученные в динамике дважды положительные АФА в сочетании с отягощенным в обоих случаях акушерским анамнезом (выкидыши) и развитием в одном случае через месяц от начала лечения венозного тромбоза и эпизода нарушения зрения, расцененного как проявление артериальных окклюзий в сосудах сетчатки, позволило пересмотреть диагноз в пользу КАФС.

Кроме того, выполненное одной из этих двух пациенток генетическое исследование системы комплемента не выявило патогенных мутаций, ассоциированных с аГУС. Её история болезни приведена в клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка 23 лет. Первая беременность в 2015 г. (21 год) протекала без изменений. Вторая беременность в 2016 г. (22 года) - выкидыш на сроке 10 недель.

Третья беременность (настоящая) в 2017 г. до 35 недель – без изменений. С 35 недели - отеки голеней, повышение АД до 140/100 мм рт.ст., госпитализирована в Перинатальный центр по месту жительства. При обследовании гемоглобин (Hb) 118 г/л, тромбоциты $263 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген 3,5г/л, креатинин сыворотки 64 мкмоль/л, впервые выявлена протеинурия 0,5 г/л. Диагностирована преэклампсия,

начата антигипертензивная терапия, в результате которой АД стабилизировалось на уровне 110/70 мм.рт.ст.

Через 4 дня, на сроке 35-36 недель - преждевременная отслойка плаценты, острый дистресс синдром плода, выполнено экстренное оперативное родоразрешение (живая девочка 2650 гр). Объем кровопотери составил 1500мл.

Через 2 часа после родов - прогрессирующее снижение Нв (109-83 г/л), числа тромбоцитов ($161-86 \times 10^9/\text{л}$), нарастание числа лейкоцитов ($12,8 - 35,6 \times 10^9/\text{л}$). Биохимические показатели крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, глюкоза) в тот момент оставались нормальными.

Состояние больной быстро ухудшалось: в течение суток отмечены снижение диуреза до 300 мг/с., повышение АД до 140/100 мм.рт.ст., нарастание креатинина сыворотки до 329 мкмоль/л, АСТ – 188 ЕД/л, непрямого билирубина – 83 мкмоль/л, ЛДГ – 2108 ед/л, снижение фибриногена до 1,6 г/л. Усугубились анемия (Нв 80-76 г/л) и тромбоцитопения ($51 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся лейкоцитоз ($34 \times 10^9/\text{л}$). Учитывая признаки инфекции (лейкоцитоз, при УЗИ – свободная жидкость в брюшной полости, гематома швов на матке), ДВС-синдрома (гипофибриногенемия), выполнена экстренная релапаротомия, экстирпация матки по жизненным показаниям. Объем кровопотери 600 мл.

После операции состояние пациентки не улучшилось, напротив, отмечалась отрицательная динамика с развитием острой дыхательной недостаточности (больная была интубирована), анурии (диурез 50 мл/сут), гипергидратации. Была начата заместительная почечная терапия. Проводилась инфузионная, антибактериальная терапия, трансфузии эритроцитарной массы, СЗП (в виде трансфузий по 500 мл/сут.), в результате которой была отмечена некоторая стабилизация гематологических показателей (Нв 76 - 83 г/л, тромбоциты $51-66 \times 10^9/\text{л}$), нормализация уровня трансаминаз (АСТ 188-39 ЕД/л), однако сохранялись гемолиз (Нв 83 г/л, ЛДГ 2108 - 3775 ЕД/л), тромбоцитопения ($51-66 \times 10^9/\text{л}$), ОПП, дыхательная недостаточность.

Была диагностирована ТМА. Результаты исследования ADAMTS 13 (42%) позволили исключить ТТП. Сепсис был исключен на основании уменьшения лейкоцитоза после удаления матки как первичного очага инфекции, отсутствия роста микрофлоры в посевах крови. При иммунологическом обследовании АНФ отр., С₃ 1,07 г/л (норма 0,83 – 1,93), однако выявлен волчаночный антикоагулянт (ВА)– 1,29 сек. (норма <1,2) и минимальное снижение С₄ 0,14 г/л (норма 0,15 – 0,57), которые не получили должной оценки. Таким образом, в результате проведенного обследования был диагностирован аГУС, что послужило основанием для назначения патогенетической терапии комбинированным препаратом экулизумаб по жизненным показаниям на 3 день от манифестации заболевания (в дозе 900 мг (3 флакона) 1 раз в неделю).

Уже первая инфузия экулизумаба привела к нормализации уровня тромбоцитов ($66 - 259 \times 10^9/\text{л}$), снижению выраженности гемолиза (Нв 83 – 98 г/л, ЛДГ 3775 – 1571 ЕД/л), исчезновению дыхательной недостаточности. К концу индукционного курса экулизумаба Нв 110 г/л, значительно снизился уровень ЛДГ (576 ЕД/л), восстановилась функция почек (креатинин 115 мкмоль/л), была прекращена ЗПТ.

Однако через месяц лечения у пациентки внезапно развился острый флеботромбоз глубоких вен правой нижней конечности, позже присоединились жалобы на нарушение зрения (выпадение полей зрения). К терапии впервые были добавлены НМГ (клексан 0,6 мг/с). Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентки была направлена в Клинику имени Е.М.Тареева. При обследовании в клинике через три месяца после родов: гемоглобин, тромбоциты, ЛДГ креатинин сыворотки – в пределах нормы, тромбозы не рецидивировали. Выявлены (повторно) положительный ВА (1,56 сек), повышение уровня антител к бета-2-гликопротеину-1 (48,53 отн.ед./мл при норме менее 20).

Принимая во внимание отягощенный акушерский анамнез (выкидыш на сроке 10 недель при второй беременности), наличие венозного тромбоза (флеботромбоз), нарушение зрения, которое мы рассматриваем как следствие артериальных

окклюзий в сосудах глазного дна, низкий уровень С4 компонента комплемента, положительный скрининг на волчаночный антикоагулянт (дважды с интервалом в 12 недель) и высокий титр антител к бета-2-гликопротеину-1, у пациентки, перенесшей преэклампсию, диагноз аГУС был пересмотрен. Диагностирован первичный АФС, в связи с чем экулизумаб был отменен. Позднее было выполнено генетическое исследование системы комплемента, не обнаружившее патогенных мутаций, ассоциированных с аГУС, однако выявившее мутации с неясным клиническим значением. В дальнейшем, в том числе спустя 1 год после отмены экулизумаба, состояние больной оставалось удовлетворительным, функция почек стабильно нормальной (креатинин 52 мкмоль/л, СКФ 129 мл/мин), гематологические показатели – так же в пределах нормы.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует успешное использование экулизумаба у пациентки с КАФС, хотя поводом для назначения комплемент-блокирующей терапии, без сомнения, спасшей жизнь пациентки, стал ошибочно установленный диагноз «атипичный ГУС».

Что касается пациентки с ПЭ и ТМА, то в данном случае препарат был необоснованно назначен уже на фоне самостоятельно положительной динамики, которая наблюдалась уже на 2-3 сутки после родов.

Сроки начала терапии экулизумабом в группе «аГУС» варьировали от 1 дня до 4 месяцев от дебюта заболевания: 43 пациенткам из 56 лечение было начато в первые 2 недели (28 – в течение первой недели манифестации болезни и 15 - в течение второй), а 13 пациенткам – в течение 3 и более недель.

В группе «аГУС+сепсис» экулизумаб назначался в сроки от 4 до 40 дней от момента манифестации ТМА. В ранние сроки (в течение первых 7 дней от дебюта ТМА) препарат был назначен 6 из 14 (42,6%) пациенткам и стольким же в интервале 1-2 недели. Двум женщинам лечение экулизумабом было начато на 30 и 40 день болезни. К этому моменту отмечалось некоторое уменьшение выраженности островоспалительных изменений в результате проводимой антибактериальной терапии, а проявления ТМА, напротив, прогрессировали.

Основанием для начала комплемент-блокирующей терапии при сочетании сепсиса и ТМА служило усугубление клинико-лабораторных признаков ТМА. Начало этой терапии практически во всех случаях, кроме одного (когда пациентка в крайне тяжелом состоянии умерла после первой инфузии препарата) сопровождалось улучшением состояния в виде уменьшения выраженности гемолиза и тромбоцитопении, восстановления сознания. Однако у 6 из 11 пациенток при продолжении комплемент-блокирующей терапии в динамике вновь наблюдалось нарастание островоспалительных показателей, развитие гнойных осложнений, в связи с чем экулизумаб был отменен. У 4 из упомянутых женщин произошла дальнейшая генерализация инфекции с прогрессированием ПОН и развитием септического шока, приведшая к их смерти. В одном случае из-за генерализации инфекции, развития эмпиемы плевры и нагноения послеоперационных рубцов терапия экулизумабом была приостановлена, однако через неделю, после купирования гнойного процесса, возобновлена.

Сложности ведения пациентки с сочетанием аГУС и сепсиса, в первую очередь, определение показаний к назначению экулизумаба и своевременного выявления возможных осложнений комплемент-блокирующей терапии представлены в клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение 5

Пациентка 23 лет.

1 беременность в 2014 г. - без особенностей. Настоящая беременность вторая, до 37 недели протекала без изменений.

На сроке 37-38 недель - острый энтероколит (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, слабость), не лечилась. Через неделю присоединилась желтуха, госпитализирована в роддом с диагнозом HELLP-синдром, где инициированы самостоятельные роды. Околоплодные воды мекониальные, но родился живой ребенок 3480 г. После родов потребовалось ручное отделение последа.

Через 2 часа после родов - атоническое кровотечение (кровопотеря 2500 мл), выполнена ампутация матки, проведены трансфузии СЗП 1430 мл, эритроцитной

массы 913мл. В динамике наблюдалось ухудшение состояния пациентки - угнетение сознания (заторможенность), снижение АД (100/60 мм рт.ст.). В анализах – прогрессирующее снижение Нв (81 - 36 г/л), числа тромбоцитов ($122-40 \times 10^9/\text{л}$), повышение числа лейкоцитов ($28-30,7 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом, нарастании печеночных трансаминаз (АСТ 256,7 ЕД/л, АЛТ 217,3 ЕД/л), билирубина (201,4 ммоль/л), ЛДГ (614 ЕД/л), выявлено повышение прокальцитонина >10 мкг/л и снижение фибриногена (0,9 г/л). Креатинин на тот момент был в пределах нормы (82 мкмоль/л). Диагностирован сепсис. Проводилась массивная антибактериальная терапия, в результате которой отмечено снижение выраженности островоспалительных показателей (лейкоциты $18 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин 2 мкг/л, фибриноген 3,0 г/л), активности печеночных трансаминаз (АСТ 54 ЕД/л, АЛТ 21,2 ЕД/л), билирубина (87,5 ммоль/л). Однако сохранялись гемолиз (ЛДГ 614-852 ЕД/л), тромбоцитопения (тромбоциты $40-84 \times 10^9/\text{л}$), отмечено развитие ОПП (олигоанурия, гипергидратация, креатинин 572 мкмоль/л), тяжелой ПОН с поражением ЦНС (кома, гемиплегия без очаговых изменений по КТ), сердца (гипергидратация, повышение тропонина 9,06 нг/мл), легких (дыхательная недостаточность), ЖКТ (эрозивный геморрагический гастрит, поверхностные язвы верхней трети желудка по данным ЭГДС). Диагностирована ТМА. Исключены ТТП (активность ADAMTS 13 23%), системная патология (маркеры АФС, СКВ, АНЦА- васкулита – отрицательны). Учитывая прогрессирование микроангиопатического синдрома при уменьшении значений островоспалительного показателей, диагностирован атипичный ГУС и на 11 день после родов начата терапия экулизумабом. После 3 инфузии препарата по 900 мг еженедельно у пациентки восстановилось сознание, разрешилось ОПП (восстановился диурез, креатинин снизился до 90 мкмоль/л), нормализовалось число тромбоцитов ($>200 \times 10^9/\text{л}$). Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения была транспортирована в клинику имени Е.М. Тареева. Однако при поступлении выявлены признаки генерализации инфекции – лихорадка до $38,6^\circ\text{C}$, гнойное отделяемое по плевральному дренажу, нагноение послеоперационного

рубца, гемоторакс, признаки поражения ЦНС: правосторонний гемипарез, однократно генерализованный судорожный припадок, по данным УЗИ подозрение на парапанкреатический абсцесс. В анализах: гемоглобин 96 г/л, тромбоциты $800 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $23 \times 10^9/\text{л}$, 70 мкмоль/л, амилаза 3 нормы, ЛДГ 902 ЕД/л, посев крови: рост м/флоры +. От проведения очередной плановой инфузии экулизумаба было решено воздержаться, пациентка была переведена в ОРИТ гнойной хирургии, где выполнена санация раневых поверхностей, коррекция антибактериальной терапии, однократно – трансфузия СЗП. После купирования инфекции отмечено улучшение состояния пациентки, регресс неврологической симптоматики, нормализация амилазы сыворотки, однако сохранялись признаки МАГА (Нв 100 г/л, ЛДГ 656 ЕД/л), в связи с чем после стойкой нормализации числа лейкоцитов, прокальцитонина и СРБ возобновлена терапия экулизумабом. Через месяц гематологические показатели полностью нормализовались, исчезли неврологические нарушения.

Через год пациентке было выполнено генетическое исследование системы комплемента, не выявившее патогенных мутаций, ассоциированных с развитием аГУС, но идентифицировавшее вероятно патогенные мутации С3 с941С>Т гет, С3 с.304С>G гет и мутацию с неясным клиническим значением CFH с.1419G>A гет. Учитывая стойкую клинико-лабораторную ремиссию аГУС, экулизумаб был отменен. В настоящее время (спустя 7 лет после отмены экулизумаба) сохраняется клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

3.4 Исход у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

3.4.1 Общий исход у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Оценка выживаемости и летальности среди пациенток с аГУС и другими формами ТМА представлена в Таблице 20.

У всех без исключения пациенток с преэклампсией (в том числе 70 женщин с сочетанием ПЭ и ТМА, 32 пациенток с тяжелой ПЭ без клинико-лабораторных признаков ТМА и 177 пациенток с умеренной ПЭ) после родоразрешения в течение максимально 72 часов отмечалась положительная динамика в виде улучшения/нормализации основных клинико-лабораторных показателей: снижения/нормализации АД, уменьшения/исчезновения протеинурии, разрешения ОПП и ПОН, повышения/нормализации уровня гемоглобина и числа тромбоцитов, купирования гемолиза.

В группе «ПЭ+ТМА», как и в общей группе преэклампсий не было случаев смерти.

В остальных группах («аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС») процент летальности варьировал от 15 до 34%.

Из 85 пациенток с аГУС умерло всего 13 (15,3%), из которых трем назначался экулизумаб (23,1%). Среди выживших 72 женщин с аГУС (84,7%) комплемент-блокирующая терапия назначалась в 53 случаях (73,6%).

В группе пациенток с КАФС летальность составила 28,6% (4 из 14 пациенток). Среди выживших 10 (71,4%) пациенток двум назначался экулизумаб с положительным эффектом в обоих случаях, независимо от срока начала терапии (на 7 и 39 день от дебюта заболевания).

Максимальный процент летальности отмечен в группе «сепсис+ТМА» - 34,3% (12 из 35 женщин). Следует отметить, что процент пациенток, получавших комплемент-блокирующую терапию, был практически одинаков как среди выживших, так и среди умерших (9 из 23; 39,1% vs 5 из 12; 41,7%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Общий исход у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

препарат	«аГУС»	«сепсис+ТМА»	«КАФС»	«ПЭ+ТМА»
	n=85	n=35	n=14	n=70
Выжили всего, n (%)	72 (84,7)	23 (65,77)	10 (71,4)	70 (100)
Получали экулизумаб, n (%)	53 (73,6)	9 (39,1)	2 (20)	1 (1,4)
Не получали экулизумаб, n (%)	19 (26,4)	14 (60,9)	8 (80)	69 (98,6)
Умерли всего, n (%)	13 (15,3)	12 (34,3)	4 (28,6)	0
Получали экулизумаб, n (%)	3 (23,1)	5 (41,7)	-	-
Не получали экулизумаб, n (%)	10 (76,9)	7 (58,3)	4 (100)	-

Расчет выживаемости в исследуемых группах методом Каплана-Мейера представлен на Рисунке 31.

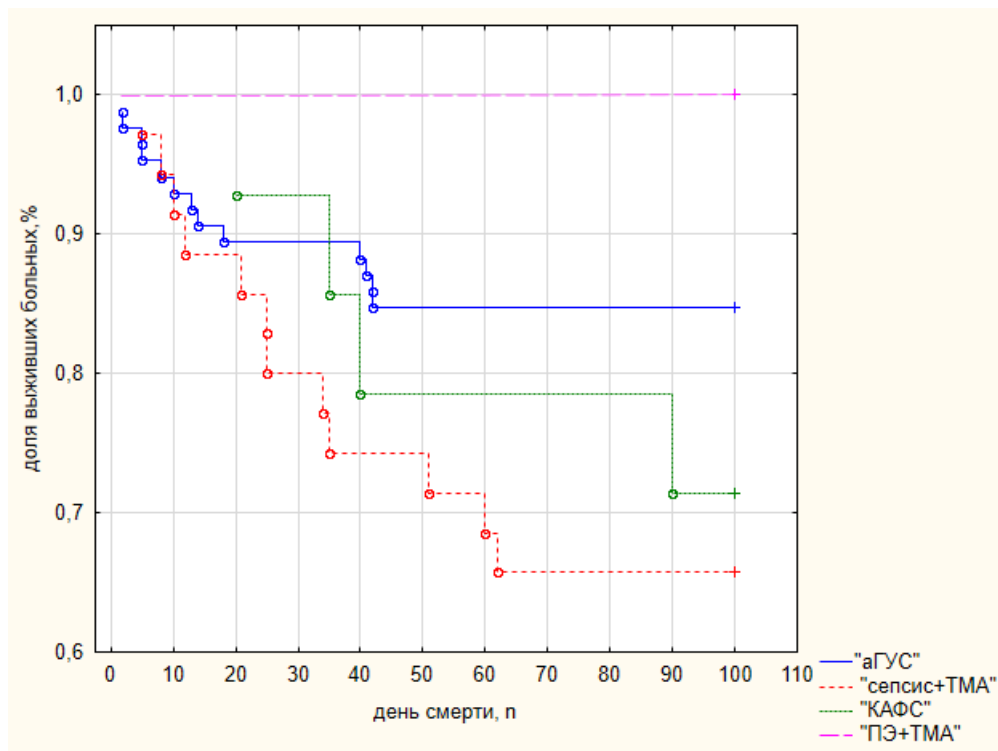


Рисунок 31 – Выживаемость пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА» (метод Kaplan-Meier)

В целом частота летальности была сопоставима во всех исследуемых группах, кроме ПЭ, где летальные исходы отсутствовали (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение частоты летальности в исследуемых группах (Post-hoc анализ)

Общий исход	аГУС	сепсис+ТМА	КАФС
аГУС		0,613738	1,000000
сепсис+ТМА	0,613738		1,000000
КАФС	1,000000	1,000000	

Примечание: p получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskel-Wolles)

3.4.2 Почечный исход среди выживших пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Почечный исход у выживших пациенток с аГУС и другими формами ТМА представлен в Таблице 22.

У всех пациенток с сочетанием ПЭ и ТМА, так же, как и у пациенток с тяжелой ПЭ, имевших повышение креатинина сыворотки (Таблица 22), после родов функция почек полностью восстановилась.

Полное восстановление функции почек наблюдалось у 48 из 72 (66,6%) выживших пациенток с аГУС. Терминальная почечная недостаточность в исходе острого эпизода ТМА, требующая продолжения диализной терапии, сформировалась у 12 из 72 (12,7%) пациенток, оставшихся живыми. У стольких же пациенток развилась ХБП 3-4 ст.

В группе «сепсис+ТМА» функция почек восстановилась в большинстве случаев – у 17 из 23 выживших женщин (78,9%), две пациентки (8,7%) остались диализзависимыми, у 4 (17,4%) в исходе ОПШ сформировалась ХБП 3-4 ст.

У всех оставшихся в живых пациенток с КАФС функция почек полностью восстановилась.

Таблица 22 – Почечный исход среди выживших пациенток с аГУС и другими формами ТМА

препарат	«аГУС» n=72	«сепсис+ТМА» n=23	«КАФС» n=10	«ПЭ+ТМА» n=70
Функция почек нормализовалась, n	48 (66,6)	17 (73,9)	10 (100)	70 (100)
Получали экулизумаб, n	38 (79,2)	6 (35,3)	2 (20)	1 (1,4)
Не получали экулизумаб	10 (20,8)	11 (64,7)	8 (80)	79 (98,6)
Функция почек полностью не восстановилась (ХБП 3-4 ст), n(%)	12 (16,7)	4 (17,4)	0	0
Получали экулизумаб, n	7 (58,3)	1 (25)		
Не получали экулизумаб, n	5 (41,7)	3 (75)	-	-
ГД, n(%)	12 (16,7)	2 (8,7)	0	0
Получали экулизумаб, n	8 (66,7)	2 (100)		
Не получали экулизумаб, n	4 (33,3)	-	-	-

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ГД – гемодиализ

3.4.3 Влияние комплемент-блокирующей терапии экулизумабом на общий и почечный исходы у пациенток с аГУС

Общий и почечный исходы у пациенток, получавших (в разные сроки от дебюта заболевания) и не получавших экулизумаб, представлены в Таблице 23.

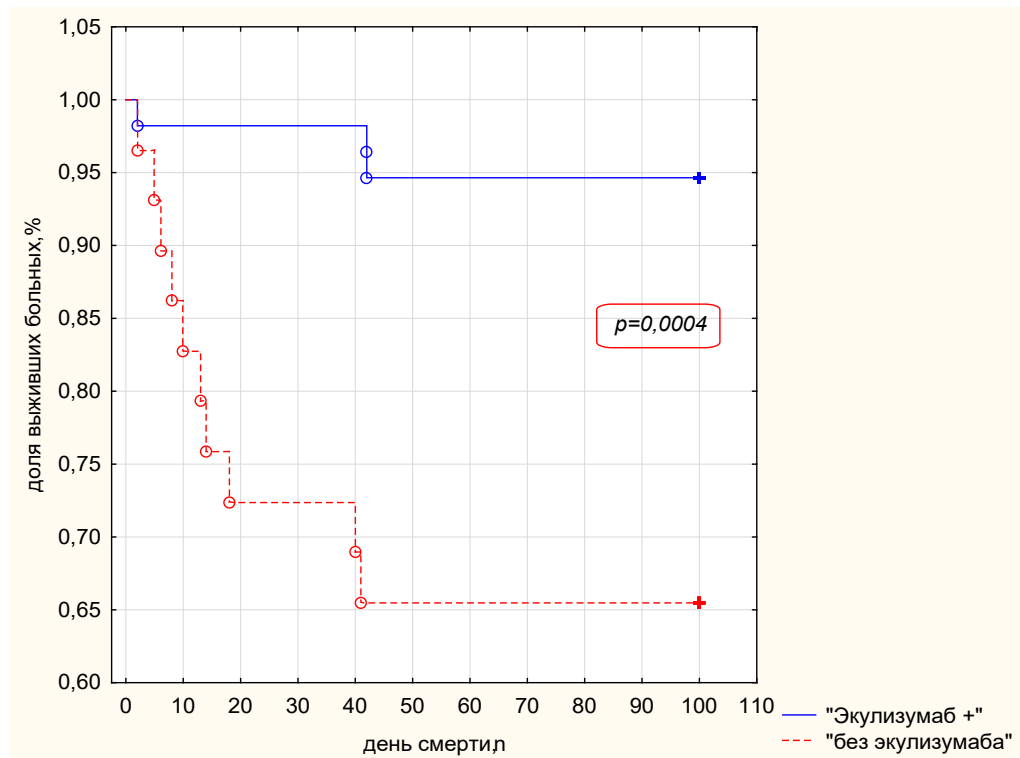
Таблица 23 – Общий и почечный исходы у пациенток с аГУС, получавших и не получавших лечение экулизумабом (n=85)

	экулизумаб «+» (n=56)			экулизумаб «-» (n=29)
	«<1 неделя» (n=28)	«2 недели» (n=15)	«>3 недель» (n=13)	
Выжили всего, n	53 (94,6), p=0,0008			19 (65,5)
	28 из 28	14 из 15	11 из 13	p=0,0008 p₁=0,0005 p₂=0,043 p₃=0,186
Функция почек нормализовалась или улучшилась, n	45 (80,3), p=0,392			15 (51,7)
	28 из 28	11 из 14 p₁=0,032	6 из 11 p₁=0,0008	p=0,392 p₁=0,022 p ₂ =0,652 p ₃ =0,199
Остались диализзависимыми, n	8 (14,3)			4 (13,8)
	0 из 28	3 из 14	5 из 11	
Умерли всего, n	3 (5,4)			10 (34,5)
	0	1 (33,3)	2 (66,7)	

Примечание: разница между группами получавших экулизумаб на сроках «<1 неделя», «2 недели» и «>3 недель» от дебюта аГУС и группой не получавших экулизумаб рассчитывалась с помощью критерия точной вероятности Фишера; p- значимость различий между получавшими и не получавшими препарат в целом; p₁ – по отношению к группе «<1 недели»; p₂ – по отношению к группе «2 недели»; p₃ – по отношению к группе «> 3 недель», p₄ – по отношению к пациенткам, не получавшим экулизумаб

Среди пациенток с аГУС, получавших терапию экулизумабом, процент выживших был значимо выше, чем среди не получавших комPLEMENT-блокирующую терапию (94,6% vs 65,5%, p=0,0008) [9,12,13,22].

Расчет выживаемости в группе пациентов с «аГУС», получавших и не получавших экулизумаб, методом Каплана-Мейера представлен на Рисунке 32.

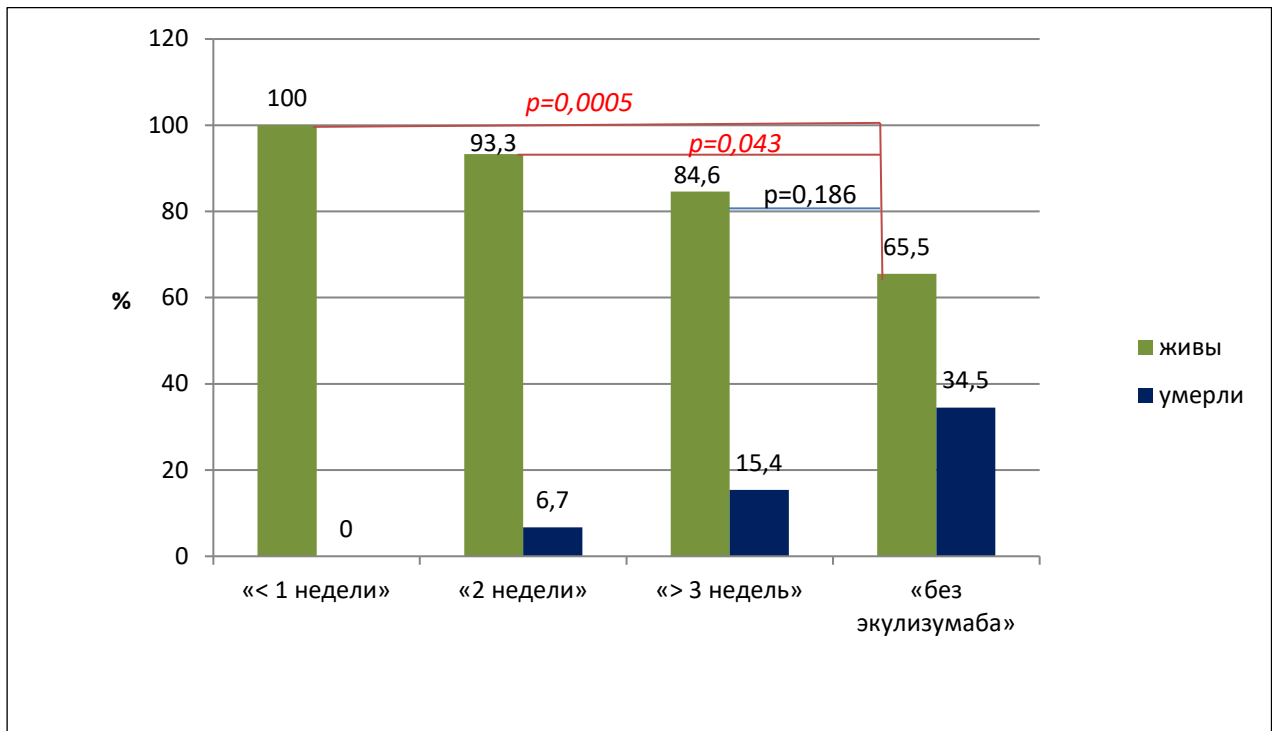


Примечание: «экулизумаб+» - пациентки, получавшие лечение экулизумабом; «без экулизумаба» - не получавшие экулизумаб

Рисунок 32 – Выживаемость пациенток в группе «аГУС», получавших и не получавших экулизумаб (метод Kaplan-Meier)

Анализ исходов аГУС у пациенток, получавших комPLEMENT-блокирующую терапию, выявил взаимосвязь между сроками начала лечения экулизумабом, общим и почечным исходами болезни.

Так, в группе с максимально ранним стартом терапии («<1 недели») выжили все женщины, в группе «2 недели» - 14 из 15 пациенток (93,3%), что значительно отличалось от выживаемости в группе, не получавшей экулизумаб ($p=0,0005$ и $p=0,043$). При позднем начале лечения экулизумабом («>3 недель») процент выживших также оказался выше, чем среди не леченных (84,6% vs 65,5%), но без статистической значимости ($p=0,186$) (Таблица 23, Рисунок 33) [13].

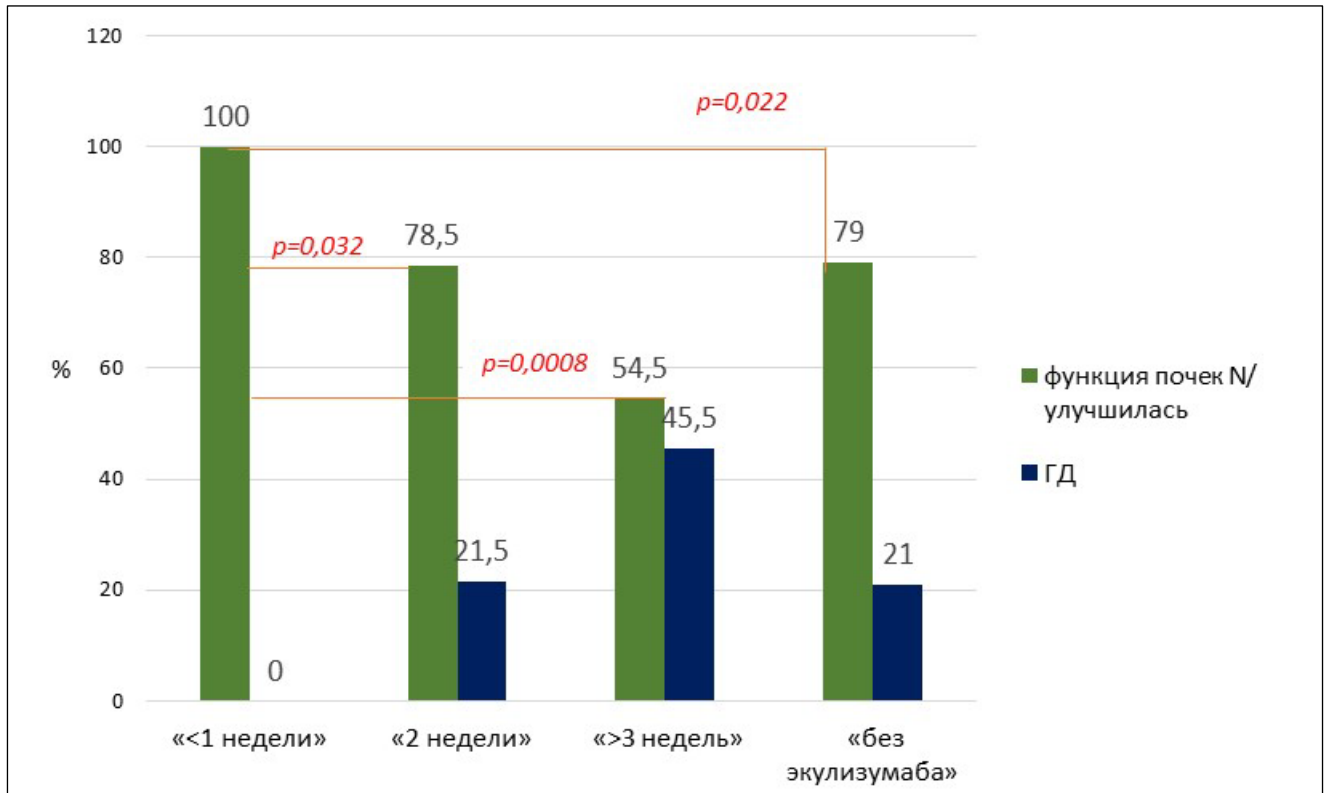


Примечание: ГД- гемодиализ

Рисунок 33 – Общий исход у пациенток, получавших (в разные сроки от дебюта заболевания) (n=56) и не получавших (n=29) экулизумаб

Сроки начала комплемент-блокирующей терапии значимо влияли и на почечный исход [13]. Для его оценки все случаи восстановления функции почек или улучшения, но в отсутствие потребности в гемодиализе мы рассматривали как благоприятный почечный исход, случаи же развития терминальной почечной недостаточности с продолжением заместительной почечной терапии – как неблагоприятный почечный исход.

Оказалось, что в группе с ранним стартом комплемент-блокирующей терапии («< 1 недели») во всех случаях почечный исход был благоприятным и значимо лучшим не только в сравнении с группами «без экулизумаба» ($p=0,022$) и с поздним началом терапии («>3 недель», $p=0,0008$), но даже с группой «2 недели» ($p=0,032$) (Таблица 23, Рисунок 34).



Примечание: ГД- гемодиализ

Рисунок 34 – Почечный исход у выживших пациенток, получавших (в разные сроки от дебюта заболевания) (n=53) и не получавших (n=19) экулизумаб [13]

Расчет отношений шансов продемонстрировал, что назначение комплемент-блокирующей терапии в 9 раз ($p=0,0017$) увеличивает шанс на выживаемость при акушерском аГУС. При этом раннее, не позднее 2-х недель, начало терапии экулизумабом, увеличивает шанс благоприятного исхода для матери в 7,64 раза ($p=0,109$), а шанс восстановить функцию почек в 10,83 раза ($p=0,005$) (Таблицы 24, 25) [13,17].

Таблица 24 – Почечный и общий исходы пациенток с аГУС, получавших и не получавших экулизумаб

Фактор риска	Почечный исход у выживших (n=72)		ОШ [95%ДИ] p = 0,55	Общий исход (n=85)		ОШ [95%ДИ] p = 0,0017
	Благоприятный	Неблагоприятный		Жива	Умерла	
экулизумаб «+»	45	8	1,500 [0,394; 5,699] p = 0,55	53	3	9,298 [2,309; 37,429] p = 0,0017
Без экулизумаба	15	4		19	10	

Таблица 25 – Исход пациенток с аГУС, получавших комплемент-блокирующую терапию в разные сроки от дебюта заболевания (n=56)

Начало терапии экулизумабом	Почечный исход		ОШ	Материнский исход		ОШ
	Благоприятный	Неблагоприятный		Жива	Умерла	
≤2 недели	39	3	10,83 (2,040; 57,527) p = 0,005	42	1	7,64 (0,63; 92,16) p = 0,109
> 3 недель	6	5		11	2	

3.4.4 Влияние комплемент-блокирующей терапии экулизумабом на общий и почечный исход при сочетании сепсиса и ТМА

Общий и почечный исход у пациенток с сепсисом и ТМА, получавших (в разные сроки от дебюта заболевания) и не получавших экулизумаб, представлен в Таблице 26.

В группе «аГУС+сепсис» наблюдалась одинаково высокая смертность среди пациенток как не получавших терапию экулизумабом (7 из 21, 33,3%), так и получавших ее (5 из 14, 35,7%). Причиной смерти во всех случаях была прогрессирующая ПОН. У большинства среди выживших пациенток (21 из 23, 91,3%) независимо от статуса терапии экулизумабом функция почек полностью восстановилась [20].

Не было выявлено статистически значимой разницы в общем и почечном исходах как среди пациенток, получавших и не получавших комплемент-блокирующую терапию, так и среди пациенток, получивших экулизумаб в разные сроки от дебюта заболевания (Таблица 26).

Таблица 26 – Общий и почечный исход у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА, получавших и не получавших лечение экулизумабом (n=35)

	экулизумаб «+», n=14			экулизумаб «-», n=21
	«<1 неделя» (n=6)	«2 недели» (n=6)	«>3 недель» (n=2)	
Выжили всего, n (%)	9 (64,3)			14 (66,7)
	2 из 6	6 из 6	1 из 2	p=0,583 p ₁ =0,160 p ₂ =0,131 p ₃ =0,585
Функция почек нормализовалась, n (%)	7 (50)			14 (66,7)
	2 из 2	4 из 6	1 из 1	p=0,528 p ₂ =0,079
Остались диализзависимыми, n (%)	-	2 из 6		
Умерли всего, n (%)	5 (35,7)			7 (33,3)
	4 из 6	-	1 из 2	

Примечание: разница между группами по сроку начала терапии экулизумабом и не получавшими терапию рассчитывалась с помощью критерия точной вероятности Фишера; р-значимость различий между получавшими и не получавшими экулизумаб в целом; p₁ – по отношению к группе «<1 недели»; p₂ – по отношению к группе «2 недели»; p₃ – по отношению к группе «> 3 недель», p₄ – по отношению к пациенткам, не получавшим экулизумаб

Расчет отношений шансов также не выявил преимущества назначения комплемент-блокирующей терапии у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА над другими методами лечения (включая трансфузии СЗП) (Таблица 27).

Таблица 27 – Общий исход пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА, получавших и не получавших экулизумаб (n=35)

Фактор риска	Материнский исход		ОШ [95%ДИ] p = 0,884
	Умерла	Жива	
Экулизумаб «+»	5	9	1,11 [0,268; 4,600] p = 0,884
Без экулизумаба	7	14	

Следует отметить, что среди получавших экулизумаб максимальный процент летальности наблюдался именно в группе с ранним («<1 недели») стартом комплемент-блокирующей терапии (4 из 6, 66,7%). В группе же с поздним началом («>3 недель») из 2 пациенток умерла одна. В то же время в группе «2 недели», когда экулизумаб назначался после уменьшения/исчезновения признаков системного воспалительного ответа, все пациентки выжили (Таблица 26, Рисунок 35).

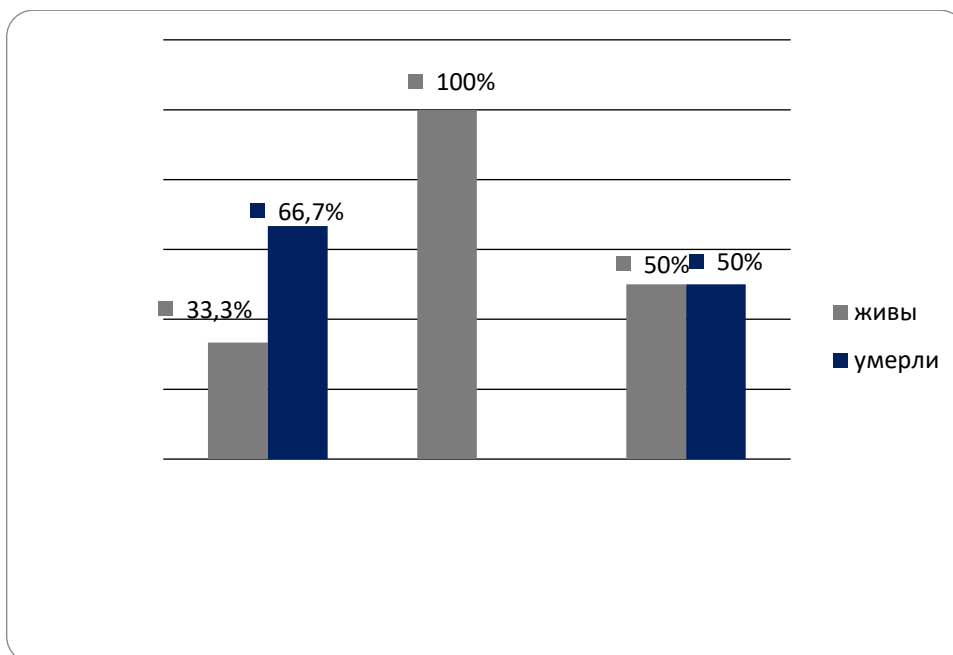


Рисунок 35 – Исход пациенток с сепсисом с ТМА в зависимости от срока начала терапии экулизумабом

Расчет отношений шансов продемонстрировал, что раннее (в течение первой недели от дебюта заболевания, при сохраняющейся активности инфекционного процесса) и позднее (свыше 3 недель от начала болезни, уже после купирования инфекции, но при длительном персистировании ТМА и ПОН) начало лечения экулизумабом повышает риск смерти либо от инфекционных осложнений, либо от прогрессирования ТМА и ПОН в 20 раз. Наиболее благоприятным сроком начала терапии экулизумабом у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА в нашем исследовании оказался срок 2 недели (примерно на 10-15 день от начала заболевания) (Таблица 28).

Таблица 28 – Расчет отношений шансов общего исхода среди пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА, получавших комплемент-блокирующую терапию в разные сроки от дебюта заболевания (n=14)

Начало терапии экулизумабом	Материнский исход		ОШ [95%ДИ]
	Умерла	Жива	
<1 и >3 недель	5	3	20,43 (0,855; 487,995) p = 0,062
2 недели	0	6	

3.5 Факторы общего и почечного прогноза у пациенток с аГУС

Для оценки факторов прогноза как общего, так и почечного (умерли/остались на ГД) при акушерском аГУС был выполнен кластерный анализ к-средних, в который были включены 53 пациентки с аГУС, получавшие антикомплементарную терапию и 24 - не леченных экулизумабом. Прогностически значимыми факторами для почечного и общего прогноза были АГ, длительность анурии и сроки начала

патогенетической терапии (Рисунок 36, Таблица 29). В анализ не пациентки с нормальным АД.

В целом среди пациенток с аГУС, получавших патогенетическую терапию, основными факторами неблагоприятного почечного прогноза были тяжелая АГ (2-3 ст), анурия, сохраняющаяся более 7 дней и поздний старт терапии экулизумабом.

Таблица 29 – Кластерный анализ. Распределение по стадиям АГ, длительности анурии и срокам начала терапии экулизумабом у пациенток с акушерским аГУС (n=52)

Показатель	Кластер		p
	1 (n=29)	2 (n=23)	
Стадии АГ			
-1 стадия	19 (65,5)	0	<0,0001
-2 стадия	11 (37,9)	5 (8,7)	0,121
- 3 стадия	0	18 (78,3)	<0,0001
Длительность анурии			
-<7 дней	27 (93,1)	11 (47,9)	0,0004
-> 7 дней	2 (6,9)	9 (39,1)	0,0001
- анурия отсутствовала		3 (13,0)	0,080
Сроки начала терапии экулизумабом			
-< 1 недели	15 (51,7)	10 (43,5)	0,588
- 1-2 недели	11 (37,9)	3 (13,0)	0,062
-> 3 недель	3 (10,4)	10 (43,5)	0,009
Почечный ответ			
- функция почек нормализовалась	25 (86,2)	11 (47,8)	0,006
- ХБП 3-4 ст	2 (6,9)	4 (17,4)	0,387
- ГД	2 (6,9)	6 (26,1)	0,118
Умерли	0	2 (8,7)	0,191
Умерли/остались на ГД	2 из 29 (6,9)	8 из 23 (34,8)	0,015

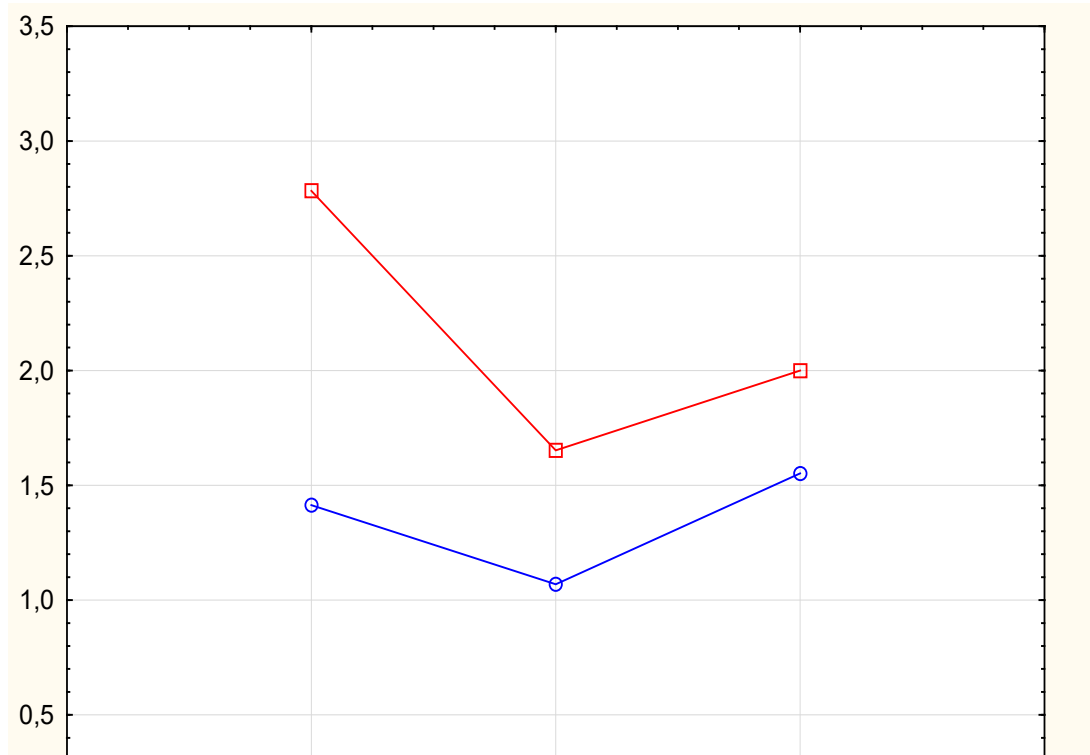


Рисунок 36 – Кластерный анализ. Распределение по стадиям АГ, длительности анурии и срокам начала терапии экулизумабом у пациенток с акушерским аГУС (n=52)

Для выявления факторов прогноза при аГУС мы также выполнили кластерный анализ к-средних на группе не получавших комбинированную терапию пациенток с аГУС – всего 29 человек.

Среди пациенток с аГУС, не получавших патогенетическую терапию, к неблагоприятным факторам почечного прогноза относились тяжелая АГ (2-3 ст) и анурия, сохраняющаяся более 7 дней (Таблица 30, Рисунок 37).

Таблица 30 – Кластерный анализ. Распределение по стадиям АГ и длительности анурии у пациенток с акушерским аГУС, не получавшим патогенетическую терапию (n=24)

Показатель	Кластер		p
	1 (n=8)	2 (n=16)	
Стадии АГ			
-1 стадия	6 (75)	2 (12,5)	0,005
-2 стадия	2 (25)	9 (56,3)	0,211
- 3 стадия	0	5 (31,2)	0,130
Длительность анурии			
-<7 дней	7 (87,5)	3 (18,75)	0,002
-> 7 дней	1 (12,5)	9 (56,25)	0,074
- анурия отсутствовала		4 (25)	0,262
Почечный ответ			
- функция почек нормализовалась	4 (50)	4 (25)	0,362
- ХБП 3-4 ст	3 (37,5)	2 (12,5)	0,288
- ГД	0	4 (25)	0,262
умерли	1 (12,5)	6 (37,5)	0,352
Умерли/остались на ГД	1 из 8 (12,5)	10 из 16 (62,5)	0,034

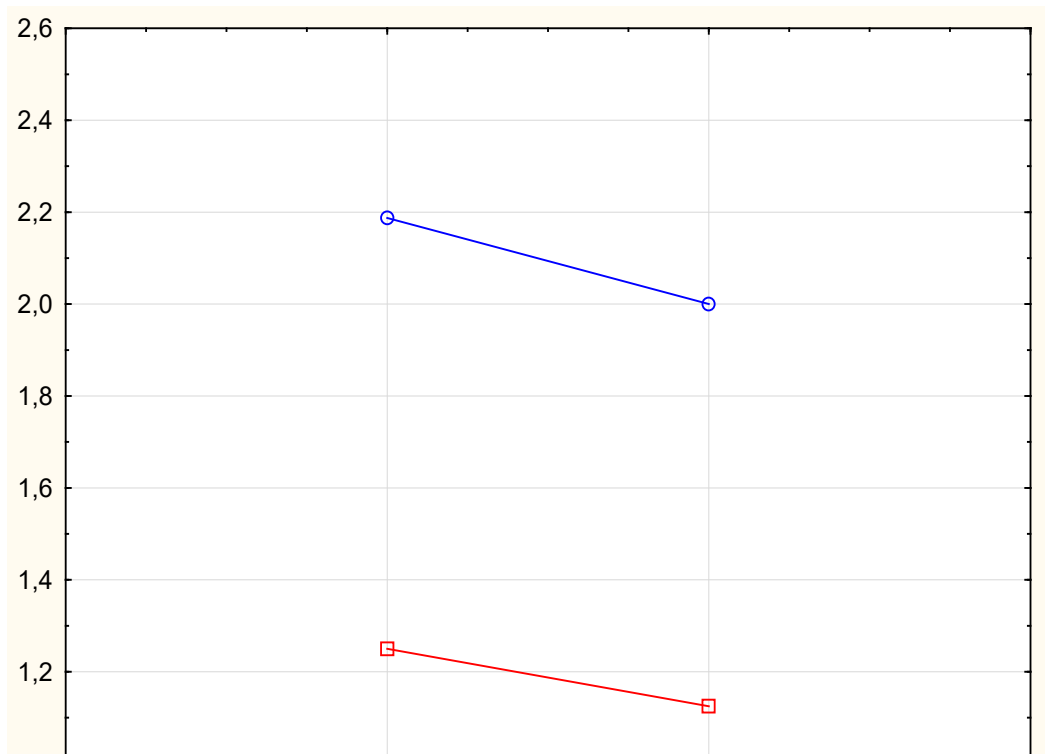


Рисунок 37 – Кластерный анализ. Распределение по стадиям АГ и длительности анурии у пациенток с акушерским аГУС, не получавшим патогенетическую терапию (n=24)

Для оценки общего прогноза проведен кластерный анализ с распределением по уровню ЛДГ, числу тромбоцитов и количеству пораженных органов. Было выделено 3 кластера (4, 12 и 13 пациенток). В первом кластере с максимальными показателями уровня ЛДГ, числа пораженных органов и наиболее низким числом тромбоцитов оказались только умершие пациентки. Во втором, со «средними» показателями ЛДГ, числа тромбоцитов и пораженных органов, количество умерших и выживших пациенток было сопоставимо (5 и 7 из 12 (41,7% и 58,3%). В третьем же кластере из 13 распределенных в него пациенток была только одна умершая, причем по распределению в этом кластере она находилась на наибольшем расстоянии (Евклидово расстояние 499,8). Значимость различий между кластерами рассчитывалась с использованием критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) с дальнейшей обработкой по методу множественных сравнений и критерия точной вероятности Фишера.

Максимальным прогностическим показателем оказался уровень ЛДГ.

Были выявлены значимые различия по уровню ЛДГ между 3-м и 2-м ($p=0,0007$) и 3-м и 1-м ($p=0,0001$) кластерами, а также по числу умерших между 3-м и 1-м кластерами ($p=0,002$). Таким образом, наименьшая летальность наблюдалась в кластере со средним показателем (медианой) ЛДГ менее 1000 ЕД/л (820,0), причем в нем же наблюдалось и наименьшее (хотя и не значимое) среднее число пораженных органов (Таблица 31, Рисунок 38).

Таблица 31 – Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ, тромбоцитов и числу пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток с аГУС (n=29)

Показатель \ Кластер	1 (n=4)	2 (n=12)	3 (n=13)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}^*$	50,0[41,5; 60,5]	67,0[11,0; 90,0]	56,0 [45,0; 96,0]
ЛДГ, ЕД/л*	6778,0[5553,0; 8232,0]	2751,0[2320,0; 3171,0]	820,0[670,0; 1000,0] $p_1=0,0001$ $p_2=0,0007$
Число пораженных органов, n*	4,5[4,0; 5,0]	4,0[2,0; 4,5]	3,0 [2,0; 4,0]
Количество умерших, n (%)	4 из 4 (100)	5 из 12	1 из 13 $p_1=0,002$

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p_1 – по отношению к 1 кластеру; p_2 – по отношению к 2 кластеру; p_3 – по отношению к 3 кластеру

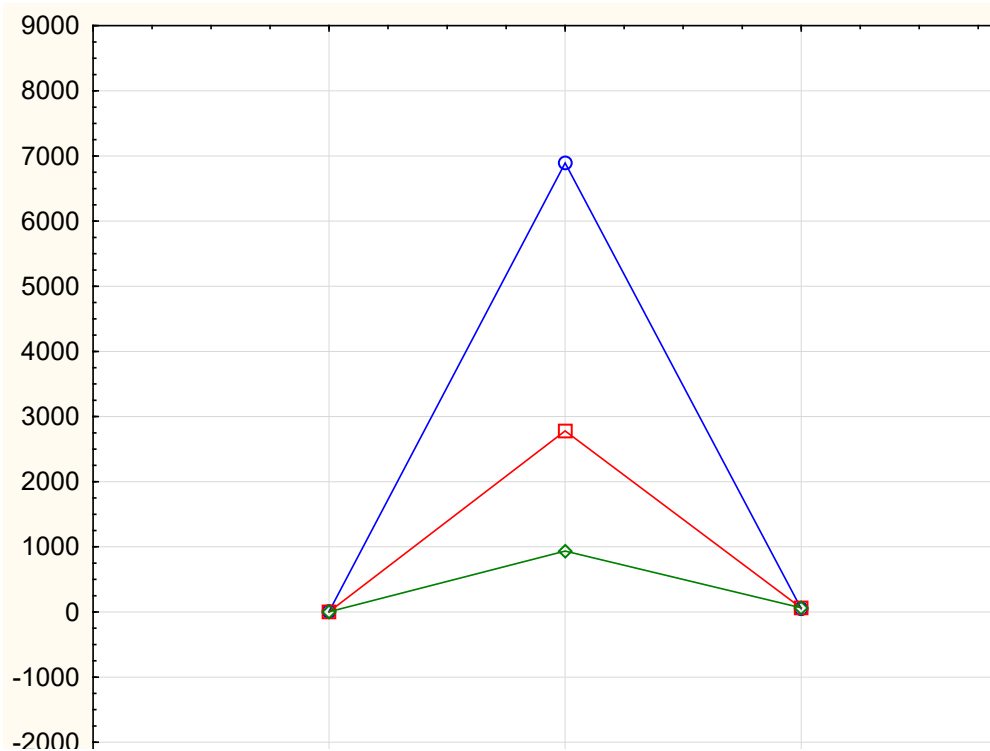


Рисунок 38 - Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ, тромбоцитов и числу пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток с аГУС (n=29)

Отдельно выполненный кластерный анализ с распределением по уровню ЛДГ (также на 3 кластера), по результатам полностью совпал с предыдущим кластерным анализом (Таблица 32).

Таблица 32 – Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ у не леченных экулизумабом пациенток с аГУС (n=29)

Показатель \ Кластер	1 (n=4)	2 (n=12)	3 (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

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p₁ – по отношению к 1 кластеру; p₂ – по отношению к 2 кластеру; p₃ – по отношению к 3 кластеру

Выполнен кластерный анализ с распределением по числу тромбоцитов (на 2 кластера): в первом кластере число умерших пациенток было минимальным (2 из 13, 15,3%), при этом число тромбоцитов в этом кластере было значимо выше, чем во втором (96,0[80,0; 100,0] vs 37,5[13,0; 52,0] $\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$) (Таблица 33).

Таблица 33 – Кластерный анализ. Распределение по уровню тромбоцитов у не леченных экулизумабом пациенток с аГУС (n=29)

Показатель \ Кластер	1 (n=13)	2 (n=16)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ *	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)

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

При кластерном анализе с распределением по среднему числу пораженных органов (2 кластера) в первом кластере, куда вошли все умершие, число пораженных органов было значимо выше (4,0[4,0; 5,0] vs 2,0[2,0; 3,0], $p < 0,0001$) (Таблица 34).

Таблица 34 – Кластерный анализ. Распределение по числу пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток с аГУС (n=29)

Показатель \ Кластер	1 (n=18)	2 (n=11)	p
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

Таким образом, основными прогностически неблагоприятными факторами по результатам кластерного анализа у пациенток с аГУС были высокие показатели уровня ЛДГ (более 2000 ЕД/л), тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и поражение 3х и более жизненно-важных органов и систем.

Кроме того, расчет выживаемости пациенток группы «аГУС» по сравнению с группой «сепсис+ТМА» продемонстрировал, что по сравнению с группой «аГУС» выживаемость в группе «сепсис+ТМА» была почти в 2 раза (55,0% vs. 84,7%) ниже (Рисунок 39).

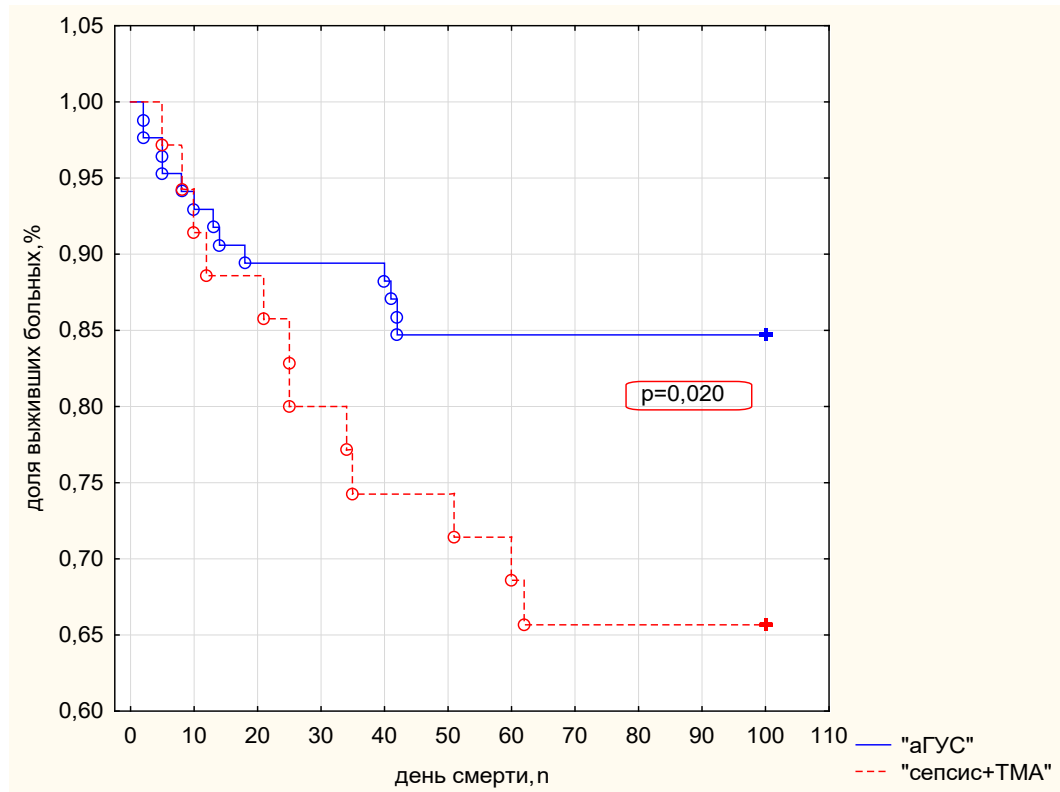


Рисунок 39 – Выживаемость пациенток в группах «аГУС» и «сепсис+ТМА» (метод Kaplan-Meier)

3.5.1 Факторы прогноза у пациенток с различными формами ТМА

Для выявления факторов прогноза при акушерской ТМА мы выполнили кластерный анализ к-средних для оценки факторов прогноза в целом. Были отобраны пациентки из групп «аГУС», «сепсис+ТМА» и «КАФС», НЕ получавшие экулизумаб, всего 62 женщины (29 пациенток с аГУС, 21 – с сочетанием сепсиса и ТМА, и 12 – с КАФС). Пациентки, получавшие экулизумаб, были исключены, поскольку при аГУС он является средством патогенетической терапией и значимо влияет на исход. В патогенезе КАФС также обсуждается ведущая роль активации комплемента, и в двух случаях в нашем исследовании назначение экулизумаба при КАФС привело к быстрой положительной динамике. При сочетании сепсиса и ТМА, напротив, результаты лечения экулизумабом неоднозначны, несмотря на патогенетическую роль комплемента. Пациентки с ПЭ не включались в кластерный

анализ, поскольку единственным радикальным лечением ПЭ до сих пор является родоразрешение.

Кластерный анализ проведен с распределением по уровню ЛДГ, числу тромбоцитов, количеству пораженных органов, а также КАС.

Выделено 3 кластера, в которые были распределены, независимо от диагноза, 8, 21 и 33 пациентки соответственно. В первом кластере из 8 женщин была только одна выжившая (12,5%), в этом же кластере отмечены самые высокие показатели уровня ЛДГ, наибольшее число пораженных органов и минимальное число тромбоцитов. Во втором кластере, с промежуточными показателями ЛДГ, числа тромбоцитов и пораженных органов, количество умерших и выживших пациенток было сопоставимо (42,9 и 57,1% соответственно). В третьем же кластере доля умерших составила только 15%, здесь же были минимальные показатели ЛДГ (значимо ниже, чем в первом и втором кластере), наименьшее число пораженных органов (значимо ниже, чем в кластере 1) и наибольшие показатели числа тромбоцитов. Процент не выживших в третьем кластере был значимо ниже по сравнению с первым и вторым. В данных кластерах не было выявлено значимых различий по числу тромбоцитов, хотя в первом кластере медиана числа тромбоцитов была все-таки самая низкая, а в третьем – самая высокая (Таблица 35).

Что касается оценки КАС, то при значимых различиях в крайних кластерах по уровню ЛДГ и числу пораженных органов, не было выявлено значимых различий по числу КАС (Таблица 35). Это может свидетельствовать об отсутствии влияния количества предшествующих заболеванию КАС на выраженность микроангиопатического синдрома.

Таблица 35 – Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ, тромбоцитов и числу пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС» (n=62)

Показатель \ Кластер	1 (n=8)	2 (n=21)	3 (n=33)
ЛДГ, ЕД/л*	6588,5[5500,5; 8232,0]	2549,0[2038,0; 3191,0]	815,0[621,0; 1067,0] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}^*$	41,5[31,0; 50,0]	57,0[16,0; 80,0]	60,0 [44,0; 96,0]
Число пораженных органов, n*	4,5[4,0; 5,0] $p_3 = 0,045$	4,0[3,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]
Количество КАС	3,0 [2,0;4,0]	4,0 [2,0;4,0]	3,0 [2,0;3,0]
Количество умерших, n (%)	7 из 8 (87,5)	9 из 21 (42,9) $p_1 = 0,037$	5 из 33 (15,1) $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,026$

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p_1 – по отношению к 1 кластеру; p_2 – по отношению к 2 кластеру; p_3 – по отношению к 3 кластеру

Кластерный анализ с распределением по уровню ЛДГ с делением на 3 кластера продемонстрировал, что в 1 кластере с максимальными значениями уровня ЛДГ большинство пациенток (7 из 8, 87,5%) не выжили. В 3 кластере со значимо более низкими по сравнению со 2 и 1 кластерами значениями ЛДГ был значимо более низкий процент не выживших пациенток (Таблица 36).

Таблица 36 – Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ у нелеченных экулизумабом пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС» (n=62)

Показатель \ Кластер	1 (n=8)	2 (n=21)	3 (n=33)
ЛДГ, ЕД/л*	6588,5[5500,5; 8232,0]	2549,0[2038,0; 3191,0]	815,0[621,0; 1067,0] p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0001
Количество умерших, n (%)	7 из 8 (87,5)	9 из 21 (42,9) p ₁ =0,037	5 из 33 (15,1) p=0,0002 p ₂ =0,026

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p₁ – по отношению к 1 кластеру; p₂ – по отношению к 2 кластеру; p₃ – по отношению к 3 кластеру

В кластерном анализе с распределением по числу тромбоцитов (с делением на 3 кластера) в первом кластере были практически нормальные показатели медианы числа тромбоцитов. В этом же кластере оказались только выжившие пациентки. Во втором кластере с уже выраженной тромбоцитопенией (медиана 78,0 [61,0; 96,0] x10⁹/л, процент не выживших составил 20% (5 из 25 пациенток). В третьем кластере было значимо наименьшее число тромбоцитов и здесь же был значимо наибольший процент не выживших по сравнению с первым и вторым кластерами (Таблица 37).

Таблица 37 – Кластерный анализ. Распределение по числу тромбоцитов у не леченных экулизумабом пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС» (n=62)

Показатель \ Кластер	1 (n=7)	2 (n=25)	3 (n=30)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}^*$	143,0[140,0; 193,0]	78,0[61,0; 96,0]	32,0 [18,0; 44,0] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Количество умерших, n (%)	0 из 7 (0)	5 из 25 (20)	16 из 30 (53,3) $p_1 = 0,011$ $p_2 = 0,011$

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskel-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p_1 – по отношению к 1 кластеру; p_2 – по отношению к 2 кластеру; p_3 – по отношению к 3 кластеру

Кластерный анализ с распределением по числу пораженных органов также продемонстрировал значимые различия – в 3 кластере с наибольшим показателем медианы числа пораженных органов (по сравнению со 2 и 1 кластерами) был и значимо больший процент не выживших больных (Таблица 38).

Таблица 38 – Кластерный анализ. Распределение по числу пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС» (n=62)

Показатель \ Кластер	1 (n=13)	2 (n=17)	3 (n=32)
Число пораженных органов, n*	2,0[2,0; 2,0]	3,0[3,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Количество умерших, n (%)	0 из 13 (0)	2 из 17 (11,8)	19 из 32 (59,3) $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,001$

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskel-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p_1 – по отношению к 1 кластеру; p_2 – по отношению к 2 кластеру; p_3 – по отношению к 3 кластеру

Таким образом, в целом в группе пациенток с ТМА (аГУС, сепсис с ТМА, КАФС), не леченных экулизумабом, основными факторами неблагоприятного прогноза оказались повышение ЛДГ более 2000 ЕД/л, снижение числа тромбоцитов менее $45 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелая ПОН с поражением 4 и более органов.

3.5.2 Факторы прогноза у пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА и у пациенток с КАФС

Для оценки роли КАС как возможного триггера острой ТМА при АФС и сепсисе мы выполнили кластерный анализ у пациенток с КАФС и с сочетанием сепсиса и ТМА (всего 33 женщины), исключив пациенток с аГУС (Таблица 39).

Кластерный анализ (с выделением 3 кластеров) с распределением по количеству КАС, предшествующих развитию ТМА, уровню ЛДГ и числу пораженных органов продемонстрировал максимальный процент умерших пациенток в 1 кластере (75%), снижение этого показателя втором кластере (37,5%) и наименьший процент не выживших в третьем кластере (23,8%) (Таблица 39). При этом в первый и второй кластеры были распределены пациентки со значимо более высокими показателями уровня ЛДГ и числа пораженных органов по сравнению с третьим кластером. Хотя по числу КАС значимых различий между кластерами получено не было, но их количество в 1 и 2 кластерах было существенно выше, чем в третьем ($4,0[3,0; 5,5]$ и $4,0[3,5; 4,5]$ vs $2,0 [2,0; 3,0]$).

Таблица 39 – Кластерный анализ. Распределение по уровню ЛДГ, числу КАС и пораженных органов у не леченных экулизумабом пациенток в группах «сепсис+ТМА» и «КАФС» (n=33)

Показатель \ Кластер	1 (n=4)	2 (n=8)	3 (n=21)
Число комплемент-активирующих состояний, n*	4,0[3,0; 5,5]	4,0[3,5; 4,5]	2,0 [2,0; 3,0]
ЛДГ, ЕД/л*	6536,0[5326,0; 8137,5]	2238,0[1951,5; 3254,5]	702,0[532,0; 1303,0] p₁=0,0003 p₂=0,0009
Число пораженных органов, n*	4,0[3,0; 5,0]	4,0[3,0; 4,5]	3,0 [3,0; 4,0] p₂=0,017
Количество умерших, n (%)	3 из 4 (75)	3 из 8 (37,5)	5 из 21 (23,8)

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p₁ – по отношению к 1 кластеру; p₂ – по отношению к 2 кластеру; p₃ – по отношению к 3 кластеру

В то же время при проведении кластерного анализа с распределением по числу КАС в этой группе оказалось, что в кластере с минимальным процентом умерших было значимо наименьшее число КАС (по сравнению со 2 и 3 кластерами) и наоборот, в 3-м кластере с наибольшим процентом умерших было значимо большее число КАС (Таблица 40).

Таблица 40 – Кластерный анализ. Распределение по числу комплемент-активирующих состояний у не леченных экулизумабом пациенток в группах «сепсис+ТМА» и «КАФС» (n=33)

Показатель \ Кластер	1 (n=13)	2 (n=9)	3 (n=11)
Число комплемент-активирующих состояний, n*	2,0[2,0; 2,0] p ₂ =0,026 p ₃ <0,0001	3,0[3,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]
Количество умерших, n (%)	2 из 13 (16,7)	5 из 9 (55,6)	4 из 11 (36,3)

Примечание: 1. *показаны медианы и нижний и верхний квартили, 2. значимость различий между группами получена в результате использования критерия Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wolles) и критерия точной вероятности Фишера. 3. выделены значимые различия. p₁ – по отношению к 1 кластеру; p₂ – по отношению к 2 кластеру; p₃ – по отношению к 3 кластеру

Таким образом, полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что в отличие от аГУС, у пациенток с КАФС и сепсисом к неблагоприятным прогностическим факторам, кроме активности ЛДГ более 2000 ЕД/л и числа пораженных органов более 4 можно отнести также и количество предшествующих острой ТМА КАС. БОльшее число КАС у пациенток с более высокими показателями ЛДГ, числом пораженных органов и у не выживших косвенно может свидетельствовать о развитии у них более тяжелой ТМА, чему, по-видимому, может способствовать сочетание нескольких механизмов повреждения эндотелия.

Мы дополнительно оценили отношение шансов неблагоприятного исхода при сочетании ТМА и сепсиса, объединив пациенток с аГУС и с КАФС (у которых не было сепсиса) и сравнив их с группой пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА. Пациентки с сочетанием ПЭ и ТМА не были включены, поскольку единственным лечением ПЭ, определяющим прогноз, является родоразрешение.

Риск смерти у пациенток с сочетанием ТМА и сепсиса оказался в 2,5 раза выше, чем при «изолированной» ТМА (Таблица 41).

Таблица 41 – Расчет отношений шансов общего исхода у пациенток с ТМА с и без сепсиса

Фактор риска	Общий исход у пациенток с ТМА (n=134)		ОШ [95%ДИ]
	Умерла	Жива	
Сепсис ЕСТЬ	12	23	2.516 [1.05; 6.02, p=0,038
Сепсис НЕТ	17	82	

3.6 Отмена комплемент-блокирующей терапии у пациенток с аГУС и другими формами ТМА

Продолжительность терапии экулизумабом среди выживших пациенток была различной. Среди всех 65 пациенток, получивших препарат (независимо от диагноза), только у 21 женщины терапия продолжается по настоящее время. У 44 пациенток экулизумаб был отменен.

Подробный анализ продолжительности комплемент-блокирующей терапии представлен в Таблице 42.

Таблица 42 – 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±11,6
«сепсис+ТМА»	9	7 (77,8)	1		6	17,0±13,1
«КАФС»	2	2 (100)	2	3,0	-	-
«ПЭ+ТМА»	1	1 (100)	1	1,0	-	-

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. Но 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. При этом через полгода после отмены препарата у пациентки наступила повторная беременность, на 34 неделе которой прием экулизумаба был возобновлен с целью профилактики рецидива аГУС. Через 3 месяца после родов препарат снова отменили, и до настоящего времени (спустя 2 года после последней отмены терапии) у пациентки сохраняется ремиссия аГУС [26].

Клинический пример 6

Пациентка 34 лет. В анамнезе 1-я беременность, протекала без изменений, закончилась самостоятельными срочными родами здоровым ребенком. В 2016 г. (31 год) 2-я беременность, до 34 недели протекавшая без особенностей. На сроке 34 недели появились жалобы на головокружение, впервые повышение АД до 140/100 мм рт.ст. Диагностирована преэклампсия, начата магниевая, антигипертензивная терапия. Через 2 дня произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, выполнено экстренное Кесарево сечение, ручное отделение плаценты. Объем кровопотери составил 1500 мл. После родоразрешения - анурия. В анализах креатинин 523 мкмоль/л (норма до 110), гемоглобин – 64 г/л, тромбоциты 41×10^9 /л, лейкоциты 17×10^9 /л, АСТ – 520 ЕД/л (норма 0-40), АЛТ – 140 ЕД/л (N 0-40), ЛДГ – 1805 ЕД/л (N 240-480), фибриноген 1,6 г/л (N 1,8-4,0). Диагностирована ТМА. Проводилась плазмотерапия в режиме плазмообмена (№3 - 4500, 3000, 3000 мл), инфузионная, антибактериальная терапия, учитывая ОПП, начато лечение диализом. Несмотря на проводимую терапию сохранялись признаки гемолиза (Hb 64-86 г/л), тромбоцитопения ($41-90 \times 10^9$ /л), анурия. При дообследовании не получено данных за ТТП, системную патологию, инфекцию (на фоне проводимой терапии островоспалительные показатели нормализовались). Диагностирован аГУС, и на 12 день от дебюта ТМА начато лечение экулизумабом в дозе 900 мг еженедельно №4 (индукционный курс), с 5 недели по 1200 мг 1 раз в 2 недели. В результате терапии экулизумабом к окончанию индукционного курса появился диурез до 1,5 л/с, диализ прекращен, креатинин снизился до 150 мкмоль/л, нормализовалось число тромбоцитов, уменьшилась выраженность гемолиза (Hb 110 г/л, ЛДГ 615 ЕД/л). Через 2 месяца от начала терапии все лабораторные показатели полностью нормализовались. Было выполнено генетическое исследование системы комплемента, выявлена патогенная мутация в гене тромбомодулина, в связи с чем комплемент-блокирующая терапия была продолжена. Через 2 года, в ноябре 2018 г, учитывая стойкую клинико-лабораторную ремиссию аГУС, экулизумаб отменен.

После отмены препарата ремиссия сохранялась. Еще через полгода наступила новая беременность, от ее прерывания пациентка категорически отказалась. Принимая во внимание нормальные клинико-лабораторные показатели, отсутствие признаков ТМА (гемоглобин 130 г/л, тромбоциты $228 \times 10^9/\text{л}$, ЛДГ 125 ЕД/л, креатинин 79 мкмоль/л), от возобновления назначения экулизумаба было решено воздержаться. Однако на сроке 36 недель для профилактики обострения аГУС комплемент-блокирующая терапия возобновлена. На сроке 38 недель - самостоятельные роды (девочка 2850 гр, здорова). После родов все лабораторные показатели оставались в пределах нормы, признаков ТМА не было, и через 2 месяца препарат был отменен. В настоящее время (спустя 3 года после отмены экулизумаба) сохраняется ремиссия заболевания.

У 6 пациенток с аГУС и 4 пациенток с сочетанием сепсиса и ТМА при генетическом исследовании, проведенном во время лечения экулизумабом, были выявлены лишь мутации с неясным клиническим значением, что послужило основанием для отмены препарата.

В целом, ни у одной из пациенток (в том числе и тех, кому генетическое исследование не выполнялось) после отмены экулизумаба не было рецидива ТМА [22, 26].

3.7 Генетическое исследование системы комплемента

Генетическое исследование генов системы комплемента было выполнено 21 выжившей пациентке (Таблица 43): 16 - с аГУС, 4 из группы «сепсис+ТМА» и 1 пациентке из группы «КАФС». Генетическое исследование выполнялось, с одной стороны, с целью уточнения диагноза, особенно в случаях поздней диагностики ТМА и аГУС (так, в одном случае пациентке, перенесшей после родов острую ТМА с тяжелым ОПП с анурией, которая сохранялась в течение 35 дней, диагнозы ТМА и аГУС были заподозрены только спустя 3 месяца от острого эпизода и для уточнения диагноза были выполнены биопсия почки и генетическое исследование)

С другой стороны, генетическое исследование системы комплемента было крайне важным для решения вопроса о возможности отмены экулизумаба и обязательным в случаях планируемой трансплантации почки.

Варианты, ассоциированные с развитием аГУС, были обнаружены у 8 пациенток с аГУС [26], в остальных случаях были выявлены варианты с неясным клиническим значением, однако, по своей структуре эти варианты были неоднозначны: выявленные в 5 случаях мутации С3 (С3 с.941С>Т; С3 с.304С>G), описываются в также как полиморфизмы высокого риска [361], а у 2х женщин с сочетанием сепсиса и ТМА выявлена микроделеция релэйт факторов CFHR1-R3, также обсуждаемые как варианты высокого риска развития аГУС. Следует отметить, что мутации с неясным клиническим значением были выявлены абсолютно у всех обследуемых женщин, в том числе у пациенток, имевших мутации, патогномоничные для аГУС. При этом наблюдалось совпадение одних и тех же полиморфизмов (Таблица 43). Интересно, что помимо мутаций в генах системы комплемента (как патогенных, так и с неясным значением), у 10 женщин выявлялись полиморфизмы в гене ADAMTS 13, что также могло способствовать усугублению микроангиопатического синдрома [4,18,186].

У 9 пациенток, помимо генов системы комплемента, также были исследованы гены системы гемостаза (Таблица 43), которые преимущественно были представлены полиморфизмами низкого тромбогенного риска (фибриноген, тромбоцитарный рецептор фибриногена, ингибитор активатора плазминогена типа I, ферменты фолатного цикла), однако их совокупность также могла усугубить индивидуальную предрасположенность к развитию ТМА. Так, у одной пациентки, у которой развитию аГУС после физиологически протекающей беременности предшествовала только кратковременная диарея накануне срочных родов, в отсутствие патогенных мутаций в генетическом профиле комплемента обнаружено 6 мутаций в генах, кодирующих белки свертывающей системы крови: 4 гетерозиготные мутации: FGB:-455G>A (фактор I, фибриноген), ITGB3:1565T>C (гликопротеин IIIa (GpIIIa), интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор

фибриногена), МТНFR:677C>T (метилентетрагидрофолатредуктаза), MTR:2756A>G (метионинсинтетаза) и 2 гомозиготные мутации: PAI-1:-675 5G>4G (ингибитор активатора плазминогена типа I) и MTRR: 66A>G (метионинсинтетаза-редуктаза).

У 3 пациенток с мутациями неясного клинического значения в системе комплемента, была выявлена Лейденская мутация фактора V, относящаяся к мутациям генов гемостаза высокого риска, что могло послужить дополнительной причиной развития акушерских осложнений в настоящую беременность – «ранней» преэклампсии (в 2х случаях), которые, в свою очередь сыграли роль КАС.

Таблица 43 – Генетический профиль пациенток с ТМА (n=21)

№№ Б-й	Патогенные варианты, ассоциированные с развитием аГУС	Варианты с неясным клиническим значением		Варианты генов системы гемостаза
		Высокого риска	Клиническое значение не определено	
1*	CFIc1217G>A	C3 c.941C>T	ADAMTS13 c2699C>T, ADAMTS13 c.1342C>G гет, ADAMTS13 c.19C>T гет, ADAMTS13 c.1852C>G гет	гет: PAI, FBR, ITG, MTHFR, MTRR
2*	CFHc.1548T>A гет		CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, THBD c.1418C>T гет, CFHR5 c.1067G>A гет,	
3*	CFI c.719C>G гет		CFH c.1419G>A гет, CFH c.2016A>G гомо, CFHc.2808G>T гомо, CFH c.184G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет, THBD .1418C>T гет	
4*	CFH c.7C>G гет		CFH c1204C>T, THBD c.1418C>T гет	
5*	THBD c.683C>T гет		CFH c.1419G>A гет, , ADAMTS13 c.1342C>G гет CFH c.1419G>A гет, , ADAMTS13 c.1342C>G гет CFH c.1419G>A гет, , ADAMTS13 c.1342C>G гет CFH c.1419G>A гет, , ADAMTS13 c.1342C>G гет	
6*	C3g6718128G>A		CFH c1204C>T, CFH c.2808G>T гет, THBD c.1418C>T гет, ADAMTS13 c2699C>T гет	
7*	CFH c766G>A гет			гет: PAI, F2, MTHFR, MTRR
8*	CFHR5 c.1067G>A, DGKE c.35C>T			
9*			ADAMTS13 c.19C>T гет, ADAMTS13 c.1342C>G гомо, ADAMTS13 c.1852C>G гет	гет: PAI, FBR, ITG, MTHFR, MTRR
10*			CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, ADAMTS13 c2699C>T гет	Гет FGB:-455G>A ITGB3:1565T>C MTHFR:677C>T MTR:2756A>G; гомо PAI-1:-675 5G>4G, MTRR: 66A>G

Продолжение Таблицы 43

11*		C3 с.941C>T гет, C3 с.304C>G гет	CFH с.2016A>G гомо, ADAMTS13 с.1342C>G гет	
12*		C3 с.941C>T гет, C3 с.304C>G гет	CFH с.1419G>A гет, CFH с.2016A>G гет, ADAMTS13 с.19C>T гет	
13*		C3 с.941C>T гет, C3 с.304C>G гет,	CFH с.1419G>A гет, , ADAMTS13 с.1342C>G гет, THBD с.1418C>T гет	Гет PAI-1:-675 5G>4G, FGB:-455G>A ITGB3:1565T>C MTHFR:677C>T MTRR: 66A>G
14*		с.304C>G гет	CFHс.184G>A CFHс.1204C>T CFHс.1419G>A , THBD .1418C>T гет,	F5
15*			C3 с.2203C>T, CFH с.184G>A CFH с.1204C>T CFH с.1419G>A CFH с.2808G>T,	гет MTHFR, F5, MTPP, F2
16*			CFH с.184G>A гет, CFH с.1204C>T, CFH с.1419G>A гет, CFHR5 с485_486dupAA	
17**		C3 с.941C>T гет C3 с.304C>G гет	CFH с.1419G>A гет	
18**			CFHс.184G>A CFHс.1204C>T CFH с.2808G>T, ADAMTS 13 с.1342C>G	MTHFR, MTRR, F5,
19**		гет делеция CFHR1, CFHR3	ADAMTS13 с.19C>T гет	гет: F5, PAI, FBR, ITG, гомо F13
20**		гет делеция CFHR3		
21***			CFH с.1419G>A гет, CFH с.2016A>G гомо	

Примечание: * пациентки из группы «аГУС»; ** пациентки из группы «сепсис+ТМА»; *** пациентка с КАФС; FV (фактор V, Лейдена мутация) FGB:-455G>A (фактор I, фибриноген), ITGB3:1565T>C (гликопротеин IIIa (GpIIIa), интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена), MTHFR:677C>T (метилентетрагидрофолатредуктаза), MTR:2756A>G (метионинсинтетаза) и 2 гомозиготные мутации: PAI-1:-675 5G>4G (ингибитор активатора плазминогена типа I) и MTRR: 66A>G (метионинсинтетаза-редуктаза)

Хотя пациентки с патогенными мутациями системы комплемента и пациентки с мутациями неясного клинического значения в целом не различались между собой по структуре выявленных КАС, оказалось, что 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%) (Таблица 44, рисунок 40) [186].

Таблица 44 – Комплемент-активирующие состояния (КАС) у пациенток с патогенными мутациями системы комплемента и без, взаимосвязь КАС с наличием/отсутствием мутаций системы комплемента

Патогенные мутации КАС	Да (n=8)	Нет (n=13)	p	Корреляция, p
Преэклампсия, n(%)	7 (87,5)	8 (61,5)	0,221	Rs= -0,28; p=0,221
-ранняя, n(%)	4 (57,1)	4 (50)	0,336	
-поздняя, n(%)	3 (42,9)	4 (50)		
Средняя продолжительность ПЭ (недели), Me	4,0[2,0;12,0]	1,0[0,5;3,0]	0,053	Rs=-0,55; p=0,040
Кесарево сечение, n(%)	7 (87,5)	7 (53,8)	0,132	Rs= -0,34; p=0,124
Кровотечение, n(%)	6 (75)	9 (69,2)	0,590	Rs= -0,06; p=0,789
Отслойка нормально расположенной плаценты, n(%)	4 (50)	3 (23,0)	0,213	Rs= -0,277; p=0,223
Антенатальная гибель плода, n(%)	4 (50)	1 (7,7)	0,047	Rs= 0,32; p=0,097
Внутриутробные манипуляции, n(%)	1 (12,5)	5 (38,5)	0,377	Rs= 0,28; p=0,364
Гистерэктомия, n(%)	3 (37,5)	3 (23,1)	0,409	Rs= -0,15; p=0,502
1 КАС, n(%)	0	2 (15,4)	0,371	
2 КАС, n(%)	0	2 (15,4)	0,371	
≥ 3 КАС, n(%)	8 (100)	9 (69,2)	0,514	
Среднее число КАС, Me [Q1; Q3]	3,5 [3,0;5,5]	3,0[2,0; 4,0]	0,295	Rs= -0,24; p=0,289

Примечание: КАС- комплемент-активирующие состояния; Me - медиана и нижний и верхний квартиль; показатели p рассчитаны с помощью критерия точной вероятности Фишера и непараметрического критерия Манна-Уитни

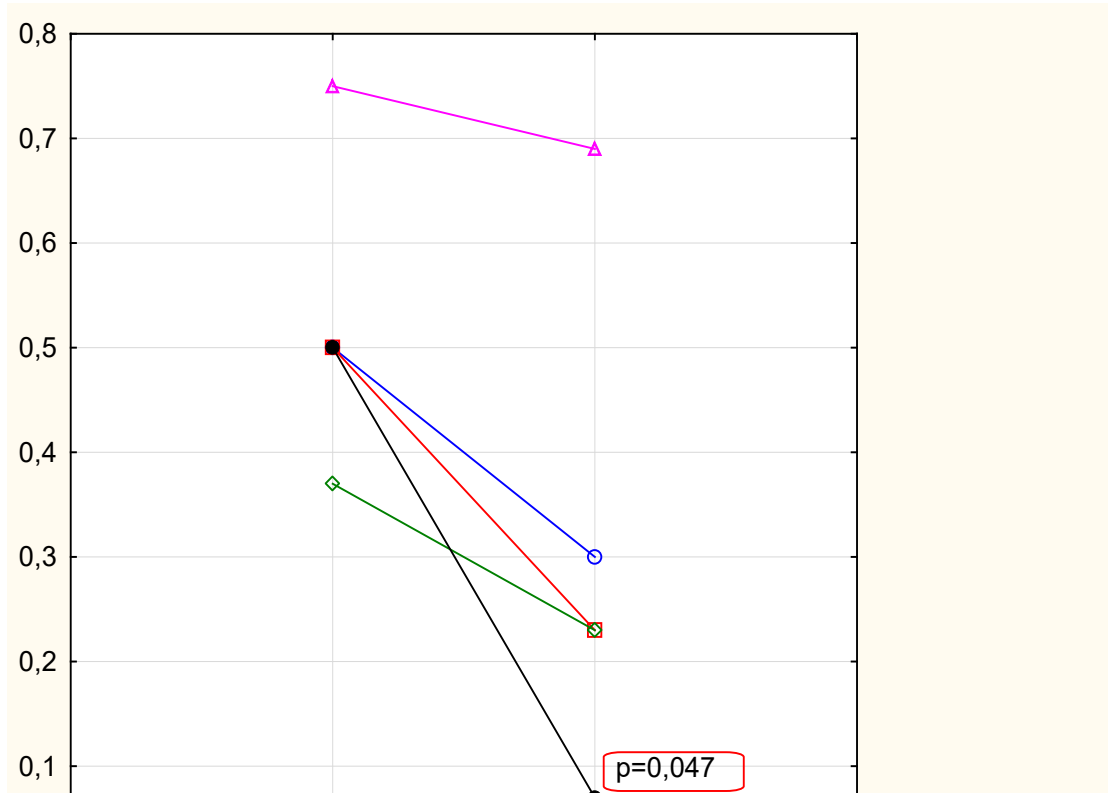


Рисунок 40 – Частота выявления комплемент-активирующих состояний (КАС) у пациенток с патогенными мутациями системы комплемента и без (n=21)

У пациенток с патогенными мутациями системы комплемента, по сравнению с пациентками с мутациями неясного клинического значения, не было выявлено статистических различий и корреляций ни по количеству беременностей в анамнезе, ни по числу пораженных органов, выраженности МАГА, тромбоцитопении, поражению почек и других клиничко-лабораторных показателей (Таблица 45), что позволяет исключить влияние патогенных мутаций комплемента на течение уже развившейся комплемент-опосредованной ТМА.

Таблица 45 – 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		p	Корреляция, r
	Да (n=8)	Нет (n=13)		
аГУС/другие формы ТМА, n	8/0	8/5		
Возраст, лет	32,87±3,94	30,00±6,15	0,217	Rs= -0,28; p=0,211
беременность				Rs=-0,05; p=0,825
- первая, n (%)	2 (25)	3 (23)	0,655	
- 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, 10 ⁹ /л	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
Глюкоза, ммоль/л	6,0[5,55; 8,0]	6,0[5,8; 7,2]	1,000	Rs= -0,01; p=0,970
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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ведущее место, которое занимает беременность в структуре причин ТМА [56], может быть обусловлено особенностями «эндотелия беременности», связанными с влиянием дисбаланса ангиогенных факторов, вырабатываемых плацентой, и активацией комплемента, развивающейся с ранних сроков гестации. Происходящие изменения ангиогенных и антиангиогенных факторов в процессе возрастающей адаптации к беременности и активация комплемента (обусловленная иммунологическим конфликтом между плодом и организмом матери [113,118], могут приводить к нарушению структурно-функциональной целостности и дезорганизации эндотелия, что подтверждается выявлением гломерулярного эндотелиоза у 60% женщин с нормально протекающей беременностью [323].

Таким образом, сама по себе беременность и послеродовой период представляют собой время крайней уязвимости для развития любой ТМА, поскольку активированный эндотелий беременных становится восприимчив к любому внешнему воздействию (по аналогии с АПК, работающему по механизму «холостого хода»).

Атипичный гемолитико-уремический синдром является одной из наиболее тяжелых форм ТМА, развивающихся во время беременности и после родов, и одной из ведущих причин развития терминальной почечной недостаточности в исходе острого повреждения почек [116, 306]. При этом крайне высокий темп прогрессирования заболевания (даже по сравнению с аГУС в целом) с развитием уже в первые сутки дебюта болезни более чем у 90% пациенток тяжелой полиорганной недостаточности с поражением почек (представленного, как правило, ОПП) и других жизненно-важных органов, вследствие быстрой генерализации микроциркуляторного тромбообразования [10,12], диктует необходимость как можно более ранней диагностики заболевания и начала патогенетической терапии. Однако отсутствие специфических клинико-лабораторных маркеров аГУС, общность проявлений симптомокомплекса ТМА,

характерного для всех акушерских микроангиопатических синдромов, включая ПЭ, ТТП, КАФС, а также тяжелые формы сепсиса с массивной активацией каскадов коагуляции и системы комплемента и, как следствие, необходимость проведения дифференциальной диагностики со всеми этими заболеваниями, значительно усложняет и замедляет процесс постановки диагноза «аГУС».

Фактором, затрудняющим своевременную диагностику аГУС, является и крайняя редкость этой патологии. Атипичный ГУС относится к ультраредким, орфанным заболеваниям, и частота его встречаемости в акушерской практике в тысячи раз меньше (1 на 25000 беременностей), чем частота встречаемости преэклампсии (1:20 беременностей) [114, 269]. Так, наш анализ частоты встречаемости различных форм ТМА в одном родильном доме многопрофильной ГКБ г. Москвы продемонстрировал, что среди всех 238 пациенток с ТМА аГУС был выявлен только единожды (0,4%). Это сопоставимо с данными литературы и объясняет относительно небольшое число пациенток с а-аГУС, вошедших в нашу работу, особенно учитывая, что исследуемая группа была собрана за 10 лет и включены в нее женщины практически из всех регионов России. Большую часть (236 из 238 человек) в этой части исследования составили пациентки с ПЭ различной степени тяжести. Кроме того, за отмеченный период был зарегистрирован один случай акушерского сепсиса с признаками микроангиопатического гемолиза и ни одного случая КАФС. Превалирование в акушерской практике ПЭ над аГУС другими формами ТМА дает основание подозревать и исключать, в первую очередь, именно диагноз ПЭ, а остальные формы ТМА рассматривать, скорее, как ее «имитаторы» [311].

Кроме того, в отличие от ПЭ, которая известна акушерам еще со времен Гиппократа, а-аГУС стал активно изучаться, по сути, только с начала XXI века, и многие вопросы патогенеза, диагностики до сих пор до конца не решены. Так, по-прежнему вызывает затруднение трактовка аГУС – первичный или вторичный это процесс.

Исходно а-аГУС рассматривали именно как вторичную форму ТМА, где беременность представлялась самостоятельным триггером аГУС в связи с наблюдаемой при ней физиологической активацией комплемента. Но в 2010 г. F. Fakhouri опубликовал результаты генетического исследования 21 пациентки с а-аГУС – патогенные мутации в генах системы комплемента были выявлены у 18 из 21 пациента (86%) [113]. На основании полученных данных F.Fakhouri пришел к заключению, что а-аГУС – это первичный аГУС, триггером которого является беременность. Более поздние исследования генов системы комплемента у пациенток с а-аГУС, как по данным литературы [69,148,158], так и нашей настоящей работы [186], продемонстрировали, что частота патогенных мутаций системы комплемента при а-аГУС такая же, как и при общепопуляционном аГУС – около 50%. Одинаковая частота обнаружения генетических дефектов комплемента в акушерской и общей популяциях аГУС, на первый взгляд, полностью соответствует этому заключению. Однако оно давало бы основание ожидать развитие аГУС уже во время первой беременности, особенно у пациенток, имеющих патогенные мутации генов комплемента, ассоциированные с аГУС. Между тем в нашей когорте пациенток с аГУС было больше повторнородящих, чем первородящих женщин (62,4% vs 37,6%), в том числе среди пациенток с идентифицированным генетическим дефектом, где эта разница оказалась даже более выраженной (75% vs 25%), а заболевание развивалось преимущественно в послеродовом периоде (69 из 85, 81,2%), в отличие от ПЭ, которая в сравнении с аГУС значимо чаще развивалась во время беременности (64 из 70, 91,4%, $p < 0,0001$). Кроме того, все предшествующие беременности у наших пациенток с аГУС протекали благополучно. По-видимому, нормальное течение беременности даже у пациенток с генетическим дефектом системы комплемента обусловлено многоуровневой антикомплементарной защитой за счет локальных материнских и фетальных механизмов [113,231] и, чтобы разрушить ее, необходимо воздействие каких-то дополнительных факторов, которые в сочетании с

беременностью сдвигают баланс между регуляцией и активацией комплемента в сторону преобладания последней.

В 2016 г при анализе течения беременности нашей первой когорты пациенток с акушерским аГУС мы обратили внимание на то, что все без исключения беременности, завершившиеся острым эпизодом ТМА, протекали с осложнениями – либо акушерскими (ПЭ/HELLP-синдром, кровотечение, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, оперативные вмешательства и др.), либо инфекционными (грипп, энтероколит, внутриматочная инфекция др.), каждое из которых, очевидно, является комплемент-активирующим состоянием [9,10]. Естественным выводом из этого анализа, отсутствующего в публикациях иностранных коллег, которые рассматривают а-аГУС как частный случай общепопуляционного, т.е. классического аГУС, стало предположение о необходимости для развития а-аГУС, помимо самой беременности, воздействия дополнительных, не менее важных, факторов, способных активировать комплемент, к которым, по-видимому, относятся поздние осложнения беременности, родов и послеродового периода [10, 24, 185]. При этом количество КАС, необходимое для инициации аГУС, у каждой конкретной женщины, по-видимому, соотносится с особенностью генетического профиля.

Таким образом, на основании проведенного нами анализа анамнеза пациенток с а-аГУС, результатов генетического исследования, мы сформулировали концепцию о **неоднородности** акушерского аГУС. По нашему предположению острую комплемент-опосредованную ТМА в акушерской практике вследствие генетической предрасположенности, наличие которой определяется идентификацией патогенных вариантов генов 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 (особенно несколько), их сочетание с множественными

КАС, следующими друг за другом в коротком интервале времени, вызывая комплементарный шторм, дает основание характеризовать эту ситуацию как вторичный аГУС [14,24].

В нашем исследовании анализ анамнеза пациенток с аГУС подтвердил, что во всех без исключения случаях имели место осложнения беременности, родов и послеродового периода [9,10,12,14,19,21,24,185]. Следует отметить, что у большинства (62 из 85, 72,9%) идентифицированы не менее трех КАС, а максимальное их число, наблюдаемое у 2 пациенток, равнялось восьми. Все КАС возникали, как правило, в короткий промежуток времени (в течение 24-48 час.) непосредственно перед родоразрешением, во время родов или в послеродовом периоде, следуя практически одно за другим (как пример: преэклампсия – отслойка плаценты – кровотечение – оперативное родоразрешение), по сути суммируя свой эффект на активацию комплемента и приводя к так называемому «комплементарному шторму» [18]. Удаление во время родоразрешения плаценты вместе с экспрессированными на её поверхности локальными плацентарными регуляторами активации комплемента в сочетании с обширной раневой поверхностью, которую представляет собой матка после родов, кровотечением и попаданием в материнский кровоток клеток плода [113,231] является решающим, по сути, фактором в развитии а-аГУС.

Результаты проведенного нами исследования совпадают с данными международных исследований, в которых влияние КАС на развитие а-аГУС прицельно не анализировалось, однако из описания включенных в работу пациенток явствует, что в подавляющем большинстве случаев ТМА предшествовали акушерские осложнения и хирургические вмешательства с частотой, аналогичной установленной нами [125, 148, 158].

В нашем исследовании при остальных формах ТМА также были выявлены триггеры, рассматриваемые как КАС, но при ПЭ и КАФС их количество было

значимо меньше, чем при аГУС (соответственно 2,0 [2,0;3,0] и 2,5 [2,0;3,0] vs 4,0 [3,0;5,0], $p < 0,05$).

Анализ роли КАС в развитии акушерских форм ТМА показал, что у пациенток с изолированным аГУС отсутствовала связь между количеством КАС и выраженностью гемолиза ($R_s=0,10$; $p=0,337$), количеством и тяжестью поражения органов ($R_s=0,17$; $p=0,106$), в том числе почек ($R_s=0,11$; $p=0,307$). С нашей точки зрения, это подтверждает тот факт, что спровоцированная КАС гиперактивация комплемента является основным патогенетическим механизмом развития аГУС, представляющего собой прототипическое заболевание, опосредованное патологией комплемента. Иными словами, КАС необходимы для инициации ТМА, предрасположенность к которой обуславливает генетический дефект, но для формирования клинического фенотипа болезни их количество и характер, скорее всего, значения не имеют. Напротив, у пациенток групп «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА», в отличие от больных аГУС, была установлена корреляция между количеством КАС и выраженностью анемии, гемолиза, тромбоцитопенией, гиперкреатинемией и числом пораженных органов. По-видимому, это связано с тем, что комплемент-опосредованный механизм не является основным в патогенезе сепсиса, КАФС, ПЭ и HELLP-синдрома, хотя система комплемента, особенно АПК, и активируется при всех этих состояниях [52, 89, 90, 255, 256], в ряде случаев способствуя развитию вторичной комплемент-опосредованной ТМА, утяжеляющей их прогноз. Представляется, что дополнительные КАС, скорее всего, могли стать еще одним фактором, усиливающим активацию комплемента, что приводит к большей тяжести клинических проявлений через нарастание дисфункции эндотелия и процессов микротромбообразования.

Наиболее частыми КАС, предшествующими развитию аГУС, в нашем исследовании были Кесарево сечение (67 из 85, 78,8%), преэклампсия (63 из 85, 74,1%) и кровотечение (61 из 85, 71,7%). Несколько реже встречались такие тяжелые осложнения беременности, как отслойка нормально расположенной

плаценты (34,1%) и антенатальная гибель плода (31,7%), причем процент этих осложнений в группе «аГУС» был самым высоким, в том числе значимо превышая таковой в группе «ПЭ+ТМА» ($p < 0,5$).

Значимая роль оперативного родоразрешения в развитии аГУС, вероятно обусловлена тем, что, в отличие от вагинальных родов, Кесарево сечение ассоциировано с более выраженным повреждением эндотелия, большим объёмом кровопотери и повышенным риском инфекций, причем каждый из названных факторов служит сильным триггером ТМА [158].

Кровотечение, либо вследствие отслойки нормально расположенной плаценты, либо, нередко, осложняющее оперативные роды и приводящее к острой гипоксии, способствующей мощной активации комплемента, мы, как и другие авторы, также рассматривали как КАС. Массивное кровотечение практически всегда осложняется развитием ДВС-синдрома с ишемическим повреждением почек в рамках острого канальцевого или, реже, острого кортикального некроза. Однако в последнее время появились сведения о возможности развития почечной ТМА у части пациентов с кровотечением [354]. Патогенез ТМА, ассоциированной с послеродовым кровотечением, до конца не ясен. По-видимому, может обсуждаться активация комплемента, обусловленная формированием ДВС-синдрома как следствие массивного кровотечения, в ходе которого образующийся тромбин активирует комплемент. Кроме того, необходимость переливания пациенткам с тяжелым послеродовым кровотечением большого количества эритроцитов, плазмы и инфузионных растворов может вызвать ишемически-реперфузионное повреждение клеток почечного эпителия, аналогичное наблюдаемому при трансплантации почки, что дополнительно способствует активации АПК и усилению комплемент-опосредованного повреждения [87]. Дополнительный вклад в развитие ОПП может вносить и введение высоких доз транексамовой кислоты, подавляющей фибринолиз и повышающей тем самым протромбогенный потенциал крови [123].

В проведенном исследовании отдельно наиболее подробно изучена ПЭ, предшествующая развитию аГУС у большинства (74%) женщин. Ранее в литературе она упоминалась, скорее, как одно из показаний к кесареву сечению, чем как триггер аГУС [158]. При этом уже доказана связь между ангиогенной дисрегуляцией, лежащей в основе патогенеза ПЭ, и дисфункцией комплемента [136, 253,320] и описана более выраженная активность АПК в сыворотке крови пациенток с ПЭ в сравнении с нормально протекающей беременностью [52], сохраняющаяся даже после родоразрешения [257], что позволяет рассматривать ПЭ как сильное комплемент-активирующее состояние [320]. Между тем, в отличие от других женщин с акушерскими осложнениями (кесарево сечение, отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, хирургические вмешательства), продолжительность воздействия которых на систему комплемента измерялась минутами/часами, пациенток ПЭ не всегда родоразрешали сразу после постановки диагноза, наблюдая большую часть в течение нескольких дней, а то и недель. Так, у 54% пациенток с аГУС с предшествующей заболеванию ПЭ диагноз её 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.)). Необходимо подчеркнуть, что поводом для пролонгирования беременности была стабилизация АД на целевых показателях в результате комплексного подхода, включающего в себя антигипертензивную, магниезальную и сосудистую терапию, что давало основание пролонгировать беременность, чтобы получить более доношенного, а значит, зрелого и жизнеспособного плода, особенно если первые признаки ПЭ выявлялись до 34 недели. Медиана срока пролонгирования беременности составила 1,75[0,1; 4,0] недель (min 1, max 12 недель). В группе контроля «ПЭ+ТМА» (ПЭ с гематологическими признаками ТМА – МАГА и тромбоцитопения) беременность пролонгировали только у 25 из 70 (35,7%) пациенток, и медиана срока пролонгирования была ниже - Me 0,25 [0,1;3,0] нед. Оправдано предположение, что более тяжелое течение ПЭ с признаками МАГА, тромбоцитопенией и ОПП, по-видимому, послужило причиной более раннего

родоразрешения и, как это ни парадоксально, уменьшило риск развития аГУС благодаря своевременному прекращению беременности [23]. Расчет отношения шансов развития аГУС у пациенток с ПЭ показал, что пролонгирование беременности повышает риск аГУС в 2,5 раза. С другой стороны, анализ продолжительности ПЭ у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ без клинико-лабораторных признаков ТМА продемонстрировал даже более высокую медиану срока пролонгирования беременности (соответственно 2,0 [0,1;3,5] и 1,0 [0,1;3,0]), чем в группе «аГУС». Главной отличительной особенностью была проводимая практически у всех пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ своевременная, с 12-13 недель после получения результатов первого скрининга, выявившего высокий риск развития ПЭ, ее профилактика 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%). Отсутствие профилактики ПЭ аспириносодержащими препаратами у пациенток с ПЭ, как оказалось, повышало риск развития аГУС в 8,5 раз ($p = 0,001$).

Подтвержденная в исследованиях M.Palomo [256], Salmon JE [295], Lokki AI [208] активация комплемента при ПЭ позволила нам предположить, что пролонгирование беременности в условиях ПЭ, к которому нередко прибегают акушеры в попытке «подрастить» плод до жизнеспособного состояния, особенно если срок гестации еще относительно мал, может вызвать не просто персистирование 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 персистированием активации комплемента, по-видимому, может привести к истощению факторов антикомплемментарной защиты в организме беременной, а затянувшееся течение ПЭ увеличивает риск развития её осложнений: отслойки плаценты, антенатальной гибели плода, кровотечения, которые, в свою очередь,

еще более усиливают активацию комплемента, повышая риски развития аГУС. Это предположение подтверждается и полученными нами результатами: более высокий процент вышеупомянутых акушерских осложнений наблюдался именно в группе «аГУС» с предшествующей ПЭ. Интересно, хотя и неожиданно для нас, что именно среди пациенток с патогенными мутациями в генах комплемента чаще встречались «ранняя» ПЭ и преждевременная отслойка плаценты, требовавшие экстренного оперативного родоразрешения, а также значимо чаще отмечался неблагоприятный исход для плода – антенатальная гибель произошла в 4 случаях из 8 (50%) vs 1 из 13 (7,7%) у пациенток без мутаций [186]. В свою очередь своевременная профилактика ПЭ (начатая в сроки от 12 до 16 недели беременности) и ее осложнений назначением аспириносодержащих препаратов, согласно имеющимся на сегодняшний день рекомендациям, с нашей точки зрения, может не только эффективно предотвращать возникновение ПЭ и снижать частоту неблагоприятных исходов беременности [353], но и предотвратить развитие аГУС.

Поражение почек наблюдалось у всех пациенток в выделенных 4х группах и было представлено в основном ОПП. Наиболее тяжелое поражение почек наблюдалось у пациенток с аГУС и во всех случаях проявлялось ОПП с наиболее высокими показателями креатинина сыворотки (444,0 [325,0; 610,0] мкмоль/л) и самым высоким процентом потребности в ЗПТ (87%) в сравнении с другими группами. При этом крайне быстрое развитие анурии требовало экстренного начала диализа уже в первые несколько часов от дебюта ТМА. Эти результаты согласуются с данными литературы - по данным крупнейшего когортного исследования A. Vriel и соавт. (2017) практически у всех пациентов с аГУС было выявлено ОПП, проведение гемодиализа потребовалось в 71 % случаев уже на момент постановки диагноза [69]. В группе «ПЭ+ТМА» ОПП по сравнению с группой «аГУС» выявлялось значимо реже (65,7% vs 100%, $p < 0,0001$), хотя и чаще, чем у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ, но без гематологических нарушений. У пациенток с ПЭ в сочетании с ТМА также были значимо более низкие показатели

креатинина (100,0 [86,0; 124,0] мкмоль/л, $p < 0,0001$) и значимо более низкий процент пациенток, нуждающихся в ЗПТ (34,8 vs 87%).

Исход повреждения почек среди выживших в группе «аГУС» также был самым неблагоприятным – тПН как исход острого эпизода ТМА сформировалась у 12 из 72 (12,7%) пациенток и у стольких же (12,7%) ОПП разрешилось с сохранением дефекта функции почек, соответствующего 3-4 стадии ХБП, в то время как в группах «КАФС» (среди оставшихся в живых) и «ПЭ+ТМА» (и у всех пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ) в 100% случаев было отмечено полное восстановление функции почек. К неблагоприятным факторам почечного прогноза относились тяжелая АГ (2-3 ст), анурия, сохраняющаяся более 7 дней и поздний старт терапии экулизумабом.

В острый период биопсия почки была выполнена только в одном случае, морфологическая картина была представлена острой ТМА в сочетании с очаговым острым кортикальным некрозом. При более позднем выполнении биопсии в основном выявлялись признаки как острой, так и хронической ТМА. Но в целом 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) без каких либо специфических изменений, позволивших бы верифицировать конкретную форму ТМА.

Схожесть 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.

Все 204 пациентки в группах «аГУС», «сепсис+ТМА», «КАФС», «ПЭ+ТМА» имели полный симптомокомплекс ТМА (МАГА, тромбоцитопению, органное поражение), а при анализе взаимосвязей между клиническими проявлениями и лабораторными показателями среди всех 204 пациенток с ТМА были выявлены корреляции между выраженностью тромбоцитопении, числом пораженных органов и выраженностью анемии и гемолиза (повышением ЛДГ, повышением билирубина за счет непрямой фракции), что подтверждает взаимосвязь выраженности микротромбообразования с развитием гемолиза и тяжестью ишемии, которая также характерна для данной патологии.

Дифференциальная диагностика аГУС и исследуемых форм ТМА во всех случаях представляла собой значительные трудности, но при этом были выявлены 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 значительно различались по всем этим показателям с группой контроля «ПЭ+ТМА». Так, признаки поражения печени и/или ЖКТ, и/или легких, и/или ЦНС, и/или сердца, и/или органа зрения были выявлены у большинства (81 из 85, 95,3%) пациенток с аГУС и во всех случаях у пациенток из групп «сепсис+ТМА» и «КАФС», при этом частота их выявления была значимо выше, чем у пациенток с сочетанием ПЭ и ТМА ($p < 0,0001$).

В группе «ПЭ+ТМА», несмотря на то, что у всех пациенток выявлялись анемия, гемолиз, тромбоцитопения, повышение креатинина сыворотки, эти показатели были значительно менее выражены [23], чем в группах ТМА, ассоциированных с беременностью, – у подавляющего большинства пациенток группы «ПЭ+ТМА» уровень ЛДГ не превышал 1000 ЕД/л, а креатинина – 120-150 мкмоль/л. Мы полагаем, что сочетание прогрессирующего повышения уровня ЛДГ более 1000-1500 ЕД/л и/или креатинина более 150 мкмоль/л, дает основание обсуждать возможность трансформации ПЭ в аГУС. Дополнительным аргументом

в пользу этого предположения может свидетельствовать большее число пораженных органов (Ме числа пораженных органов в группе «аГУС» была 4,0[3,0;4,0]vs2,0[1,0;2,0] в группе «ПЭ+ТМА», $p < 0,0001$).

Особого внимания заслуживает группа «сепсис+ТМА», в которой среди КАС значительно чаще выявлялись инфекционные осложнения (у 30 из 35, 85,7%), чем в других группах («аГУС» - 42,3%, «КАФС» - 28,8%, «ПЭ+ТМА» - 7,1%). Следует отметить, что эти осложнения были представлены как акушерскими (внутриутробная инфекция), так и неакушерскими (мочевая, кишечная инфекции, грипп, COVID 19) инфекциями. При этом, если структура инфекционных осложнений в группах «сепсис+ТМА» и «аГУС» значимо не различалась ($p = 0,222$), у пациенток с сочетанием сепсиса с ТМА многократно и статистически значимо бессимптомная бактериурия преобладала над таковой при аГУС ($p = 0,005$). Это различие, с нашей точки зрения, могло быть связано со своевременным купированием инфекционных осложнений (мочевая, кишечная инфекции, эндометрит) антибиотиками у пациенток с аГУС, тогда как в группе «сепсис+ТМА» на момент развития острого эпизода инфекция в персистировала. К сожалению, бессимптомная бактериурия - самый частый вид инфекционной патологии в этой группе, который нередко остается без внимания акушеров-гинекологов из-за отсутствия выраженной клинической симптоматики (в отличие от гестационного пиелонефрита), хотя и наиболее распространен среди «неакушерских» форм патологии беременности. Сама по себе бессимптомная бактериурия, безусловно, не может рассматриваться как основная причина сепсиса, но в случае развития дополнительных осложнений беременности (ПЭ, оперативные вмешательства, кровотечение и др.), которые, с одной стороны, могут привести к неконтролируемой активации комплемента и вторичной ТМА, а с другой, дополнительно ослабить иммунную систему женщины, создав предпосылки к генерализации инфекционного процесса [20].

Клинико-лабораторные изменения, характерные только для группы «сепсис+ТМА», включали в себя артериальную гипо/нормотонию (в отличие от

наблюдаемой при аГУС и других формах ТМА с поражением почек артериальной гипертонии) [20, 117]. Так, медиана САД и ДАД в группе «сепсис+ТМА» составила 130,0 [100,0; 150,0] мм рт.ст. и 80,0 [70,0; 100,0] мм рт.ст., значимо различаясь с показателями АД в группе «аГУС» - САД 160,0 [150,0 ; 180,0], ДАД 100,0 [100,0; 100,0] ($p < 0,0001$). Таким образом, при развернутой картине послеродовой ТМА пониженные или даже нормальные показатели АД вместо ожидаемой АГ должны насторожить в отношении возможного развития/присоединения сепсиса [20]. Кроме того, в группе «сепсис+ТМА» в сравнении с другими группами отмечалось значимое повышение островоспалительных показателей (лейкоцитоз $19,0 [14,5; 25,0] \times 10^9/\text{л}$, значительно превышающий допустимый нормальный уровень лейкоцитов при беременности ($4-11 \times 10^9/\text{л}$) и выраженные коагулологические нарушения (значимое снижение фибриногена ($1,45 [1,0; 1,90]$ г/л и повышение Д-димера), обусловленные ДВС-синдромом, в основе которого лежит выраженная активация и истощение плазменного звена коагуляции с последующей вторичной активацией фибринолиза [346]. При этом у пациенток с аГУС, а также с КАФС и ПЭ, в большинстве случаев отмечалось закономерно нормальное содержание фибриногена. В этой ситуации повышенный уровень Д-димера можно рассматривать как начальные признаки активации фибринолиза. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с рекомендациями А. Shields с соавт.: обнаружение у беременной/родильницы лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом и коагулологических нарушений требует безотлагательного исключения воспалительного процесса и рассмотрения вопроса о назначении антибактериальной терапии. Помимо активации комплемента, вклад в развитие ТМА при сепсисе может вносить снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13, усугубляющее микроциркуляторное тромбообразование. Так, по данным литературы, у трети пациентов с сепсисом и ДВС-синдромом активность ADAMTS-13 составляет менее 50% от нормы [37], что согласуется с результатами нашего исследования. Так, 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.

Полученные нами результаты служат основанием дифференциально-диагностического алгоритма, использование которого может помочь в разграничении акушерского сепсиса с ТМА и аГУС. Представляется, что для диагностики/исключения сепсиса целесообразно использовать в качестве простых доступных клинических и лабораторных маркеров перенесенную во время беременности инфекцию (в первую очередь, инфекцию мочевых путей), показатели острого воспалительного ответа (нейтрофильный лейкоцитоз, повышенное содержание С-реактивного белка, пресепсина, прокальцитонина и др.), а также признаки ДВС-синдрома (гипофибриногенемия в сочетании с повышением D-димера).

Что касается различий между аГУС и КАФС, то в первую очередь в группе «КАФС» обращал на себя внимание отягощенный акушерский анамнез у большинства пациенток (64,3% vs 14,1% при аГУС, $p=0,015$), представленный ранними/поздними потерями плода, перенесенные, особенно «ранняя», ПЭ и/или HELLP-синдром (при этом ни в одном случае при подготовке к настоящей беременности не были исследованы АФА). Необходимо обратить внимание на то, что при крайне высоком темпе развития ПОН ОПП развилась только у 78,5% пациенток, а показатели креатинина были значимо ниже, чем у пациенток с аГУС (230,0 [105,0; 329,0] vs 444,0 [325,0; 610,0]). Таким образом, отягощенный акушерский анамнез или тромбоз в анамнезе, особенно в сочетании с тяжелой ПОН, но без значительного повышения креатинина, с нашей точки зрения, позволяют, скорее, обсуждать диагноз КАФС, чем аГУС, и требуют обязательного исследования всех трех классов АФА.

Основным фактором, влияющим, как и на почечный, так на общий прогноз пациенток с аГУС, было своевременное назначение комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. Так, полное восстановление функции почек наблюдалось у 80,3% пациенток, получавших экулизумаб vs 51,7% женщин, не получавших

препарат. Лечение экулизумабом значительно улучшило общую выживаемость (94,6% vs 65,5%, не получавших терапию, $p=0,0008$). При этом наилучшие результаты были получены при раннем, не позднее 1-2 недель, старте патогенетической терапии [13,22]. Расчет отношений шансов продемонстрировал, что назначение комплемент-блокирующей терапии в 9 раз ($p=0,0017$) увеличивает шанс выживаемости при акушерском аГУС. При этом раннее, не позднее 2-х недель, начало терапии экулизумабом, увеличивает шанс благоприятного исхода для матери в 7,64 раза ($p = 0,109$), а шанс восстановить функцию почек в 10,83 раза ($p = 0,005$). В то же время 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 неуправляемую активацию АПК. Однако действие КАС в акушерской практике по большей части слишком кратковременно для её поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента. Это позволяет в случае своевременного начала лечения экулизумабом быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента, а также дает основание для возможной отмены препарата после купирования ТМА и разрешения ОПП. На сегодняшний день однозначные рекомендации по продолжительности лечения аГУС экулизумабом отсутствуют, и решение об отмене препарата, как правило, принимается индивидуально. В качестве факторов риска рецидива ТМА после отмены экулизумаба, по данным наиболее крупного исследования, рассматриваются женский пол, наличие патогенных мутаций генов системы комплемента, семейный характер заболевания и повышенный уровень sC5b-9 в плазме крови [114]. В нашем исследовании экулизумаб был отменен в среднем через год у 34 из 53 выживших пациенток с аГУС и у 10 из 12 пациенток с другими формами ТМА. Ни у одной из них, в том числе у 2х пациенток с аГУС, имеющих патогенные мутации в генах комплемента, ТМА не рецидивировала, функция почек и гематологические показатели остаются стабильно нормальными.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности и целесообразности отмены комплемент-блокирующей терапии акушерского аГУС в случае достижения устойчивой ремиссии после выполнения генетического исследования системы комплемента при тщательном мониторинге клинико-лабораторных показателей.

В отсутствие комплемент-блокирующей терапии, по результатам кластерного анализа, основными прогностически неблагоприятными факторами у пациенток с аГУС были высокий уровень ЛДГ (более 2000 ЕД/л), тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и поражение 3х и более жизненно-важных органов и систем.

Крайне важным фактором неблагоприятного прогноза, по-видимому, также является присоединение инфекции, риск которой при обширном ишемическом повреждении тканей вследствие генерализованного микротромбообразования, развивающимся при аГУС, достаточно высок. Так, расчет выживаемости пациенток группы «аГУС» по сравнению с группой «сепсис+ТМА» продемонстрировал, что по сравнению с группой «аГУС» выживаемость в группе «сепсис+ТМА» была почти в 2 раза (55,0% vs 84,7%) ниже. Влияние инфекции на тяжесть течения и исход ТМА подтверждается и результатами, полученными в целом на всей когорте пациентов – так, риск смерти у пациенток с сочетанием ТМА и сепсиса оказался в 2,5 раза выше, чем при «изолированной» ТМА (ОШ 2.516 [1.05; 6.02], $p=0,038$).

Безусловно, наличие инфекции ограничивает возможность использования комплемент-блокирующей терапии. Несмотря на то, что не вызывает сомнения возможность избыточной активации комплемента при септическом ДВС-синдроме с развитием комплемент-опосредованной ТМА [36, 190], особенно при наличии других комплемент-активирующих состояний, и имеются единичные описания успешного использования экулизумаба у пациентов с сочетанием сепсиса и ТМА [36, 61, 126], однозначного мнения о возможности использования блокатора комплемента при сепсисе на сегодняшний день нет из-за риска реактивации сепсиса. Анализ результатов нашего исследования по использованию экулизумаба

в группе «сепсис+ТМА» продемонстрировал максимальный процент летальности, в группе с ранним («<1 недели») стартом комплемент-блокирующей терапии (4 из 6, 66,7%). Причиной смерти во всех случаях стала генерализация инфекции, что привело к усугублению выраженности и прогрессированию ТМА с ПОН и летальному исходу. В то же время в группе «2 недели», где экулизумаб назначался после уменьшения/исчезновения признаков системного воспалительного ответа, все пациентки выжили.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены предикторы развития акушерского аГУС, клинико-лабораторные особенности его течения (в первую очередь, поражения почек), определены факторы прогрессирования заболевания и основные подходы к терапии аГУС, ассоциированного с беременностью и ее осложнениями.

Атипичный ГУС, как общепопуляционный, так и ассоциированный с беременностью, является ультраредкой, орфанной патологией. По результатам изучения встречаемости аГУС 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 только сама беременность, как считалось изначально, а осложнения беременности, родов и послеродового периода, представляющие собой комплемент-активирующие состояния. При этом 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, значительно улучшившей прогноз пациенток с акушерским аГУС, ($p=0,0004$). При этом раннее, не позднее 2-х недель, начало терапии экулизумабом, увеличивает шанс благоприятного исхода для матери в 7,64 раза ($p = 0,109$), а шанс на полное восстановление функции почек в 10,83 раза ($p = 0,005$).

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 относится 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], $p=0,002$). 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. У пациенток 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. Установление 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония

аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром

а-аГУС – акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром

АД — артериальное давление

АКЛ — антитела к кардиолипину

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АНФ — антинуклеарный фактор

АПК – альтернативный путь комплемента

АСТ — аспартатаминотрансфераза

аТМА – акушерская тромботическая микроангиопатия

АФА — антифосфолипидные антитела

АФС — антифосфолипидный синдром

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

БМК – базальная мембрана клубочков

ВОЗ (всемирная организация здравоохранения)

ГД - гемодиализ

ГКБ — городская клиническая больница

ГП — гликопротеин

ГУС — гемолитико-уремический синдром

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗРП — задержка роста плода

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КАС – комплемент – активирующие состояния

КАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром

КПК – классический путь комплемента

ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПК – лектиновый путь комплемента
ЛПС - липополисахарид
МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия
МАК – мембрано-атакующий комплекс
МКБ — международная классификация болезней
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная терапия
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НМГ — низкомолекулярные гепарины
ОПП — острое повреждение почек
ОРДС — острый респираторный дистресс синдром
ОШ – отношение шансов
ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром
ПВ — протромбиновое время
ПДФ – продукты деградации фибрина
ПОН – полиорганная недостаточность
ПТИ — протромбиновый индекс
ПО - плазмообмен
ПУ — протеинурия
ПЭ — преэклампсия
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
СЗ – СЗ – компонент комплемента
САД — систолическое артериальное давление
СЗП – свежезамороженная плазма
СКВ — системная красная волчанка
СКр — сывороточный креатинин
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТМА — тромботическая микроангиопатия

- тПН – терминальная почечная недостаточность
- ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
- УЗДГ — ультразвуковая доплерография
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФГБУ— федеральное государственное бюджетное учреждение
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ЦНС – центральная нервная система
- ЩФ — щелочная фосфатаза
- ЭК – эндотелиальные клетки
- ADAMTS13 — A DisintegrinAnd Metalloprotease with ThromboSpondin 13
- CFB – фактор В (англ. – factor B)
- CFH – фактор Н (англ. – factor H)
- CFI – фактор I (англ. – factor I)
- CFD – фактор D (англ. – factor D)
- DAF - фактор ускорения распада компонента (англ - decay accelerating factor)
- IL —интерлейкин (англ. —interleukin)
- FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (англ. - Food and Drug Administration)
- Нв — гемоглобин (англ. —hemoglobin)
- HELLP-синдром— (англ. — Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)
- МСР – мембранный кофакторный протеин
- PIGF — плацентарный фактор роста (англ. — Placental Growth Factor)
- PLASMIC – шкала для стратификации риска вероятности тяжелого дефицита активности ADAMTS-13 <10% (тромбоциты, лизис, активное злокачественное новообразование, трансплантация солидных органов или стволовых клеток, средний объем клеток (MCV), международное нормализованное отношение (МНО), креатинин). (англ. - platelet, lysis markers, active malignancy, no solid organ

or stem cell transplantation, mean cell volume (MCV), international normalized ratio (INR) and creatinine)

sFlt-1—растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. — Soluble fms-like tyrosine kinase-1)

sVEGFR-1 – растворимый рецептор эндотелиального фактора роста сосудов-1 (англ. - soluble vascular endothelial growth factor receptor 1)

sEng – растворимый эндоглин (англ. – soluble endoglin),

СТЕС-ГУС – типичный гемолитико-уремический синдром

TGF — трансформирующий фактор роста

THBD – тромбомодулин

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (англ. – vascular endothelial growth factor)

VWF – фактор фон Виллебранда (англ – von Willebrand Factor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Плацентарные факторы ангиогенеза и дифференциальная диагностика при массивной протеинурии у беременных. Клиническое наблюдение и обзор литературы. / А.В.Беспалова, Н.Л.Козловская, Ю.В.Коротчаева, Т.В. Бондаренко. // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 431-439.
2. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. / В.О.Бицадзе, Д.Х.Хизроева, Л.Э.Идрисова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – N2. – С.32-53.
3. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. / К.А.Демьянова, Н.Л.Козловская, Л.А.Боброва [и др.] // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn769>.
4. Генетические особенности взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в России / К.А.Демьянова, Н.Л.Козловская, Л.А.Боброва [и др.] // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 41-47.
5. Изменения в системе комплемента у больных с «катастрофическим» антифосфолипидным синдромом. / К.А.Демьянова, Н.Л.Козловская, Е.М.Шилов [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86(6). – С. 30-37.
6. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде : [Утверждены Минздравом РФ]. Москва – 2021 (24.06.2021).
7. Клинические рекомендации. Атипичный гемолитико-уремический синдром у взрослых» : [Утверждены Минздравом РФ]. Москва – 2021.
8. Катастрофический антифосфолипидный синдром у молодой больной системной красной волчанкой / Козловская Н.Л. Томилина Н.А. Столяревич Е.С. [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. – Т.12(3). – С.208-219.
9. Козловская, Н.Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике: первый российский опыт диагностики и лечения / Н.Л. Козловская, Ю.В.

Коротчаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 6. – С. 95-104.

10. 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.

11. Козловская, Н.Л. 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.

12. 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.

13. 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. DOI: 10.26442/terarkh201890628-34.

14. 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 DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-81-91.

15. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Взгляд нефролога. / Н.Л.Козловская, Л.И.Меркушева, Т.В.Кирсанова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1. - №1. – С. 13-21.

16. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. / Н.Л.Козловская, Е.М.Шилов, Н.А.Метелева [и др.] // Тер. арх. – 2006. – Т. 5. – С.21-31.

17. Коротчаева, Ю.В. Острое почечное повреждение в акушерской практике: фокус

на атипичный гемолитико-уремический синдром / Ю.В.Коротчаева, Н.Л. Козловская // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 12. – С. 69-73.

18. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома / Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2017. – № 1. – С. 12-17.

19. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) / Ю.В.Коротчаева, Н.Л. Козловская, Т.В. Бондаренко, Г.А.Веселов // Нефрология. –2015. –Т. 19. – №2. –С. 76-81.

20. 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.

21. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение / Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – 31 (2). – С. 43-50.

22. 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.

23. 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.

24. "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.

25. Диагностическое заблуждение как причина эффективного лечения / Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман [и др.] // Нефрология и диализ. – 2018. – Т.20. – № 1. – С. 85-91 DOI: 10.28996/1680-4422-2018-1-85-91.

26. 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. – Т.32. – №3. – С. 36-44. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-36-43.
27. Меркушева, Л.И. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы). / Л.И. Меркушева, Н.Л.Козловская // Нефрология. – 2018. – Т.2. – №22. – С.30-38. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38.
28. Акушерские причины материнской смертности. Результаты патологоанатомических исследований. / Л.М. Михалёва, А.Г. Коноплянников, Я.Ю. Кудрявцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19(4) . – С.99–109. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-99-109.
29. Национальные рекомендации. Национальные рекомендации по диагностике и лечению нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом: [Утверждены Минздравом РФ]. Москва – 2015.
30. Российская Федерация. Министерство науки и высшего образования. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 февраля 2017 г. № 15-4/10/2-728. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Москва – 2017. – 45 с. – ISBN: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/12.pdf>.
31. Попов, Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Попов Тарас Вячеславович; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Москва, 2006. – 26 с.
32. Рогов, В.А. Почки и беременность. Руководство для врачей. «Нефрология» (2000) под редакцией И.Е.Тареевой. /В.А. Рогов, Н.Б. Гордовская. – Москва : Медицина, 2000. – 464 с. – ISBN 5-225-04195-7. – Текст : непосредственный.

33. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение; под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда. - 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинское информационное агенство, 2017. – 406 с. – ISBN 978-5-8948-1797-2. – Текст: непосредственный.
34. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. / Р.И. Шалина, Л.М. Михалёва, М.А. Симухина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т.16(6). – С.16-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23.
35. Abalos, E. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. / E. Abalos, C. Cuesta, A. L. Grosso. // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. –2013. – Vol.170. – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
36. Abe, T. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. / T. Abe // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96. – № 6. –P. 6056.
37. Complement Activation in Human Sepsis is Related to Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation / T. Abe, K. Kubo, S.Izumoto [et al.] // Shock. – 2020. – Vol.54. – №2. – P.198-204. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001504.
38. ACOG Committee Opinion No 743: Low-dose aspirin use during pregnancy // Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol.132. – №1. – P. 44–52.
39. Pregnancy-related acute kidney injury: Etiologies and short-term outcomes in a tertiary hospital in Southwest Nigeria. / O.A.Adejumo, A.A. Akinbodewa, O.C. Enikuomehin [et al.] // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2019. – Vol. 30. – №6. – P.1423-1430. doi: 10.4103/1319-2442.275487.
40. Complement terminal Pathway Activation is Associated with Organ Failure in Sepsis Patients. / F.M.Ahmad, M.'A.Al-Binni, A.B.Hani [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2022. – Vol.8. – №15. – P. 153-162. DOI: 10.2147/JIR.S344282.
41. Eculizumab use in a tertiary care nephrology center: data from the Vienna TMA cohort. / C. Aigner, M. Gaggl, G. Stemer [et al.] // Journal of Nephrology. – 2022. – Vol.

35. – №2. – P. 451-461. DOI: 10.1007/s40620-021-00981-8.
42. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. / C. Aigner, A. Schmidt, M. Gaggl, G.Sunder-Plassmann // *Clinical Kidney Journal*. – 2019. – Vol.12. – №3. – P. 333-337. DOI: 10.1093/ckj/sfz040.
43. Course of preeclampsia in chronic kidney disease (CKD) / M. Alekseeva, K. Demyanova, N. Kozlovskaya [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol.1. – №40(Suppl 1). – P. 277. DOI: 10.1097/01.hjh.0000838384.65276.4e.
44. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. / J.Alijotas-Reig, E.Esteve-Valverde, A.Anunciación-Llunell [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol.11. – № 3. – P. 675. DOI: 10.3390/jcm11030675.
45. Alladin, A.A. Preeclampsia: systemic endothelial damage leading to increased activation of the blood coagulation cascade. / A.A. Alladin, M. J. Harrison. // *Journal of Biotechnology Research*. – 2012. – Vol.4. – P. 26-43.
46. Altschule, M.D. A rare type of acute thrombocytopenic purpura: wide-spread formation of platelet thrombi in capillaries. / M.D.Altshule. // *The New England Journal of Medicine*. – 1942. – Vol.227. – P.477-479.
47. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin no. 202: gestational hypertension and preeclampsia. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol.133. – №1. – P.1.
48. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. / L.Andreoli, C.B.Chighizola, A.Banzato [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2013. – Vol.65. – P.1869–1873.
49. Arnold, D.M. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. / D.M. Arnold, C.J. Patriquin, I. Nazy. // *Canadian Medical Association Journal*. – 2017. – Vol.189. – P.153–E159.
50. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International consensus statement

- on classification criteria and treatment guidelines. / R.A. Asherson, R. Cervera, P.de Groot [et al.] // *Lupus*. – 2003. – Vol.12. – P.530-534.
51. Baehr, G. An acute febrile anemia and thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thromboses of capillaries and arterioles / G. Baehr, P. Klemperer, A.Schifrin // *Transactions of the Association of American Physicians*. – 1936. – Vol.51. – P.43-58.
52. Banadakoppa, M. Common variants of fetal and maternal complement genes in preeclampsia: pregnancy specific complotype. / M.Banadakoppa, M.Balakrishnan, C.Yallampalli // *Scientific Reports*. – 2020. – V.10. – P.4811. DOI:10.1038/s41598-020-60539-9.
53. Complement activation is a crucial pathogenic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome. / A.Barratt-Due, Y. løisand, H.L.Orrem [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol.55. – №7. – P.1337–1339.
54. Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia, serum C3NeF, and glomerular deposits of C3. / P.Barre, B.S.Kaplan, J-P.de Chadarevian, K.N.Drummond // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 1977. – Vol.101. –P.357–361.
55. Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis. / M.Bauer, H.V.Groesdonk, F.Preissing [et al.] // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol.70. – №8. – P.673-680. DOI: 10.1007/s00101-021-00917-8.
56. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. / G.Bayer, F.von Tokarski, B.Thoreau [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2019. – Vol.14. – №4. – P.557-566. DOI: 10.2215/CJN.11470918.
57. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. / P.K.Bendapudi, S.Hurwitz, A.Fry [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2017. – Vol.4. – №4. – P.157–e164.
58. Berezki, D.Jr. Pregnancy and acute ischemic stroke. / D.Jr.Berezki // *Orvosi Hetilap*. – 2016. – Vol.157. – №20. – P.763–6. DOI: 10.1556/650.2016.30421.
59. European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. / N.Besbas., D. Karpman, D. Landau [et al.] // *Kidney International*. – 2006. – Vol.70. – №3. – P.423–

431.

60. The tick-over theory revisited: formation and regulation of the soluble alternative complement C3 convertase (C3(H₂O)Bb). / F. Bexborn, P.O. Andersson, H. Chen [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2008. – Vol.45. – P.2370–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.11.003.

61. The use of eculizumab in *Capnocytophaga canimorsus* associated thrombotic microangiopathy: a case report. / M.H. Bjørkto, A. Barratt-Due, I. Nordøy [et al.] // *BioMed Central Infectious Diseases*. – 2021. – Vol.21. – №1. – P.137. DOI: 10.1186/s12879-021-05789-2.

62. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. / M. Blasco, E. Guillén, L.F.Quintana [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2020. – Vol.14. – № November 4. – P.1055-1066. DOI: 10.1093/ckj/sfaa195.

63. Complement Mediated Endothelial Damage in Thrombotic Microangiopathies. / M. Blasco, E. Guillén-Olmos, M. Diaz-Ricart, M.Palomo // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2022. – Vol.4. – P.9:811504. DOI: 10.3389/fmed.2022.811504.

64. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. / K.K.Booth, D.R.Terrell, S.K.Vesely, J.N.George // *American Journal of Hematology*. – 2011. – Vol.86. – № 9. – P.743-51. DOI: 10.1002/ajh.22091.

65. HELLP syndrome: a rare, early presentation at 17 weeks of gestation. / E. Bornstein, Y. Barnhard, R. Atkin, M.Y.Divon. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – Vol.110. – №2. – P.525–527.

66. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. / E. Bresin, E. Rurali, J. Caprioli [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Vol.24. – P.475–86.

67. Brocklebank, V. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. / V. Brocklebank, K.M. Wood, D.Kavanagh. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – Vol.13. – № February 7. – P.300-317. DOI: 10.2215/CJN.00620117.

68. The “great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R.Romero // *American Journal of Obstetrics*

- and Gynecology. – 2011. – Vol.204. – №3. –193–201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
69. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. / A. Bruel, D. Kavanagh, M. Noris [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol.12. – № 8. – P.1237–1247. DOI: 10.2215/cjn.00280117.
70. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. / F. Bu, T. Maga, N.C. Meyer [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – Vol.25. – №1. – P.55-64. DOI:10.1681/ASN.2013050453.
71. Sepsis in pregnancy and the puerperium. / C.E.G. Burlinson, D. Sirounis, K.R. Walley, A.Chau // *International journal of obstetric anaesthesia*. – 2018. – Vol.36. – P.96–107. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010.
72. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. / G.J. Burton, A.W. Woods, E.Jauniaux, J.C.Kingdom. // *Placenta*. – 2009. – Vol.30. – №6. – P.473–82. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.
73. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. / G.J.Burton, H.W. Yung, T. Cindrova-Davies, D.S. Charnock-Jones. // *Placenta*. – 2009. – Vol.30(Suppl A). – P.43–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.11.003.
74. Burwick, R.M. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. / R.M. Burwick, B.B.Feinberg // *Placenta*. – 2013. – Vol.34. – P.201–203.
75. Kidney–placenta crosstalk in health and disease. / O.Cabarcas-Barbosa, O.Capalbo, A.Ferrero-Fernández, C.G.Musso // *Clinical Kidney Journal*. – 2022. – Vol.15. – №7. – P.1284–1289. DOI:10.1093/ckj/sfac060.
76. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. / J.M.Campistol, M.Arias, G.Ariceta [et al.] // *Nefrologia*. – 2015. – Vol.35. – P.421–447.
77. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. / J.Caprioli, F.Castelletti, S.Bucchioni [et al.] // *Human*

Molecular Genetics. – 2003. – Vol.12. – №24. – P.3385–95.

78. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. / J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. - № August 15. – P.1267-1279. DOI: 10.1182/blood-2005-10-007252.

79. Is Endothelial Activation a Critical Event in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura? / R. Cauchois, R. Muller, M. Lagarde [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 18. – P.758. DOI: 10.3390/jcm12030758.

80. Eculizumab in secondary atypical hemolytic uraemic syndrome. / T. Cavero, C. Rabasco, A. Lopez [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2017. – Vol.32. – P.466–474. DOI:10.1093/ndt/gfw453.

81. Cervera, R. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. / R. Cervera, I. Rodríguez-Pintó, G. J. Espinosa // *Journal of Autoimmunity*. – 2018. – Vol.92. – P.1–11. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.05.007.

82. Plasma soluble endoglin concentration in pre-eclampsia is associated with an increased impedance to flow in the maternal and fetal circulations. / T. Chaiworapongsa, R. Romero, J.P.Kusanovic [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol.35. – №2. – P.155–62. DOI: 10.1002/uog.7491.

83. Chang, A. Thrombotic microangiopathy and the kidney. / Chang A. // *Diagnostic histopathology*. – 2017. – Vol.23. – P.101–108.

84. Chang, J.C. Disseminated intravascular coagulation (DIC): is it fact or fancy? / J.C. Chang. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2018. – Vol.29. – P.330–337.

85. Chang, J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. / J.C.Chang // *Thrombosis Journal*. – 2019. – V.17. – № 30. – P.10. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4.

86. Chang, J.C. Thrombocytopenia in critically ill patients due to vascular microthrombotic disease: pathogenesis based on “two activation theory of the endothelium” / J.C.Chang // *Vascular Diseases and Therapeutics*. – 2017. – Vol.2. – P.1–

7. DOI: 10.15761/VDT.1000132.

87. Chang, J.C. Thrombogenesis and thrombotic disorders based on ‘two-path unifying theory of hemostasis’: philosophical, physiological and phenotypical interpretation. / J.C. // Chang Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2018. – Vol.29. – P.585–595.

88. Chang, J.C. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. / J.C.Chang // Thrombosis Journal. – 2018. – Vol.16. – P.20.

89. Chaturvedi, S. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. / S.Chaturvedi, E.M.Braunstein, R.A.Brodsky // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol.19. – № 3. – P.607-616. DOI: 10.1111/jth.15082.

90. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. / S. Chaturvedi, E.M. Braunstein, X. Yuan [et al] // Blood. – 2020. – Vol. 135. – № 4. – P.239-251. DOI: 10.1182/blood.2019003863.

91. Chiasakul, T. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. / T. Chiasakul, A.Cuker // Hematology American Society of Hematology Education Program. – 2018. – Vol.1. – P.530–538.

92. Complement 3 deficiency impairs early pregnancy in mice. / W.N. Chow, Y.L. Lee, P.C. Wong [et al] // Molecular Reproduction and Development. – 2009. – Vol.76. – №7. – P.647-55. DOI: 10.1002/mrd.21013.

93. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. / W.F. Clark, S.S. Huang, M.W. Walsh [et al] // Kidney International. – 2016. – Vol.90. – P.974-984. DOI:10.1016/j.kint.2016.06.009.

94. Coppo, P. Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. / P.Coppo // Transfusion and Apheresis Science. – 2017. – Vol.56. – P.52–56. DOI: 10.1016/j.transci.2016.12.019.

95. Calcium and Pre-eclampsia Study Group; on behalf of the Calcium and Pre-eclampsia Study Group Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. / G. Cormick, A.P. Betran, A. Ciapponi [et al] //

- Reproductive Health. – 2016. – Vol.13. – P.83. DOI: 10.1186/s12978-016-0197-x.
96. Dashe, J.S. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. / J.S. Dashe, S.M. Ramin, F.G.Cunningham // *Obstetrics & Gynecology*. – 1998. – Vol.91. – P.662–668.
97. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: us preventive services task force recommendation statement. / K.W. Davidson, M.J. Barry, C.M. Mangione [et al] // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol.326. – №12. – P.1186–1191.
98. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. / C.C. Deford, J.A. Reese, L.H. Schwartz [et al] // *Blood*. – 2013. – Vol.122. – P.2023–2029. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496752.
99. Mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 is crucial for lectin pathway activation in human serum, whereas neither MASP-1 nor MASP-3 is required for alternative pathway function. / S.E. Degn, L. Jensen, A.G. Hansen [et al] // *Journal of Immunology*. – 2012. – Vol.1950. – №189. – P.3957–69. DOI: 10.4049/jimmunol.1201736.
100. Delvasto-Nuñez, L. It takes two to thrombosis: Hemolysis and complement. / L. Delvasto-Nuñez, I. Jongerius, S. Zeerleder. // *Blood Reviews*. – 2021. – Vol.50. – №50. – P.100834. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100834.
101. Dempfle, C.E. Coagulopathy of sepsis. / C.E.Dempfle. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2004. – Vol.91. – P.213–224. DOI: 10.1160/TH03-03-0182.
102. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. / J.T. den Dunnen, R. Dalgleish, D.R. Maglott [et al] // *Human Mutation*. – 2016. – Vol.37. – №6. – P.564-569. DOI:10.1002/humu.22981.
103. Complement in pregnancy: a delicate balance. / K.J. Denny, T.M. Woodruff, S.M. Taylor, L.K.Callaway. // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2013. – Vol. 69. – №1. – P.3-11. DOI: 10.1111/aji.12000.

104. IL-17-mediated oxidative stress is an important stimulator of AT1-AA and hypertension during pregnancy. / P. Dhillon, K. Wallace, F. Herse [et al] // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* – 2012. – Vol. 303. – № 4. – P.353-8. DOI: 10.1152/ajpregu.00051.2012.
105. Histologic features of intestinal thrombotic microangiopathy in pediatric and young adult patients after hematopoietic stem cell transplantation. / J.El-Bietar, M. Warren, C. Dandoy [et al] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2015. – Vol.21. – P.1994–2001.
106. Elvington, M. Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space / M. Elvington, M.K. Liszewski, J.P. Atkinson // *Immunological Reviews.* – 2016. – Vol. 274. – № 1. – P.9–15.
107. Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. / K. Emirova, E. Volokhina, E. Tolstova, B.van den Heuvel // *BMJ Case Reports.* – 2016. – Vol.15. – № 15. – P.2016.
108. Vascular endothelial growth factor a signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. / V. Eremina, S. Cui, H. Gerber [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2006. – Vol.17. – № 3. – P.724-35. DOI: 10.1681/ASN.2005080810.
109. DIC in Pregnancy - Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. / O. Erez, M. Othman, A. Rabinovich [et al] // *Journal of Blood Medicine.* – 2022. – Vol. 13. – № Jan 6. – P.21-44. DOI: 10.2147/JBM.S273047.
110. Histopathological features of thrombotic microangiopathies in renal biopsies. / M.E.Neto, L.de M. Soler, H.V.G.Vasconcelos [et al] // *Journal of Nephropathology .* – 2019. – Vol.8. – P.27.
111. ADAMTS13 Endopeptidase Protects against Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor-Induced Thrombotic Microangiopathy. / L. Erpenbeck, M. Demers, Z.K. Zsengellér [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2016. – V.27. – № 1. – P.120-31. DOI: 10.1681/ASN.2014121165.

112. Fakhouri, F. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. / F. Fakhouri, V. Fremeaux-Bacchi // *Nature Clinical Practice Nephrology*. – 2007. – Vol.3. – P.679-687.
113. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. / F. Fakhouri, L. Roumenina, F. Provot [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology JASN*. – 2010. – Vol.21. – №.5. – P.859–867. DOI: 10.1681/ASN.2009070706.
114. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. / F. Fakhouri, M. Scully, G. Ardissino [et al] // *Journal of Nephrology*. – 2021. – Vol.34. – №5. – P.1581-1590. DOI: 10.1007/s40620-021-01025-x.
115. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. / F. Fakhouri, M. Scully, F. Provôt [et al] // *Blood*. – 2020. – Vol.136. – №19. – P.2103-2117. DOI: 10.1182/blood.2020005221.
116. Fakhouri, F. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. / F. Fakhouri, C. Verceel, V. Frémeaux-Bacchi. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2012. – Vol.7. – №12. –P.2100-6.
117. Haemolytic uraemic syndrome. / F. Fakhouri, J. Zuber, V. Fremeaux-Bacchi [et al] // *Lancet*. – 2017. – V.390. – P.681-696.
118. Fakhouri, F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. / F. Fakhouri // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2016. – Vol.54. – P.199–202. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
119. Complement-induced activation of MAPKs and Akt during sepsis: role in cardiac dysfunction. / F. Fattahi, M. Kalbitz, E.A. Malan [et al] // *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. – 2017. – Vol.31. – P.4129–39. DOI: 10.1096/fj.201700140R.
120. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. / W.J.C. Feitz, N.C.A.J. van de Kar, D. Orth-Höller [et al] // *Journal of Medical Genetics*. – 2018. – Vol.30. – №4. – P.400-409. DOI: 10.1007/s11825-018-0216-0.
121. Epidemiology of sepsis in Germany: incidence, mortality and associated costs of

- care 2007–2013. / C. Fleischmann, M. Hartmann, C. Hartog [et al] // *Intensive Care Medicine Experimental*. – 2015. – Vol.3. – P.A50. DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A50.
122. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. / L.C. Fox, S.J. Cohny, J.Y. Kausman [et al] // *Nephrology (Carlton)*. – 2018. – Vol.23. – P.507–517.
123. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. / M. Frimat, M. Decambon, C. Lebas [et al] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – Vol.68. – №1. – P.50-57.
124. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. / M. Furlan, R. Robles, M. Galbusera [et al] // *The New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol.339 . – №22. – P.1578-84. DOI: 10.1056/NEJM199811263392202.
125. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. / M. Gaggl, C. Aigner, D. Csuka [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – Vol.29. – №3. – P.1020-1029. DOI: 10.1681/ASN.2016090995.
126. A case report of a child with sepsis induced multiorgan failure and massive complement consumption treated with a short course of Eculizumab: A case of crosstalk between coagulation and complement? / S. Galic, D. Csuka, Z. Prohászka [et al] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol.98. – №4. – P.14105. DOI: 10.1097/MD.00000000000014105.
127. Gan, J. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians: a systematic review and meta-analysis. / J. Gan, H. He, H. Qi. // *Hypertension in Pregnancy*. – 2016. – Vol.35. – №3. – P.426–435.
128. Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. / C. Gasser, E. Gautier, A. Steck [et al] // *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. – 1955. – Vol.85. – P.905–9.
129. Gavriilaki, E. Complement in thrombotic microangiopathies: unrevealing Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. / E. Gavriilaki, A. Anagnostopoulos,

D.C. Mastellos // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol.10. – P.337. DOI:10.3389/fimmu.2019.00337.

130. High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant. / J. Gebhart, F. Posch, S. Koder [et al] // *Blood Advances*. – 2019. – Vol.3. – №5. – P.769–776. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026948.

131. George, J.N. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. / J.N. George, C.M. Nester, J.J. McIntosh. // *Hematology: the American Society of Hematology Education Program*. – 2015. – Vol.2015. – P.644–648. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.644.

132. George, J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. / J.N. George // *Blood*. – 2010. – Vol.116. – P.4060–4069. DOI: 10.1182/blood-2010-07-271445.

133. George, J.N. Syndromes of thrombotic microangiopathy. / J.N. George, C.M. Nester // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol.371. – №.7. – P.654-666. DOI: 10.1056/NEJMra1312353.

134. Gerard, C. Complement C5a in the sepsis syndrome—too much of a good thing? / C. Gerard // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol.348. – P.167–9. DOI: 10.1056/NEJMcibr022995.

135. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction / G. Girardi, D. Yarilin, J.M. Thurman [et al] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2006. – Vol.203. – P.2165–2175. DOI: jem.20061022.

136. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. / G. Girardi, R. Bulla, J.E. Salmon, F. Tedesco // *Molecular Immunology*. – 2006. – Vol.43. – P.68-77.

137. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. / E.G. de Jorge, J.J.E. Caesar, T.H. Malik [et al] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2013. – Vol.110. – P.4685–90. DOI: 10.1073/pnas.1219260110.

138. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome / E.G. de Jorge, C.L. Harris, J. Esparza-Gordillo [et al] //

- Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2007. – Vol.104. – P.240-5.
139. Factor H competitor generated by gene conversion events associates with atypical hemolytic uremic syndrome. / E.G. de Jorge, A. Tortajada, S.P. García [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – Vol.29. – P.240–9.
140. The Role of Endothelial Cell Injury in Thrombotic Microangiopathy. / R.J. Goldberg, T. Nakagawa, R.J. Johnson, J.M. Thurman // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2010. – Vol.56. – P.1168–1174. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.06.006.
141. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. / J.A. Gómez-Puerta, R. Cervera, G. Espinosa [et al] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol.66. – №6. – P.740–746. DOI: 10.1136/ard.2006.061671.
142. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. / T.H. Goodship, H.T. Cook, F. Fakhouri [et al] // *Kidney International*. – 2017. – Vol.91. – P.539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
143. Gray, K.J. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. / K.J. Gray, R. Saxena, S.A. Karumanchi // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol.218. – P.211–218. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.562.
144. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. / L.A. Greenbaum, M. Fila, G. Ardissino [et al] // *Kidney International*. – 2016. – Vol.89. – P.701–711. DOI:10.1016/j.kint.2015.11.026.
145. Functional Assessment of Fatigue and Other Patient-Reported Outcomes in Patients Enrolled in the Global aHUS Registry. / L.A. Greenbaum, C. Licht, V. Nikolaou [et al] // *Kidney International Reports*. – 2020. – Vol.5. – №8. – P.1161-1171. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.05.003.
146. Greer, I.A. Anticoagulants in pregnancy. / I.A. Greer // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2006. – Vol.21. – P.57–65. DOI: 10.1007/s11239-006-5578-5.
147. Gupta, M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. / M.

- Gupta, B.B. Feinberg, R.M. Burwick // *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol.12. – P.29-34, ISSN 2210-7789, <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>.
148. Gupta, M. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. / M. Gupta, S. Govindappagari, R.M. Burwick. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol.135. – №1. – P.46-58.
149. Effect on mother and child of eculizumab given before caesarean section in a patient with severe antiphospholipid syndrome: A case report. / A.Gustavsen, L.Skattum, G.Bergseth [et al] // *Medicine*. – 2017. – Vol.96. – P.6338.
150. Habib, R. Maladie thrombotique artériolocapillaire du rein chez l'enfant. / R. Habib, H. Mathieu, T. Royer // *Revue europeenne d'etudes cliniques et biologiques*. – 1958. – Vol.3. – P.891–894.
151. Haller, H. The role, use and pathophysiology of the complement system. / H. Haller. – Текст : электронный // Hot Topics in Nephrology session presented at ERA-EDTA 2021. – Available at <https://www.eraedta.org/en/virtual-meeting/#!/resources/the-role-use-and-pathophysiology-of-the-complement-system> (accessed August 2021).
152. Thrombotic Microangiopathy Syndromes-Common Ground and Distinct Frontiers. / R.M. Hanna, K. Henriksen, K. Kalantar-Zadeh [et al] // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2022. – Vol.29. – №2. – P.149-160. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.11.006.
153. Hansen, D.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura / D.L.Hansen, A.C.Nilsson, H.Frederiksen // *Ugeskrift for Læger*. – 2021. – Vol. 183. – №42. – P.V03210230.
154. Haram, K. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. / K. Haram, J.H. Mortensen, B. Nagy // *Journal of Pregnancy*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 910751.
155. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. / S.E. Hiby, R. Apps, A.M. Sharkey [et al] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol.120. – P.4102–4110.
156. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M.K. Hoffman, S.S. Goudar, B.S. Kodkany [et al] // *Lancet*. – 2020. – V.395. – №10220. – P.285–293.

157. Holers, V.M. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. / V.M. Holers // *Immunological Reviews*. – 2008. – Vol.223. – P.300–16.
158. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. / A. Huerta, E. Arjona, J. Portoles [et al] // *Kidney International*. – 2018. – Vol. 93. – №2. – P.450-459. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
159. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: a clinical practice guideline in China (2020) / Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association (2020). // *Zhonghua fu chan ke za zhi*. – 2020. – Vol.55. – №April 25. – P.227–38.
160. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. / T.Iba, J.M.Connors, I.Nagaoka, J.H.Levy // *International Journal of Hematology*. – 2021. – Vol.113. – №1. – P.24-33. DOI: 10.1007/s12185-020-03053-y.
161. Iba, T. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. / T. Iba, S. Gando, J. Thachil. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol.12. – P.1010–1019. DOI: 10.1111/jth.12596.
162. Iba, T. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. / T. Iba, J.H. Levy // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol.16. – №2. – P.231–241. DOI: 10.1111/jth.13911.
163. Puerperal sepsis and multiple organ dysfunctions caused by group A streptococcus. / M.A. Imran, N. Shaikh, A. Chanda, G. Abdul // *Qatar Medical Journal*. – 2019. – Vol.2019. – P.83. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.83.
164. Validation of the PLASMIC score at a University Medical Center. / R. Jajosky, M. Floyd, T. Thompson, J. Shikle // *Transfusion and apheresis science*. – 2017. – Vol.56. – №4. – P.591–594.
165. Mutations in atypical hemolytic uremic syndrome provide evidence for the role of calcium in complement factor I. / A. Java, J. Atkinson, Z. Hu, N. Pozzi // *Blood*. – 2023. – Vol. – 142. – №6. – P.181–96. DOI: 10.1182/blood.2022019361.
166. Java, A. The Role of Complement in Autoimmune Disease-Associated Thrombotic

- Microangiopathy and the Potential for Therapeutics. / A. Java, A.H.J. Kim // *The Journal of Rheumatology*. – 2023. – V.50. – №6. – P.730-740. DOI: 10.3899/jrheum.220752.
167. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. / M.K. Jena, N.R. Sharma, M.Petitt [et al] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol.10. – №Jun 24. – P.953. DOI: 10.3390/biom10060953.
168. Jokiranta, T.S. HUS and atypical HUS. / T.S. Jokiranta. // *Blood*. – 2017. – Vol.129. – №21. – P.2847-2856. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709865.
169. Kaca, W. Activation of complement by human hemoglobin and by mixtures of hemoglobin and bacterial endotoxin. / W. Kaca, R. Roth. *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1995. – Vol.1245. – P.49-56.
170. Complement destabilizes cardiomyocyte function in vivo after polymicrobial sepsis and in vitro. / M. Kalbitz, F. Fattahi, T.J. Herron [et al] // *Journal of Immunology*. – 2016. – Vol.197. – P.2353–61. DOI: 10.4049/jimmunol.1600091.
171. Kaplan, B.S. Hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes: an important subset. / B.S. Kaplan // *Journal of Clinical Nephrology*. – 1977. – Vol.8. – P.495–498.
172. Kaplan, B.S. Hemolytic uremic syndrome in families. / B.S. Kaplan, R.W. Chesney, K.N. Drummond // *The New England Journal of Medicine*. – 1975. – Vol.292. – P.1090–1093.
173. Peripheral gangrene complicating idiopathic and recessive hemolytic uremic syndromes. / B.S. Kaplan, C.D. Garcia, R.W. Chesney [et al] // *Journal of Nephrology*. – 2000. – Vol.14. – P.985–989. DOI: 10.1007/s004670050058.
174. Disseminated intravascular coagulation score and sepsis-induced coagulopathy score in prediction of COVID-19 severity: A retrospective analysis. / M. Kapoor, P.K. Panda, L.K. Saini, Y. Bahurupi // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2021. – Vol.25. – №12. – P.1357–63. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24056.
175. Targeting Complement Pathways in Polytrauma- and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction. / E.Karasu, B.Nilsson, J.Köhl [et al] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – V.10. – P.543. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00543.
176. Sporadic cases of hemolytic uremic syndrome associated with fatcal cytotoxin and

- cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. / M.A.Karmali, B.T.Steele, M.Petric, C. Lim // *Lancet*. – 1983. – Vol.1. – P.619-620.
177. Safety and effectiveness of Eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. / H. Kato, Y. Miyakawa, Y. Hidaka [et al] // *Journal of Clinical & Experimental Nephrology*. – 2018. – Vol.23. – №1. – P.65–75. DOI:10.1007/s10157-018-1609-8.
178. Kazzaz, N.M. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. / N.M. Kazzaz, W.J. McCune, J.S. Knight // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2016. – Vol.28. – P.218–227. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000269.
179. Late onset preeclampsia is not an innocuous condition. / L. Kenneth, D.R. Hall, S. Gebhardt, D. Kenneth L, Hall DR, Gebhardt S, Grove D. // *Hypertension in Pregnancy*. – 2010. – Vol.29. – №3. – P.262–70. DOI: 10.3109/10641950902777697.
180. Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. / R.S.Keshari, R.Silasi, N.Ioan [et al] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2017. – Vol.114. – №31. – P.E6390-E6399. DOI: 10.1073/pnas.1706818114.
181. Kim, Y.J. A new pathological perspective on thrombotic microangiopathy. / *Kidney Research and Clinical Practice*. – 2022. – Vol.41. – №5. – P.524-532. DOI: 10.23876/j.krcp.22.010.
182. Kise, T. Successful Treatment of Anti-Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. / T. Kise, S. Fukuyama, M. Uehara // *Indian Journal of Nephrology*. – 2020. – Vol.30. – №1. – P.35-38. DOI: 10.4103/ijn.IJN_336_18.
183. Knight, J.S. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. / J.S. Knight, Y. Kanthi // *Seminars in Immunopathology*. – 2022. – Vol.44. – № 3. – P.347-362. DOI: 10.1007/s00281-022-00916-w.
184. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. / B., Koehl O. Boyer, N. Biebuyck-Gougé [et al] // *Pediatric Nephrology*. – 2010. – Vol.25. – P.2539–2542. DOI: 10.1007/s00467-010-1606-y.
185. Kozlovskaya, N.L. 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. – Vol. 32. – № 17. – C. 2853–2859 DOI: 10.1080/14767058.2018.1450381.
186. Korotchaeva, Y. Complement-activating conditions as potential triggers of pregnancy-related atypical haemolytic uraemic syndrome / Y Korotchaeva, N Kozlovskaya, E Shifman [et al]. // *Clinical Kidney Journal*. –2021. – Vol.14. – № 12. – P.2620–2622; DOI: 10.1093/ckj/sfab163.
187. Thrombotic thrombocytopenic purpura. / J.A. Kremer Hovinga, P. Coppo, B. Lämmle [et al]. // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol.3. – P.17020. DOI: 10.1038/nrdp.2017.20.
188. Atypical hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis of case reports confirms the prevalence of genetic mutations and the shift of treatment regimens. / V. Krishnappa, M. Gupta, M. Elrifai [et al]. // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2018. – Vol.22. – P.178–188. DOI: 10.1111/1744-9987.12641.
189. Eculizumab in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome: lessons learned from a single center experience in the United Arab Emirates. / G. Kumar, O. Al-Masri, Z. [et al]. // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2019. – Vol.55. –№10. –P.1237-1240. DOI:10.1111/jpc.14390.
190. Kurosawa, S. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. / S. Kurosawa, D.J. Stearns-Kurosawa // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2014. – Vol.2. – №1. – P.65. DOI: 10.1186/s40560-014-0061-4.
191. Evaluation of the severe preeclampsia classification criterion for antiphospholipid syndrome in a study of 40 patients. / M.Larosa, V.Le Guern, N.Morel [et al]. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2021. – Vol.23. – №1. – P.134. DOI: 10.1186/s13075-021-02518-7.
192. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. / A. Le Clech, N. Simon-Tillaux, F. Provôt [et al]. // *Kidney International*. – 2019. – Vol.95. – № 6. – P.1443-1452. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.023.

193. Quiescent complement in nonhuman primates during *E. coli* Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathy. / B.C. Lee, C.L. Mayer, C.S. Leibowitz [et al]. // *Blood*. – 2013. – Vol.122. – P.803–806.
194. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. / H. Lee, E. Kang, H.G. Kang [et al]. // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol.35. – №1. – P.25-40. DOI:10.3904/kjim.2019.388.
195. Levi, M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis. / M. Levi, M. Scully, M. Singer // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol.16. – №4. – P.646-651. DOI: 10.1111/jth.13953.
196. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. / M. Levi, C.H. Toh, J. Thachil, H.G. Watson. // *British Journal of Haematology*. – 2009. – Vol.145. – №1. – P.24–33.
197. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. / A. Li, P.R. Khalighi, Q. Wu, D.A. Garcia. // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2018. – Vol.16. – №1. – P.164–169.
198. Pregnancy-related acute kidney injury at high altitude: a retrospective observational study in a single center. / X.Li, X.Wu, Mu.Zhang [et al]. // *BioMed Central Nephrology*. – 2021. – Vol.22. – № 1. – P.215. DOI: 10.1186/s12882-021-02418-7.
199. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. / I.A. Lian, M. Loset, S.B. Mundal [et al]. // *Placenta*. – 2011. – Vol.32. – №11. – P.823-829.
200. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol.209. – №6. – P.1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
201. Liszewski, M.K. Complement regulators in human disease: lessons from modern genetics. / M.K. Liszewski, J.P. Atkinson // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. –

Vol.277. – №3. – P.294-305. DOI: 10.1111/joim.12338.

202. Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. / A.Liu, N.Dhaliwal, H.Upreti [et al]. // *Transfusion*. – 2021. – Vol.61. – №1. – P.266-273.

203. Liu, L. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. / L. Liu, D. Sun // *Medicine (Baltimore)* . – 2019. – Vol.98. – №20. – P.15733. DOI: 10.1097/MD.00000000000015733.

204. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. / Y.Liu, X.Ma, J.Zheng [et al]. // *BioMed Central Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol.17. – №1. – P.235. DOI: 10.1186/s12884-017-1402-9.

205. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. / C. Loirat, F. Fakhouri, G. Ariceta [et al]. // *Pediatric Nephrology*. – 2016. – Vol.31. – №1. – P.15-39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8.

206. Protective low-frequency variants for preeclampsia in the fms related tyrosine kinase 1 gene in the finnish population. / A.I. Lokki, E. Daly, M. Triebwasser [et al]. // *Hypertension*. – 2017. – Vol.70. – №2. – P.365-371. DOI: 10.1161/hypertensionaha.117.09406.

207. Lokki, A.I. Eculizumab Treatment for Postpartum HELLP Syndrome and aHUS—Case Report. / A.I. Lokki, M. Haapio, J. Heikkinen-Eloranta // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol.11. – P.548. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00548.

208. Analysis of Complement C3 Gene Reveals Susceptibility to Severe Preeclampsia. / A.I.Lokki, T.Kaartokallio, V.Holmberg [et al]. // *Frontiers in immunology*. – 2017. – Vol.8. –P.589. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00589.

209. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. / A.I. Lokki, J. Heikkinen-Eloranta, H. Jarva [et al]. // *Frontiers in immunology*. – 2014. –Vol.5. – P.312. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00312.

210. Lokki, A.I. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. / A.I. Lokki, J. Heikkinen-Eloranta //

Human Immunology. – 2021. – Vol.82. – №5. – P.371-378. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.03.006.

211. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. / B.E. Lonze, A.A. Zachary, C.M. Magro [et al]. // American Journal of Transplantation. – 2014. – Vol.14. – №2. – P.459–465. DOI: 10.1111/ajt.12540.

212. Coagulation, an ancestral serine protease cascade, exerts a novel function in early immune defense. / T.G. Loof, M. Morgelin, L. Johansson [et al]. // Blood. – 2011. – Vol.118. – №9. – P.2589–98. DOI: 10.1182/blood-2011-02-337568.

213. Pregnancy Prolongation After Eculizumab Use in Early-Onset Preeclampsia. / A.B. Lu, B.Lazarus, D.L Rolnik, K.R. Palmer Obstet // Gynecology. – 2019. – Vol.134. – №6. – P.1215-1218. DOI:10.1097/AOG.0000000000003570.

214. AJKD atlas of renal pathology: thrombotic microangiopathy. / M.A. Lusco, A.B. Fogo, B. Najafian [et al]. // American Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Vol.68. – P.33–34.

215. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. / S. Machado, N. Figueiredo, A. Borges [et al]. // Journal of Nephrology. – 2012. – Vol.25. – №01. – P.19-30.

216. Magee, L.A. Preeclampsia. / L.A. Magee, K.H. Nicolaides, P. von Dadelszen // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol.386. – №19. – P.1817-1832. DOI:10.1056/NEJMra2109523.

217. Role of the skin biopsy in the diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. / C.M. Magro, S. Momtahn, J.J. Mulvey [et al] // The American Journal of Dermatopathology. – 2015. – Vol.37. – P.349–359.

218. Martel, M.J. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. / M.J. Martel // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2008. – Vol.30. – №7. – P.562-563. DOI:10.1016/s1701-2163(16)32887-0.

219. Mastellos, D.C. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. / D.C. Mastellos, D. Ricklin, J.D. Lambris // Nature Reviews Drug Discovery. – 2019. – Vol.18. – №9. – P.707-729. DOI:10.1038/s41573-019-0031-6.

220. Mathew, R.O. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. / R.O. Mathew, A. Nayer, A. Asif // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2016. – Vol.10. – P.352–9. DOI: 10.1016/j.jash.2015.12.007.
221. Mayhew, T.M. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies. / T.M. Mayhew // *Journal of Anatomy*. – 2009. – Vol.215. – №1. – P.77–90. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00994.x.
222. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. / S.E. Maynard, J.Y. Min, J. Merchan [et al] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol.111. – P.649–658. DOI: 10.1172/JCI17189.
223. Gestational angiogenic biomarker patterns in high risk preeclampsia groups. / S.E. Maynard, S.L. Crawford, S. Bathgate [et al] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – Vol.209. – № 1. – P. 53e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.017.
224. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. / B. McDonald, R.P. Davis, S.J. Kim [et al] // *Blood*. – 2017. – Vol.129. – №10. – P.1357-1367. DOI: 10.1182/blood-2016-09-741298.
225. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. / P.A. McFarlane, M. Bitzan, C. Broome [et al] // *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. – 2021. – Vol.8. – P.20543581211008707. DOI:10.1177/20543581211008707.
226. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. / R.McGinnis, V. Steinthorsdottir, N.O. Williams [et al] // *Nature Genetics*. – 2017. – Vol.49. – P.1255–1260. DOI: 10.1038/ng.3895.
227. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. / K. McLaughlin, D. Baczyk, A. Potts [et al] // *Hypertension*. – 2017. – Vol.69. – P.180–8. DOI: 10.1161/hypertensionaha.116.08298.
228. Post-partum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. / F. Meibody, M. Jamme, V.

Tsatsaris [et al] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – Vol.35. – №9. – P.1538-1546. DOI: 10.1093/ndt/gfz025.

229. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. / N.S. Merle, S.E. Church, V. Fremeaux-Bacchi, L.T. Roumenina // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol.6.– P.262. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00262.

230. Eculizumab cessation in atypical hemolytic uremic syndrome. / S.A. Merrill, Z.D. Brittingham, X. Yuan [et al] // *Blood*. – 2017. – Vol.130. – P.368–372. DOI:10.1182/blood-2017-02-770214.

231. Ex Vivo Test for Measuring Complement Attack on Endothelial Cells: From Research to Bedside. / M.S. Meuleman, A. Duval, V. Fremeaux-Bacchi [et al] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol.13.– P.860689. DOI: 10.3389/fimmu.2022.860689.

232. Factor B structure provides insights into activation of the central protease of the complement system. / F.J. Milder, L. Gomes, A. Schouten [et al] // *Nature Structural & Molecular Biology*. – 2007. – Vol.14. – P.224–8. DOI: 10.1038/nsmb1210.

233. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. / S. Miranda, J. Park, G. Le Gal [et al] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol.18. – №4. – P.926-930. DOI:10.1111/jth.14720.

234. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Life-Long Kidney Failure. / M. Mirza, N. Sadiq, C. Aye // *Cureus*. – 2022. – Vol.14. – №Jun 4. – P.25655. DOI: 10.7759/cureus.25655.

235. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol.4. – №2. – P.295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.

236. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. / J.L. Moake, C.K. Rudy, J.H. Troll [et al] // *The New England Journal of Medicine*. – 1982. – Vol.307. – P.1432-5.

237. Moake, J.L. Thrombotic microangiopathies. / J.L. Moake // *The New England*

Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347. – P.589–600.

238. Moghaddas-Sani, H. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. / H. Moghaddas-Sani, S.Z. Vahed, M. Ardalan // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol.109. – P.408-416. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.

239. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. / I. Moore, L. Strain, I. Pappworth [et al] // *Blood*. – 2010. – Vol.115. – P.379-87.

240. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. / P. Moran, P.H. Baylis, M.D. Lindheimer, J.M. Davison // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2003. – Vol.14. – №3. – P.648-52. DOI: 10.1097/01.asn.0000051724.66235.e0.

241. Moschcowitz, E. An acute febrile pleichromic anaemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. / E. Moschcowitz // *Archives of Internal Medicine*. – 1925. – Vol.36. – P.C. 89–93.

242. Detection of complement-fixing antiphospholipid antibodies in association with thrombosis. / Y. Munakata, T. Saito, K. Matsuda [et al] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2000. – Vol.83. – №5. – P.728-731.

243. Myatt, L. Preeclampsia: Syndrome or Disease? / L. Myatt, J.M. Roberts // *Current hypertension reports*. – 2015. – Vol.17. – №11. – P.83. DOI:10.1007/s11906-015-0595-4.

244. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. / N. Naccasha, M.T. Gervasi, T. Chaiworapongsa [et al] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol.185. – P.1118–1123. DOI: 10.1067/mob.2001.117682.

245. Naik, A. Complement regulation in renal disease models. / A. Naik, S. Sharma, R.J. Quigg // *Seminars in nephrology*. – 2013. – Vol.33. – P.575–85. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.008.

246. Nangaku, M. Complement regulatory proteins in glomerular diseases. / M. Nangaku

// *Kidney International*. – 1998. – Vol.54. – P.1419–28. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00130.x.

247. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. / H.P. Neumann, M. Salzmann, B. Bohnert-Iwan [et al] // *Journal of Medical Genetics*. – 2003. – Vol.40. – P.676–681. DOI: 10.1136/jmg.40.9.676.

248. Genetics variants in C5 and poor response to eculizumab. / J. Nishimura, M. Yamamoto, S. Hayashi [et al] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol.370. – P.632–9.

249. The gingival biopsy in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. / G.J. Nishioka, C.C. Chilcoat, T.B. Aufdemorte [et al] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*. – 1988. – Vol.65. – P.580–585.

250. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. / M. Noris, J. Caprioli, E. Bresin [et al] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol.5. – P.1844–1859. DOI: 10.2215/CJN.02210310.

251. Noris, M. Atypical hemolytic-uremic syndrome. / M. Noris, G. Remuzzi // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol.361. – P.1676-1687. DOI: 10.1056/NEJMra0902814.

252. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. / G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero [et al] // *Journal of perinatal medicine*. – 2011. – Vol.39. – №6. – P.641–52. DOI: 10.1515/JPM.2011.098.

253. Olson, K.N. Obesity "complements" preeclampsia. / K.N. Olson, L.M. Redman, J.L. Sones // *Physiological Genomics*. – 2019. – Vol.51. – №3. – P.73-76. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00102.2018.

254. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. / T.Ono, J.Mimuro, S.Madoiwa [et al] //

- Blood. – 2006. – Vol.107. – №2. – P.528-34. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1087.
255. Palma, L.M.P. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. / L.M.P. Palma, M. Sridharan, S. Sethi // *Kidney International Reports*. – 2021. – Vol.6. – №1. – P.11-23. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.009.
256. Complement Activation and Thrombotic Microangiopathies. / Palomo M., Blasco M., Molina P. [et al] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2019. – Vol.14. – №12. – P.1719-1732. DOI: 10.2215/CJN.05830519.
257. Complement-Amplifying Conditions in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Canadian Case Series. / Patriquin C.J., Pavenski K., Garland J. [et al] // *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. – 2022. – Vol.9. – P.20543581221100288. DOI:10.1177/20543581221100288.
258. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. / A. Perner, A.C. Gordon, D. De-Backer [et al] // *Intensive Care Medicine*. – 2016. – Vol.42. – №12. – P.1958–69. DOI: 10.1007/s00134-016-4577-z.
259. Petri, M. Antiphospholipid syndrome. / Petri M. // *Translational Research*. – 2020. – Vol.225. – P.70-81. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.006.
260. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B.Jim // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol.11. – P.1102–1113.
261. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. / S.S. Pierangeli, M. Vega-Ostertag, X. Liu, G. Girardi // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2005. – Vol.1051. – P.413-420.
262. Dysregulation of Complement Activation and Placental Dysfunction: A Potential Target to Treat Preeclampsia? / E. Pierik, J.R. Prins, H.van Goor [et al] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol.10. –P.3098. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03098.
263. Caplacizumab to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. / P. Poullin, C. Bornet, A. Veyradier, P. Coppo // *Drugs of Today*. – 2019. – Vol.55. – P.367–376. DOI: 10.1358/dot.2019.55.6.2989843.
264. Powles, K. Postpartum hypertension. / K. Powles, S. Gandhi // *Canadian Medical*

Association Journal. 2017. – Vol.189. – P.E913. DOI: 10.1503/cmaj.160785.

265. Association of Anticardiolipin Antibodies With Preeclampsia A Systematic Review and Meta-Analysis. / A.D. do Prado, D.M.Piovesan, H.L.Staub, B.L.Horta // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – Vol.116. – №6. – P.433-1443. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fe02ec.

266. Praga, M. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. / M. Praga, S.R.de Cordoba // *Kidney International*. – 2019. – Vol.95. – P.1298-1300. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.043.

267. The vascular endothelium and human diseases. / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel [et al] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2013. – Vol.9. – P.1057–69. DOI: 10.7150/ijbs.7502.

268. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. / M. Ramos-Casals, M.T. Campoamor, A. Chamorro [et al] // *Lupus*. – 2004. – Vol.13. – №10. – P.777-783.

269. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. / S. Rana, E. Lemoine, J.P. Granger, A. Karumanchi // *Circulation Research*. – 2019. – Vol.124. – P.1094–1112. DOI: 10.1161/circresaha.118.313276.

270. Rao, S. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. / S. Rao, B. Jim // *Kidney International Reports*. – 2018. – Vol.3. – №2. – P.247-257. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.01.011.

271. Rath, W. HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge: Common Features and Differences. / W. Rath, P. Tsikouras, P. Stelzl // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2020. – Vol.80. – P.499–507. DOI: 10.1055/a-1091-8630.

272. Redman, C.W. IFPA senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – Two placental causes of preeclampsia? / C.W. Redman, I.L. Sargent, A.C. Staff // *Placenta*. – 2014. – Vol.35(Suppl). – P.S20–5. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.12.008.

273. Reeves, H.M. Comparison of absolute immature platelet count to the PLASMIC

- score at presentation in predicting ADAMTS13 deficiency in suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. / H.M.Reeves, R.W.Maitta // *Thrombosis Research*. – 2022. – Vol.215. – P.30–36. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.05.008.
274. Regal, J.F. The Complement System and Preeclampsia. / J.F. Regal, R.M. Burwick, S.D. Fleming // *Current hypertension reports*. – 2017. – Vol.19. – №11. – P.87. DOI: 10.1007/s11906-017-0784-4.
275. Role of Ig M and angiotensin II Type I receptor autoantibodies in local complement activation in placental ischemia induced hypertension in the rat. / J.F. Regal, M.E. Strehlke, J.M. Peterson [et al] // *Molecular Immunology*. – 2016. – Vol.78. – P.38–47. DOI: 10.1016/j.molimm. 2016.08.016.
276. New insights into the immune functions of complement. / E.S. Reis, D.C. Mastellos, G. Hajishengallis, J.D. Lambris // *Nature Reviews Immunology*. – 2019. – Vol.19. – P.503–16. DOI: 10.1038/s41577-019-0168-x.
277. Implications of the initial mutations in membrane cofactor protein (MCP; CD46) leading to atypical hemolytic uremic syndrome. / A. Richards, M.K. Liszewski, D. Kavanagh [et al] // *Molecular Immunology*. – 2007. – Vol.44. – P.111-122. DOI:10.1016/j.molimm.2006.07.004.
278. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. / M. Riedl, F. Fakhouri, M. Le Quintrec [et al] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2014. – Vol.40. – №4. – P.444-464. DOI: 10.1055/s-0034-1376153.
279. Rittirsch, D. Harmful molecular mechanisms in sepsis. / D. Rittirsch, M.A. Flierl, P.A. Ward // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol.8. – №10. – P.776–87. DOI: 10.1038/nri2402.
280. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. / S. Roberge, P. Villa, K. Nicolaides [et al] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2012. – Vol.31. – №3. – P.141–146.
281. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. / M.A. Rodger, M. Carrier, G. Le Gal [et al] // *Blood*.

- 2014. – Vol.123. – P.822–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478958.
282. Rodríguez de Córdoba, S. aHUS: a disorder with many risk factors. / S. Rodríguez de Córdoba // *Blood*. – 2010. – Vol.115. – №2. – P.158-160. DOI: 10.1182/blood-2009-11-252627.
283. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. / I. Rodríguez-Pintó, M. Moitinho, I. Santacreu [et al] // *Autoimmunity Reviews*. – 2016. – Vol.15. – P.1120–1124. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.010.
284. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. / D.L. Rolnik, D. Wright, L.C.Y. Poon [et al] // *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. – 2017. – Vol.50. – №4. – P.492–495.
285. Rossi, E.C. The use of inhibitors of platelet function in thrombotic microangiopathy. / E. C. Rossi, D. Green, F. Del Greco // *Hemostasis, prostaglandins, and renal disease*. – Raven Press, New York, 1980. – C. 413-422.
286. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. / P. Rovere-Querini, V. Canti, R. Erra [et al] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol.97. – №40. – P.e12584.
287. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. / K.E. Rudd, N. Kisson, D. Limmathurotsakul [et al] // *Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol.22. – №1. – P.232. DOI: 10.1186/s13054-018-2157-z.
288. Rus, H. The role of the complement system in innate immunity. / H. Rus, C. Cudrici, F. Niculescu // *Immunologic Research*. – 2005. – Vol.33. – P.103–12.
289. C3 dysregulation due to factor H deficiency is mannan-binding lectin-associated serine proteases (MASP)-1 and MASP-3 independent in vivo. / M.M. Ruseva, M. Takahashi, T. Fujita, M.C. Pickering // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2014. – Vol.176. – P.84–92. DOI: 10.1111/cei.12244.
290. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. / G. Saccone, V. Berghella, G.M. Maruotti [et al] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol.216. –

P.525.e1–2.

291. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. / G.P. Sacks, K. Studena, K. Sargent, C.W. Redman // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1998. – Vol.179. – P.80–86. DOI: 10.1016/S0002-9378(98)70254-6.

292. Identification of a novel mode of complement activation on stimulated platelets mediated by properdin and C3(H₂O). / G. Saggu, C. Cortes, H.N. Emch[et al] // *Journal of Immunology*. – 2013. – Vol.190. – P.6457-6467. DOI: 10.4049/jimmunol.1300610.. 31.

293. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. / M. Sallée, L. Daniel, M.D. Piercecchi [et al] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol.25. – P.2028–2032.

294. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. / M. Sallee, K. Ismail, F. Fakhouri [et al] // *BioMed Central Nephrology*. – 2013. – Vol.14. – P. 3.

295. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. / J.E.Salmon, C.Heuser, M.Triebwasser [et al] // *PLOS Medicine*. – 2011. – Vol.8. – №3. – P.e1001013.

296. Sammaritano, L.R. Antiphospholipid Syndrome. / L.R. Sammaritano // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol.34. –№1. – P.101463.

297. Thrombotic microangiopathies during pregnancy: the obstetrical and neonatal perspective. / L.Sarno, V.Stefanovic, G.M.Maruotti [et al] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol.237. – P.7–12.

298. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. / Saunders R.E., C. Abarategui-Garrido, V. Fremeaux-Bacchi [et al] // *Human Mutation*. – 2007. – Vol.28. – P.222–234. DOI: 10.1002/humu.20435.

299. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. / Schaefer F., Ardissino G., Ariceta G. [et al] // *Kidney International*. –

2018. – Vol.94. – №2. – P.408–418. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.029.

300. Schartz, N.D. The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. / N.D. Schartz, A.J. Tenner // *Journal of Neuroinflammation*. – 2020. – Vol.17. – P.1–25.

301. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. / U. Schonermarck, W. Ries, B. Schroppe [et al] // *Clinical Kidney Journal*. – 2020. – Vol.13. – №2. – P.208-216. DOI: 10.1093/ckj/sfz066.

302. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. / J. Schwartz, A. Padmanabhan, N. Aqui [et al] // *Journal of clinical apheresis*. – 2016. – Vol.31. – P.149-162. DOI: 10.1002/jca.21470.

303. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. / M. Scioscia, S.A. Karumanchi, D. Goldman-Wohl, P.Y. Robillard // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2015. – Vol.108. – P.42–7. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.009.

304. Scully, M. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. / M. Scully, S. Cataland, P. J Coppo // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol.15. – №2. – P.312–322.

305. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. / M. Scully, S.R. Cataland, F. Peyvandi [et al] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol.380. – P.335–346. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.

306. Pr-AKI: Acute Kidney Injury in Pregnancy - Etiology, Diagnostic Workup, Management. / Scurt F.G., Morgenroth R., Bose K. [et al] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2022. – Vol.82. – №3. – P.297-316. DOI: 10.1055/a-1666-0483.

307. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. / A.L. Sellier-Leclerc, V. Fremeaux-Bacchi, M.A. Macher [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol.18. – P.2392–

2400. DOI: 10.1681/ASN.2006080811.

308. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. / I.Shapira, D.Andrade, S.L.Allen, J.E.Salmon // *Arthritis & Rheumatology*. – 2012. – Vol.64. – №8. – P.2719–2723.

309. Shatzel, J.J. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. / J.J. Shatzel, J.A. Taylor // *Medical Clinics of North America*. – 2017. – Vol.101. – №2. – P.395-415.

310. Association between plasma complement factor H concentration and clinical outcomes in patients with sepsis. / J.Shimizu, K.Fujino, T.Sawai [et al] // *Acute Medicine & Surgery*. – 2021. – Vol.8. – №1. – P.e625. DOI: 10.1002/ams2.625.

311. Sibai, B.M. Imitators of severe pre-eclampsia. / B.M. Sibai // *Seminars in Perinatology*. – 2009. – Vol.33. – №3. – P.196-205. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.004.

312. Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of Escherichia coli sepsis. / R.Silasi-Mansat, H.Zhu, N.I.Popescu [et al] // *Blood*. – 2010. – Vol.116. – №6. – P.1002-10.

313. Singer, K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thrombosis. / K. Singer, F.P. Bornstein, S.A. Wile // *Blood*. – 1947. – Vol.2. – №6. – P.542–54.

314. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. / K. Sison, V. Eremina, H. Baelde [et al] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol.21. – №10. – P.1691-701. DOI: 10.1681/ASN.2010030295.

315. Complement factor H related proteins (CFHRs). / C. Skerka, Q. Chen, V. Fremeaux-Bacchi, L.T. Roumenina // *Molecular Immunology*. – 2013. – Vol.56. – P.170–80. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.06.001.

316. Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: case report and systematic review of the literature. / M. Skoczynska, M.A. Crowther, M. Chowaniec [et al] // *Lupus*. – 2020. – Vol.29. – №6. – P.631–639.

317. Neutrophil dysfunction in sepsis. II. Evidence for the role of complement activation

products in cellular deactivation. / J.S. Solomkin, M.K. Jenkins, R.D. Nelson [et al] // *Surgery*. – 1981. – Vol.90. – P.319–27.

318. Targeting Complement C5a Receptor 1 for the Treatment of Immunosuppression in Sepsis. / O. Sommerfeld, A. Medyukhina, S. Neugebauer [et al] // *Molecular Therapy*. – 2021. – Vol.29. – №1. – P.338-346. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.09.008.

319. Decidual Cox2 inhibition improves fetal and maternal outcomes in a preeclampsia-like mouse model. / J.L. Sones, J. Cha, A.K. Woods [et al] // *JCI Insight*. – 2016. – Vol.1. – №3. – P.e75351. DOI: 10.1172/jci.insight.75351.

320. Angiogenic factor imbalance precedes complement deposition in placentae of the BPH/5 model of preeclampsia. / J.L. Sones, A.A. Merriam, A. Seffens [et al] // *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. – 2018. – Vol.32. – №5. – P.2574-2586. DOI: 0.1096/fj.201701008R.

321. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. / E. Soto, R. Romero, J.P. Kusanovic [et al] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol.25. – №5. – P.498–507. DOI: 10.3109/14767058.2011.591461.

322. Precipitating factors of catastrophic antiphospholipid syndrome: the role of anticoagulant treatment in a series of 112 patients. / R. Stammer, Y. Nguyen, C. Yelnik [et al] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol.13. – №.S1538. – P7836(23)00146-0. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.02.007.

323. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. / H.Strevens, D.Wide-Swensson, A.Hansen [et al] // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2003. – Vol.110. – №9. – P.831-836.

324. Gestational diabetes mellitus is associated with altered neutrophil activity. / Stoikou M., Grimolizzi F., Giaglis S. [et al] // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol.8. – P.702. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00702.

325. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. / M. Strakhan, M. Hurtado-Sbordoni,

- N. Galeas [et al] // *Case Reports in Hematology*. – 2014. – Vol.2014. – P.704371.
326. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. / Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D. [et al] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol.278. – №15. – P.12605-8. DOI: 10.1074/jbc.C300012200.
327. Symmers, W.S. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (thrombotic microangiopathy). / W.S. Symmers // *British Medical Journal*. – 1952. – Vol.2. – №4790. – P.897–903. DOI: 10.1136/bmj.2.4790.897.
328. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. / K. Tanaka, B. Adams, A.M. Aris [et al] // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Vol.36. – P.889-898. DOI: 10.1007/s00467-020-04774-2.
329. Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients. / N. Tang, X. Wang, D. Li, Z. Sun // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol.172. – P.9–13.
330. Tarr, P.I. Hemolytic uremic syndrome epidemiology: a population-based study in King County Washington, 1971–1980. / P.I. Tarr, R.O. Hickman // *Pediatrics*. – 1987. – Vol.809. – P.41-45.
331. Thurman, J.M. The central role of the alternative complement pathway in human disease. / J.M. Thurman, V.M. Holers // *Journal of Immunology*. – 2006. – Vol.176. – P.1305–10.
332. Complement activation and pregnancy failure. / A. Tincani, I. Cavazzana, T. Ziglioli [et al] // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2010. – Vol.39. – №3. – P.153-9. DOI: 10.1007/s12016-009-8183-5.
333. Thompson, G.L. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. / G.L. Thompson, D. Kavanagh // *International journal of laboratory hematology*. – 2022. – Vol.44(Supplement 1). – P.101-113. DOI: 10.1111/ijlh.13954.
334. Tsai, H.M. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. / H.M. Tsai // *Transfusion Medicine Reviews*. – 2014. –

Vol.28. – №4. – P.187-197.

335. Tufan, Z.K. COVID-19 and Sepsis. / Z.K.Tufan, B.Kayaaslan, M. Mer // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol.51(SI-1). – P.3301-3311.

336. Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. / Tseng M.H., Lin S.H., Tsai J.D. [et al] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2023. – Vol.122. – №5. – P.366-375. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.10.006.

337. Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. / P. Tsirigotis, G. Mantzios, V. [et al] // International Journal of Clinical Rheumatology. – 2007. – Vol.28. – №2. – P.171–174.

338. Vaisbuch, E. Preeclampsia, portliness, and perturbation of adipose tissue function-are we beginning to connect the Dots? / Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S. // E. Vaisbuch, S. Mazaki-Tovi // American Journal of Hypertension. – 2017. – Vol.30. – №6. – P.559–60. DOI: 10.1093/ajh/hpx040.

339. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease – what does the placenta reveal? / J.L. van der Merwe, D.R. Hall, C. Wright [et al] // Hypertensive disease of pregnancy. – 2010. – Vol.29. – №4. – P.457–67. DOI: 10.3109/10641950903572282.

340. van Dijk, M. (Epi)genetics of pregnancy-associated diseases. / M. van Dijk, C. Oudejans. // Frontiers in Genetics. – 2013. – Vol.4. – P.180. DOI: 10.3389/fgene.2013.00180.

341. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic uremic syndrome. / A.J. Vaught, E. Gavriilaki, N. Hueppchen [et al] // Experimental Hematology. – 2016. – Vol.44. – P.390-398. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.01.005.

342. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the french college of gynaecologists and obstetricians. / Vayssière C., Sentilhes L., Ego A. [et al] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2015. – Vol.193. – P.10–18.

343. Mechanisms of endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome: association with clinical manifestations. / M. Velásquez, M. Rojas, V.M. Abrahams [et al] // Frontiers

- in Physiology. – 2018. – Vol.9. – P.1840. DOI: 10.3389/fphys.2018.01840.
344. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. / Venables J.P., Strain L., Routledge D. [et al] // Public Library of Science (PLOS) Medicine. – 2006. – Vol.3. – P.e431. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030431.
345. Defining the genetics of thrombotic microangiopathies. / P. Vieira-Martins, C. El Sissy, P. Bordereau [et al] // Transfusion and Apheresis Science. – 2016. – Vol.54. – №2. – P.212-219. DOI:10.1016/j.transci.2016.04.011.
346. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. / Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. [et al] // Thrombosis Journal. – 2018. – Vol.16. – P.14. DOI: 10.1186/s12959-018-0168-2.
347. Ward, P.A. Role of C5 activation products in sepsis. / P.A. Ward // The Scientific World Journal. – 2010. – Vol.10. – P.2395–402. DOI: 10.1100/tsw.2010.216.
348. Ward, P.A. The dark side of C5a in sepsis. / P.A. Ward // Nature Reviews Immunology. – 2004. – Vol.4. – P.133–42. DOI: 10.1038/nri1269.
349. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. / P. Warwicker, T.H. Goodship, R.L. Donne [et al] // Kidney International. – 1998. – Vol.53. – P.836-44.
350. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. / K. Webster, S. Fishburn, M. Maresh [et al] // British Medical Journal. – 2019. – Vol.366. – P.15119.
351. A case of relapsing and refractory catastrophic anti-phospholipid syndrome successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor. / S. Wig, M. Chan, J. Thachil [et al] // Rheumatology (Oxford). – 2016. – Vol.55. – №2. – P.382–384.
352. Safety and effectiveness of restrictive eculizumab treatment in atypical haemolytic uremic syndrome. / K.L. Wijnsma, C. Duineveld, E.B. Volokhina [et al] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol.33. – P.635-645. DOI: 10.1093/ndt/gfx196.
353. Aspirin 75 mg to prevent preeclampsia in high-risk pregnancies: a retrospective real-world study in China. / Xiao Y., Ling Q., Yao M. [et al] // European Journal of Medical Research. – 2023. – Vol.28. – №1. – P.56. DOI: 10.1186/s40001-023-01024-7.

354. A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. / C. Xu, D. Mao, V.M. Holers [et al] // *Science*. – 2020. – Vol.80. – 287498-287501.
355. Recombinant and native zymogen forms of human complement factor D. / Y. Yamauchi, J.W. Stevens, K.J. Macon, J.E. Volanakis // *Journal of Immunology*. – 1994. – Vol.152. – №7. – P.3645–53.
356. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. / K. Yan, K. Desai, L. Gullapalli [et al] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2020. – Vol.12. – P.295-305. DOI: 10.2147/CLEP.S245642.
357. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. / W. Ye, H. Shu, Y.Yu [et al] // *International Urology and Nephrology*. – 2019. – Vol.51. – P.1199–1206.
358. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. / C.M. Yelnik, S. Miranda, A. Mekinian [et al] // *Blood*. – 2020. – Vol.136. – №21. – P.2473–2477. DOI: 10.1182/blood.2020007499.
359. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. / Y. Yoshida, H. Kato, Y. Ikeda, M. Nangaku // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2019. – Vol.26. – №2. – P.99-110. DOI: 10.5551/jat.RV17026.
360. Yoshida, Y. The role of the complement system in kidney glomerular capillary thrombosis. / Y. Yoshida, H. Nishi // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol.13. – P.981375. DOI: 10.3389/fimmu.2022.981375.
361. Factor H Autoantibodies and Complement-Mediated Diseases. / Y. Zhang, N. G. Borsa, D. Shao [et al] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol.11. – P.607211.
362. Low-molecular-weight heparin in addition to low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: A systematic review and meta-analysis. / L. Zheng, B. Xia, Y. Yuan [et al] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol.9. – P.1073148. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1073148.
363. Zhu, M.-L. Immature platelet dynamics correlate with ADAMTS13 deficiency and predict therapy response in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. / M.-L. Zhu, H.M. Reeves, R.W. Maitta // *Thrombosis Research*. – 2021. – Vol.198. – P.72–78. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.11.028.

364. Eculizumab induces sustained remission in a patient with refractory primary catastrophic antiphospholipid syndrome. / T.A. Zikos, J. Sokolove, N. Ahuja, C. Berube // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2015. – Vol.21. – №6. – P.311–313.
365. French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. / J. Zuber, F. Fakhouri, L.T. Roumenina [et al] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2012. – Vol.8. – P.643-657. DOI: 10.1038/nrneph.2012.214.
366. Vahed, S.Z. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. / S.Z. Vahed, Y.R.Saadat, M. Ardalan // *Microvascular Research*. – 2021. – Vol.138. – P.104226. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104226.