

© Н.Л.Козловская, Ю.В.Коротчаева, Л.А.Боброва, Е.М.Шилов, 2016
УДК [616-006.31+616.63-008.6+618.2]-07-08

Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,1}, Л.А. Боброва², Е.М. Шилов¹

АКУШЕРСКИЙ АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

¹Кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования; ²научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, Y.V. Korotchaeva^{2,1}, L.A. Bobrova², E.M. Shylov¹

OBSTETRIC ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹Department of Nephrology and Hemodialysis, ²Research Department of Nephrology Research Center of the State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Russia

РЕФЕРАТ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) в 12–31% случаев связан с беременностью или родами и может определять прогноз как матери, так и ребенка. **ЦЕЛЬ.** Анализ клинических проявлений, особенностей течения и исходов акушерского аГУС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** С 2012 по 2015 г. наблюдались 17 пациенток в возрасте от 19 до 38 лет, у которых аГУС развился во время беременности или непосредственно после родов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Развитию аГУС предшествовали, преимущественно, преэклампсия и/или HELLP-синдром и другие акушерские осложнения, диарея. Все пациентки имели полный симптомокомплекс тромботической микроангиопатии (ТМА): резкое снижение уровня гемоглобина ($67,7 \pm 15,9$ г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня ЛДГ $2737,3 \pm 3276,7$ ЕД/л, шизоцитоз), тромбоцитопению ($55,9 \pm 30,9$ тыс. в 1 мкл), острое повреждение почек (гиперкреатининемия $447,6 \pm 226,7$ мг/дл, олигурия или анурия). У большинства пациенток (82%, 14 из 17) впервые отмечена артериальная гипертензия. У всех пациенток ТМА носила системный характер: признаки поражения печени, ЦНС, легких имели 73% женщин (13 из 17), сердца – 41% (7 из 17). При анализе течения аГУС в зависимости от сроков беременности на момент развития заболевания клинико-лабораторные показатели были более тяжелыми у женщин с манифестацией аГУС в III триместре и после родов. Лечение состояло, преимущественно, из плазмотерапии в режимах инфузий свежезамороженной плазмы и плазмообмена (14 из 17, 82%), семи пациенткам было начато лечение экулизумабом. Материнская смертность составила 29%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Акушерский аГУС характеризуется развитием полиорганной недостаточности у большинства пациенток. Развитию аГУС предшествуют различные комплемент-активирующие состояния. По-видимому, что именно осложнения беременности, а не сама беременность per se, являются триггерами аГУС у женщин с генетической предрасположенностью к его развитию.

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

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (AHUs) in 12–31% of cases is associated with pregnancy or delivery, and may determine the prognosis of both mother and child. **AIM:** Analysis of clinical manifestations, features of course and outcomes of obstetric aHUS. **PATIENTS AND METHODS:** From 2012 to 2015 were observed 17 patients aged 19 to 38 years, in whom aHUS developed during pregnancy or directly after delivery. **RESULTS:** The development of aHUS was preceded by a mainly preeclampsia and/or HELLP syndrome and other pregnancy complications, diarrhea. All patients had complete symptom complex of thrombotic microangiopathy (TMA): sharp decrease of hemoglobin level ($67,7 \pm 15,9$ g/l) with signs of microangiopathic hemolysis (increased LDH levels $2737,3 \pm 3276,7$ U/l, schistocytosis), thrombocytopenia ($55,9 \pm 30,9$ thousand in mcl.), acute kidney injury (hypercreatininemia $447,6 \pm 226,7$ mg/DL, oliguria or anuria). Most patients (82%, 14 of 17) had first time mentioned arterial hypertension. In all patients the TMA was of a systemic nature: the signs of damage of liver, central nervous system, lungs had 73% of women (13 of 17), heart – 41% (7 of 17). In the analysis of flow aHUS depending on the stages of pregnancy at the time of the disease development clinical and laboratory parameters were more severe in women with manifestations of AHUs in the third trimester and after delivery. Treatment included plasma exchange and/or plasma infusions (14 of 17, 82%) with following Eculizumab treatment in 7 patients. Maternal mortality was 29%. **CONCLUSION.** Obstetric aHUS is characterized by the development of multiple organ failure in most patients. Development aHUS preceded by various complement-activating state. It seems that complications of pregnancy, not the pregnancy per se, are triggers of aHUS in women with a genetic predisposition to its development.

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

Коротчаева Ю.В. 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра. Тел.: +7(916) 181-04-67, E-mail: Lumis-j@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Среди причин развития острого повреждения почек (ОПП) у беременных, которое по-прежнему остается одной из причин материнской смертности в развитых странах, ведущей является тромботическая микроангиопатия (ТМА) [1,2].

Причины развития ТМА во время беременности многообразны. Классическим примером акушерской ТМА считается HELLP-синдром, однако, наряду с ним, ТМА во время беременности может быть обусловлена тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), которые, не являясь специфическими акушерскими осложнениями, могут определять прогноз матери и ребенка. При естественном течении аГУС и ТТП имеют крайне неблагоприятный прогноз, отличаются высокой летальностью, в то время как своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют достигнуть полного восстановления здоровья пациенток. Однако в настоящее время этому препятствует недостаточная информированность врачей разных специальностей, в первую очередь нефрологов и акушеров-гинекологов, об этой группе заболеваний, особенностях и характере их течения во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Вот почему их изучение применительно к акушерской практике становится сегодня первоочередной задачей, решение которой позволит изменить прогноз, сохранить жизни большому числу молодых женщин и их потомству.

В последние годы все большее внимание привлекает аГУС, представляющий собой хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия) [3–5]. Однако современная концепция развития аГУС рассматривает генетические мутации как необходимый, но недостаточный компонент для развития патологического процесса – для реализации генетической предрасположенности необходима дополнительная активация системы комплемента, которая возникает при целом ряде заболеваний и состояний [6, 7]. Одним из мощных комплемент-активирующих состояний является беременность. По данным зарубежных исследований, на ее долю приходится 7% в структуре причин развития аГУС [4]. Собственная российская статистика в настоящее время отсутствует, что, в первую оче-

редь, обусловлено уже упомянутой недостаточной информированностью специалистов.

В связи с этим целью настоящего исследования стало обобщение собственного, пока небольшого, опыта диагностики и лечения акушерского аГУС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по декабрь 2015 г. включительно мы были привлечены в качестве экспертов к ведению 17 пациенток с акушерским аГУС в разных регионах Российской Федерации. Это позволило нам проанализировать клинические проявления, особенности течения и исходы заболевания, развившегося на разных сроках беременности и после родов. Следует отметить, что все 17 женщин, включенных в исследование, до развития острой акушерской ситуации были здоровы. Ни у одной из них не было в анамнезе эпизодов ТМА.

Диагноз аГУС во всех случаях был установлен прижизненно на основании сочетания микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и ОПП при исключении других «неакушерских» причин развития острой ТМА: ТТП, катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v8.0 StatSoft Inc» (США). При статистической обработке данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения. Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me, 25% квартиль; 75% квартиль). Для сравнения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведена характеристика пациенток на момент постановки диагноза.

Возраст больных варьировал от 19 до 38 лет, составляя, в среднем, $26,8 \pm 7,4$ года. У 8 пациенток (47%) настоящая беременность была первой, у 9 (53%) – повторной. У пациенток последней группы предшествующие беременности протекали физиологически, завершившись срочными родами с рождением здоровых детей.

Сроки развития аГУС варьировали от 18 нед беременности до 8 сут после родов. Развитие аГУС

в традиционные для данной патологии сроки (послеродовой период) наблюдалось у 6 из 17 (35%) пациенток. Еще у трети женщин (6 из 17, 35%) аГУС манифестировал в III триместре в сроки от 29 до 37 нед беременности клиникой тяжелой преэклампсии (ПЭ), что послужило причиной преждевременного родоразрешения в течение 48 ч от начала заболевания, которое, однако, не привело к улучшению состояния родильниц. Напротив, у всех них после родов состояние резко ухудшилось. У 5 из 17 женщин (30%) аГУС дебютировал в более ранние не характерные для этого заболевания сроки беременности – во II триместре на 18–26-й нед гестации. На основании указанных сроков мы разделили всех пациенток на 3 группы: с развитием аГУС во II триместре – 5 женщин (1-я группа, аГУСИ), в III триместре – 6 женщин (2-я группа, аГУСИИ) и после родов – 6 пациенток (3-я группа, аГУСИР). Однако, принимая во внимание традиционные сроки манифестации аГУС непосредственно перед родами и в раннем послеродовом периоде, для проведения статистического анализа мы объединили две последние группы в одну общую.

Развитию аГУС предшествовали: в 1-й группе, преимущественно, диарея (3 из 5 пациенток, 60%); во 2-й группе – в 100% случаев уже упомянутая ПЭ, которая у 3 пациенток осложнилась развитием кровотечения в результате отслойки плаценты (в одном случае) и операции кесарева сечения (у 2 женщин); еще у 1 из 6 пациенток (16%) была диарея. В 3-й

группе развитию аГУС предшествовали ручное отделение плаценты (у 2 пациенток), операция кесарева сечения (у 1 пациентки), отслойка плаценты, осложнившаяся кровотечением (у 1 женщины), и диарея (1 случай). Объемы кровопотери составляли от 1000 до 3500 мл. Трех родильницам из-за продолжающегося кровотечения была проведена экстирпация матки.

Все пациентки имели полный симптомокомплекс ТМА (рис. 1, табл. 2).

У всех (100%) отмечалось резкое снижение уровня гемоглобина, причем тяжелая анемия развивалась и у 6 родильниц 2-й и 3-й групп, несмотря на небольшой объем кровопотери (не более 500 мл). Уровень гемоглобина (Нв) варьировал от 32 до 102 г/л, составив, в среднем, $67,7 \pm 15,9$ г/л. Во всех случаях наличие микроангиопатического гемолиза (МАГА) было подтверждено высоким уровнем ЛДГ ($2737,3 \pm 3276,7$ ЕД/л) с колебаниями от 520 до 12 484 ЕД/л. Гаптоглобин был определен только у одной пациентки (снижен), шизоциты исследовались лишь у 3 из 17 больных и у всех были увеличены до 0,3–0,7% (n – до 0,1%). При анализе по группам (табл. 3) выраженность МАГА в объединенной группе с традиционным началом оказалась большей, чем в группе аГУСИ.

Несмотря на отсутствие статистического различия, уровень Нв в этой последней группе превышал таковой в объединенной группе (76,8 и 64,0 г/л), а уровень ЛДГ, напротив, был втрое ниже (1101,6 и 3480,8 ЕД/л, $p=0,12$). Уровень же билирубина ока-

Таблица 1

Клиническая характеристика и исходы пациенток с акушерским аГУС

Год	№	Возраст	Сроки беременности (нед)	Клинические проявления					Гематол. проявл. (МАГА, тр-пения)	Лечение	Исход
				Почки (ОПН)	Сердце	Легкие	Печень	ЦНС			
2011	1	38	24	+		+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
2012	2	25	26	+	+	+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
2013	3	24	31	+			+	+	+	СЗП, Э	Мать умерла, ребенок жив
	4	30	24	+	+	+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
	5	20	ПР	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
2014	6	19	26	+	+	+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	7	32	ПР	+		+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	8	22	18	+			+		+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
	9	32	ПР	+	+	+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
2015	10	30	ПР	+			+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	11	21	37	+		+	+	+	+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
	12	25	ПР	+	+	+		+	+	СЗП, Э	Мать умерла, ребенок жив
	13	27	29	+					+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
	14	34	34	+		+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
	15	23	ПР	+		+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	16	31	31	+	+	+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	17	23	36	+		+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив

Примечание. ПР – после родоразрешения; СЗП – свежзамороженная плазма, Э – экулизумаб.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели острой ТМА у пациенток с акушерским аГУС

№	Нв, г/л	Тр., 10^9 /л	Ср, мкмоль/л	ЛДГ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	АЛТ, ЕД/л	Билирубин, мг/дл	Глюкоза, г/л	ADAMTS 13
1	77	96	240	520	60	170	20	6,1	63
2	73	96	124	670	344	862	15	17	82
3	56	22	416	3063	98	47	75	5	–
4	89	56	577	843	23	14	14	6,9	60
5	71	24	448	1682	94	39	75	5,9	43
6	78	87	454	2475	219	193	22	6,0	–
7	77	35	470	12484	68	50	70	9,8	36
8	67	100	420	1000	66	168	14	6,5	–
9	122	39	236	8464	14	582	90	2,4	–
10	72	18	1020	755	3170	1343	179	–	116
11	57	51	260	820	235	160	278	14	56
12	69	47	759	–	30	15	10	4,5	–
13	67	125	610	702	10	8	5	4,1	53
14	49	23	745	3500	171	144	16	5,5	93
15	32	76	572	869	257	217	201	4,4	23
16	62	16	150	3325	921	274	347	5,3	–
17	54	31	234	2625	470	176	141	5,0	39

зался достоверно ниже (17,0 и 118,9 мг/дл, $p=0,02$). Следует отметить, что самые высокие значения ЛДГ и наиболее выраженная тромбоцитопения были выявлены у пациенток, у которых аГУС дебютировал после родов (ЛДГ 4850,8 и 2339,1 и 1101,6 ЕД/л в группах аГУСIII и аГУСII соответственно, тромбоциты 39,8 и 44,6 и 87,0 $\times 10^9$ /л).

У всех пациенток отмечена тромбоцитопения (см. табл. 3), достоверно более выраженная в объединенной группе (87,0 и 42,25 $\times 10^9$ /л, $p=0,01$), причем у трех женщин (2 – из группы аГУС PR, 1 – из группы аГУСIII) число тромбоцитов было ниже

30 $\times 10^9$ /л. Среднее число тромбоцитов у пациенток с акушерским аГУС составило 55,9 $\pm$ 30,9 $\times 10^9$ /л.

Поражение почек во всех случаях было представлено ОПП, причем у 10 пациенток отмечалось быстро нарастающее повышение уровня креатинина в сыворотке (СКр), олигурия или анурия, потребовавшие начала лечения гемодиализом (ГД) в сроки от 2 до 5 сут от дебюта болезни. Средние значения СКр, независимо от срока дебюта аГУС, были практически одинаковы (см. табл. 3). У подавляющего большинства пациенток (82%, 14 из 17) отмечена артериальная гипертензия (АГ), хотя

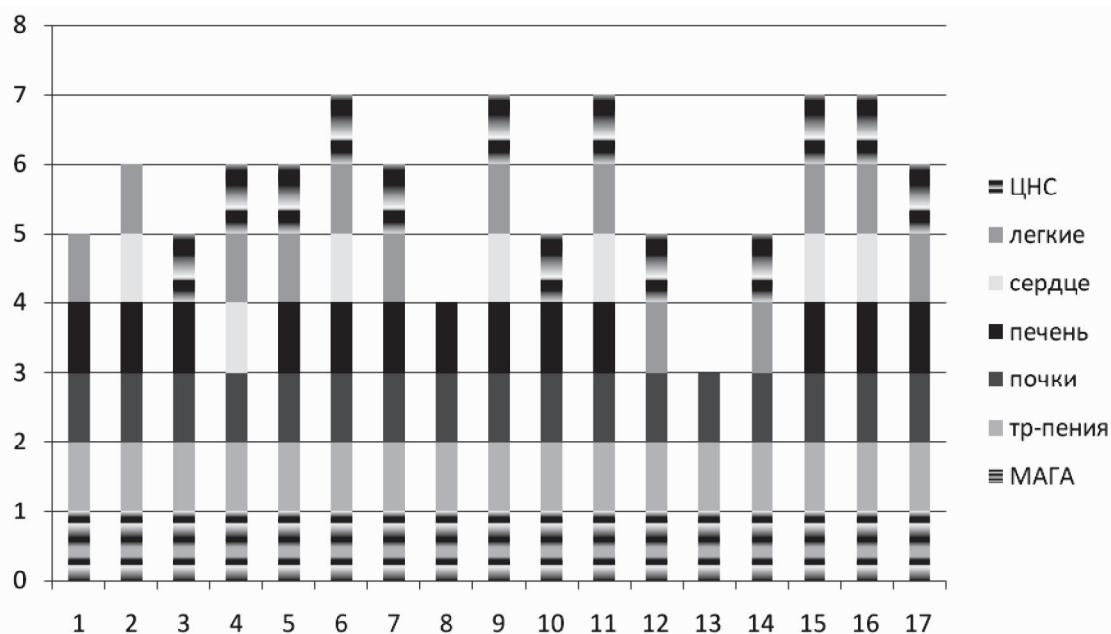


Рис. 1. Клинико-лабораторная характеристика больных с акушерским аГУС. PR – после родоразрешения, СЗП – свежезамороженная плазма, Э – экулизумаб.

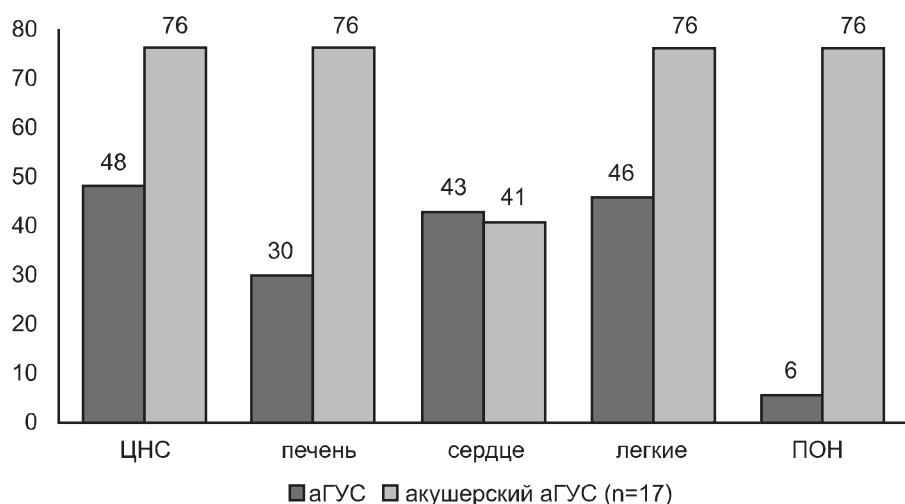


Рис. 2. Частота экстраренальных проявлений при акушерском аГУС и аГУС в целом (%).

до развития заболевания ни у кого из них не регистрировались подъемы АД, в том числе и во время беременности. В среднем уровень АД составил 165/100 мм рт. ст. Более низкие цифры АД наблюдались у пациенток с манифестацией аГУС во II триместре (150/100 мм рт. ст.), чем в традиционные сроки развития аГУС (175/100 мм рт. ст.).

У всех наших пациенток ТМА носила системный характер (рис. 1, 2): признаки поражения печени, ЦНС, легких имели 76% женщин (13 из 17), сердца – 41% (7 из 17). Кроме того, у 4 женщин (23,5%) отмечено острое развитие сахарного диабета, в двух случаях с крайне высокими показателями гликемии (17 и 14 ммоль/л), у 3 пациенток выявлено эрозивное поражение ЖКТ с развитием кровотечения, у одной – эрозивное поражение мочевого пузыря.

В целом, 15 из 17 пациенток (88%) имели больше одного экстраренального повреждения, причем 10 из них – по три внепочечных проявлений и более. Среднее число пораженных органов составило 3,7. Таким образом, не вызывает сомнения наличие полиорганной недостаточности (ПОН) у большинства пациенток с акушерским аГУС.

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 ЭХО-КГ (минимальное значение – 22%). У одной пациентки 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 имело место у 76% (13 из 17) пациенток и 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, причем при развитии аГУС в более поздние сроки гестации и послеродовом периоде уровень АСТ, АЛТ был значительно выше (АСТ 304,5 и 142,4 ЕД/л, АЛТ 406,9 и 281,4 ЕД/л), а билирубина – на порядок выше (118,9 и 17,0 мг/дл соответственно), чем при развитии заболевания во II триместре.

Несмотря на несомненные признаки ТМА, диа-

Таблица 3

Основные лабораторные показатели в острый период акушерского аГУС в зависимости от срока манифестации заболевания

Показатель	аГУС II (n=5)	аГУС III + аГУС ПР (n=12)	p
Гемоглобин, г/л	76,8 ± 8,0	64,0 ± 17,1	0,46
Тромбоциты, тыс. в мкл	87,0 ± 17,9	42,2 ± 31,1	0,01
Креатинин, мкмоль/л	403,0 ± 128,4	493 ± 260,3	0,75
ЛДГ, ЕД/л	1101,6 ± 788,6	3480,8 ± 3729,7	0,12
АСТ, ЕД/л	142,4 ± 235,4	304,5 ± 417,7	0,40
АЛТ, ЕД/л	281,4 ± 332,3	406,9 ± 884,5	0,43
Билирубин, мг/дл	17,0 ± 3,7	118,9 ± 112,6	0,02

гноз аГУС был своевременно (в сроки не позднее 3–4 сут от начала манифестации) установлен лишь трем пациенткам. У трех родильниц (18% случаев) аГУС осложнился сепсисом, что, безусловно, затруднило диагностику. В среднем задержка в постановке диагноза составила 25 сут (максимально до 4 мес). В большинстве случаев (11 из 17) диагноз аГУС был подтвержден после определения активности ADAMTS 13, позволившего исключить ТТП. Показатели ADAMTS 13 варьировали от 23 до 116%, составив, в среднем, 60,4% (референсные значения в РФ 80–122%). Из 11 пациенток, которым удалось определить активность ADAMTS 13, лишь двое имели ее нормальный уровень, тогда как у остальных 9 он был снижен.

Анализ лечения представлял значительные трудности, поскольку единого подхода к лечению акушерской ТМА в нашей стране до настоящего времени не существует. Плазмотерапия использовалась не у 100% больных. Режим плазмотерапии состоял в сочетании инфузий свежезамороженной плазмы в малых объемах (250–500 мл, у 14 из 17, 82,3% пациенток) и сеансов плазмафереза с объемом эксфузии и замещения не более 1,5 л (12 из 17, 70,5%). Ни в одном случае не было проведено ни одного сеанса полнообъемного плазмообмена (ПО). Помимо плазмотерапии, пациенткам назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) и симптоматическая терапия (антибактериальная, дезинтоксикационная, антигипертензивная). Семи пациенткам было начато лечение экулизумабом: спустя 2 мес (№ 12), 1 мес (№ 3 и 7) и после своевременной верификации диагноза 1 нед (№ 10, 15–17) от дебюта аГУС. В результате терапии экулизумабом в индукционном режиме (по 900 мг препарата 1 раз в неделю в/в в течение 4 нед, на пятой – 1200 мг) у 4 пациенток была достигнута клинко-лабораторная ремиссия аГУС с полным купированием всех проявлений ТМА, восстановлением гематологических показателей, функции почек и других жизненно важных органов. Одна пациентка на данный момент продолжает терапию, но, несмотря на стабилизацию гематологических показателей и нормализацию функции почек, состояние ее остается тяжелым. Двум пациенткам индукционный курс завершить не удалось: несмотря на уменьшение выраженности гематологических проявлений ТМА и снижение СКр после первых двух инфузий препарата, у них сохранялись признаки ПОН, что и стало причиной смерти.

Из 17 больных с акушерским аГУС умерли 5, таким образом, материнская смертность составила 29%. Из 5 умерших у одной аГУС развился во II

триместре, еще у одной – в III триместре. Остальные трое входили в группу послеродового аГУС. Следует отметить, что все умершие пациентки, наряду с ОПП, имели также поражение ЦНС, 4 – поражение легких, столько же – поражение печени и 3 – поражение сердца. Таким образом, у этих больных отмечалась наиболее тяжелая ПОН: среднее число пораженных органов составило у них 4,2 и 3,5 у выживших. Умершие пациентки имели меньшее число тромбоцитов в дебюте болезни (43,8 и 60,2 тыс. у выживших) и более высокий уровень ЛДГ (3921 и 2343 ЕД соответственно) при одинаковой выраженности азотемии (уровень СКр 462,6 и 468,5 мкмоль/л).

К сожалению, аутопсия проведена только в 2 случаях, и в обоих диагноз генерализованной ТМА подтвержден обнаружением множественных тромбов в мелких сосудах жизненно важных органов (почек, сердца, головного мозга, легких, печени). Биопсия почки в остром периоде заболевания не проводилась никому, учитывая тяжесть состояния пациенток. Однако двоим из них, у которых диагноз ТМА не был своевременно установлен, нефробиопсия была выполнена в клинике им. Е.М. Тареева, куда они были направлены спустя 2 и 4 мес после родов, соответственно, в связи с сохраняющимися после купирования острого эпизода почечной недостаточностью, мочевым синдромом и АГ. В обоих случаях выявлена гистологическая картина нефросклероза со склерозированными по ишемическому типу клубочками и фиброзом интимы артерий, ведущим к значительному сужению просвета сосудов. Кроме того, у обеих пациенток в нескольких артериолах отмечено мукоидное набухание интимы. Тромбы в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах не обнаружены. Сочетание клинических проявлений болезни и гистологической картины позволило диагностировать пациенткам хроническую болезнь почек (ХБП) 4 и 5 ст. соответственно в исходе ОПП.

Четырнадцать беременностей закончились рождением живых детей, однако один из новорожденных с глубокой недоношенностью умер на 2-е сутки после экстренного оперативного родоразрешения на сроке 24 нед беременности. Антенатальная гибель плода зафиксирована в 3 случаях (на сроках гестации 18, 26 и 34 нед). Таким образом, перинатальная смертность составила 23,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой первую попытку анализа особенностей и характера течения, подходов к диагностике и лечению,

исходов для матерей и их потомства при акушерском аГУС в Российской Федерации. До недавнего времени этот диагноз был неизвестен практикующим акушерам и, к сожалению, мало известен нефрологам. Однако в течение последних 10 лет по мере накопления знаний об аГУС и ТМА в целом, в том числе и в акушерской практике, и улучшения их диагностики с каждым годом возрастает количество пациентов с верифицированным диагнозом акушерского аГУС [7, 8]. Эту тенденцию подтверждают и наши данные (см. табл. 1): если в 2011 и 2012 г. диагноз аГУС был установлен в единичных случаях, то начиная с 2013 г., число пациенток с прижизненно верифицированным диагнозом постепенно возрастало, достигнув 8 в прошедшем 2015 г. Есть основания полагать, что эта тенденция со временем будет только укрепляться. К сожалению, сегодня аГУС в акушерской практике редко диагностируют своевременно, что напрямую связано с недостатком знаний о микроангиопатических синдромах. Так, у подавляющего большинства (14 из 17) пациенток, включенных в исследование, диагноз аГУС был установлен с задержкой, максимальный срок которой составил 4 мес, и лишь в 3 случаях – своевременно, в течение 72–96 ч с момента манифестации заболевания, что приближается к оптимальному времени постановки диагноза в такой критической ситуации, какую представляет собой акушерский аГУС. Следует отметить, что во всех случаях, кроме одного, диагноз аГУС был установлен врачами-нефрологами, приглашенными на консультацию в связи с развитием ОПП у роженицы или беременной, госпитализированной в отделение патологии родильного дома, и лишь у одной пациентки диагноз аГУС установили акушеры.

Анализ течения заболевания у пациенток, включенных в данное исследование, позволил установить, что особенностями акушерского аГУС в нашей когорте больных явились относительно высокая частота (30% случаев) его дебюта во II триместре гестации, наличие дополнительных, кроме беременности, триггеров активации комплемента у значительного числа пациенток, катастрофическое развитие ТМА с быстрым формированием ПОН при манифестации незадолго перед родами и в раннем послеродовом периоде, неблагоприятный исход для матери (материнская смертность – 29%) и потомства (перинатальная смертность – 23,5%).

В нашем исследовании зарегистрирована более высокая частота аГУС во II триместре беременности, чем в аналогичных работах зарубежных авторов, которые отмечают преимущественное

(более чем в 75% случаев) развитие заболевания в послеродовом периоде [7, 9]. Так, из 21 пациентки с акушерским аГУС, наблюдаемых F. Fakhouri и соавт., только у четверых заболевание манифестировало в I–II триместрах, у остальных – в сроки от 3 дней до 3 мес после родов [7]. Причиной наиболее частого развития аГУС после родов может стать удаление плаценты, которая при физиологической беременности защищена от комплемент-зависимого повреждения локальными регуляторными белками – DAF (decay-accelerated factor), MCP (membranecofactor protein) и CD59, экспрессированными на поверхности трофобласта и ингибирующими комплемент за счет снижения активности C3-конвертазы альтернативного пути [7, 10]. У пациенток с нарушенной регуляцией этого пути вследствие мутаций генов CHF, CFI, C3 и MCP во время беременности эффективный контроль активации комплемента и локальную защиту плаценты обеспечивает, главным образом, DAF [7]. Однако после родов имеющееся воспаление, обусловленное наличием обширной раневой поверхности в матке, попадание в материнский кровоток клеток плода, кровотечение, инфекция у носителей перечисленных мутаций, вызывает системную активацию альтернативного пути комплемента, что при элиминации плаценты, обеспечивавшей эффективные защитные механизмы, неизбежно должно привести к развитию аГУС именно после родов [7]. В нашей же когорте пациенток в этот период аГУС наблюдался только в 35% случаев, тогда как почти у двух третей беременных его развитие пришлось на II–III триместры, что, на первый взгляд, противоречит имеющимся в литературе данным. Однако тщательный анализ течения беременности в сроки, непосредственно предшествующие острому эпизоду ТМА во II–III триместрах, позволил установить наличие дополнительных комплемент-активирующих факторов у большинства пациенток. Так, накануне манифестации заболевания у 3 из 5 беременных (60%) со сроками гестации 18–29 нед развилась диарея. Обращает на себя внимание, что последняя отмечена даже у 2 женщин с дебютом аГУС в III триместре и после родов (по 16% в каждой группе соответственно). Известно, что диарея является одним из наиболее частых комплемент-активирующих состояний, «запускающих» аГУС в 30% случаев [11]. Таким образом, как причина развития аГУС в необычные для этой патологии сроки гестации может обсуждаться сочетание нескольких триггерных факторов при наличии генетической предрасположенности к дисрегуляции и комплемента.

Наше предположение согласуется с высказанным ранее парадоксальным мнением F. Fakhuri и соавт. о том, что беременности, как таковой, еще недостаточно, чтобы стать триггером аГУС, даже при носительстве мутаций или риск-полиморфизмов, ассоциированных с развитием болезни [7]. Следуя этой логике, можно допустить, что и родов не всегда достаточно для индукции аГУС, что подтверждается нашими наблюдениями. Так, в нашей когорте больных даже при послеродовой манифестации аГУС практически во всех случаях имелись факторы, которые мы рассматривали как дополнительные активаторы системы комплемента. К ним, помимо уже упомянутой диареи, можно отнести любые акушерские ситуации, осложняющие завершающий этап беременности и роды (отслойка плаценты, кровотечение, оперативное родоразрешение, ручное отделение последа и др.).

С этой точки зрения особый интерес представляет группа пациенток, у которых манифестация аГУС пришлась на III триместр. Во всех 6 случаях начальные проявления заболевания были расценены акушерами как преэклампсия и/или HELLP-синдром, однако предпринятое в связи с этим экстренное родоразрешение не сопровождалось ожидаемой положительной динамикой. Более того, состояние всех родильниц стремительно ухудшалось, было отмечено фульминантное развитие тяжелой системной патологии с быстрым формированием ПОН. Несмотря на то, что заболевание у большинства пациенток манифестировало тяжелой АГ, нарастающей протеинурией, повышением СКр, в ряде случаев с высоким уровнем трансаминаз, признаками МАГА и тромбоцитопенией, что не оставляло сомнений в правомерности диагноза преэклампсии, неосложненной или осложненной HELLP-синдромом, развитие катастрофической ситуации с формированием в интервале от нескольких часов до нескольких суток после родоразрешения развернутой клинико-лабораторной картины ТМА дает основания полагать, что преэклампсию или HELLP-синдром в данном случае можно рассматривать как дебют аГУС. Таким образом, наши данные согласуются с предположением Н.-М. Tsai о том, что у беременных женщин, имеющих генетические дефекты регуляции комплемента, возможна трансформация преэклампсии и HELLP-синдрома в аГУС как результат активации комплемента во время беременности [3].

В последнее время в литературе начала обсуждаться связь преэклампсии и HELLP-синдрома с генетически обусловленной дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента (АПК).

Было установлено, что при преэклампсии и HELLP-синдроме более чем при нормальной беременности выражена активация как классического, так и АПК, что подтверждается повышенным содержанием C3a- и C4d-компонентов комплемента в плазме крови, а также мембраноатакующего комплекса (МАК) в крови и его депозитов в ткани трофобласта [12–15]. Дальнейшие исследования показали, что при преэклампсии активация альтернативного пути предшествует клинической манифестации данного осложнения. В пользу этого свидетельствует обнаруженное до 20 нед гестации в крови беременных с развившейся впоследствии преэклампсией высокое содержание одного из важных факторов, формирующих C3-конвертазу альтернативного пути – фрагмента Bb-комплемента [14]. Позже был продемонстрирован повышенный уровень Bb в плазме крови у пациенток с рано развившейся (до 34 нед беременности) тяжелой преэклампсией и венозной пуповинной крови у детей, рожденных этими матерями, по сравнению с женщинами, имевшими неосложненное течение беременности, что подтвердило важную роль системной активации АПК в развитии преэклампсии [16]. Кроме того, оказалось, что продукты активации комплемента, особенно фрагмент C5a, стимулирует продукцию моноцитами растворимых рецепторов к VEGF – sVEGFR-1 или sFlt1, которые блокируют плацентарные ангиогенные факторы VEGF и PlGF. Индуцированная таким образом дисрегуляция ангиогенеза в эксперименте на мышинных моделях беременности приводила к потерям плода и задержке его развития, эквивалентным таковым при преэклампсии [17]. Учитывая не вызывающую сегодня сомнений патогенетическую роль дисбаланса про- и анти-ангиогенных плацентарных факторов в развитии преэклампсии [18, 19], нельзя исключить значение активации комплемента как дополнительного фактора, усугубляющего дисрегуляцию ангиогенеза и повышающего, таким образом, риск последней.

Эти факты, наряду с опубликованными в последние годы сведениями об обнаружении мутаций генов регуляторных белков альтернативного пути комплемента, чаще всего CFH и MCP (CD46), у женщин, перенесших ПЭ или HELLP-синдром [7, 20], дают основания предположить, что при генетически обусловленном дефекте регуляции комплемента АПК во время беременности могут приобрести избыточный, неуправляемый характер, что, возможно, будет способствовать раннему развитию тяжелой преэклампсии с последующей трансформацией в аГУС, как это произошло у ряда наших пациенток.

Таким образом, анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с дебютом аГУС в III триместре и послеродовом периоде позволил установить наличие различных акушерских осложнений, в том числе и потребовавших срочного оперативного родоразрешения почти у всех женщин. Именно совокупность этих осложнений (например, сочетание преждевременной отслойки плаценты с кровотечением и операции кесарева сечения, предпринятой в связи с этим, или презклампсии с ручным отделением последа), по-видимому, можно рассматривать как мощный комплемент-активирующий фактор, способный индуцировать манифестацию аГУС у женщин с дисрегуляцией альтернативного пути комплемента. Результаты нашего исследования иллюстрируют справедливость уже упомянутого предположения о том, что беременности *per se* недостаточно, чтобы стать триггером аГУС даже при генетической предрасположенности к комплемент-опосредованной ТМА [7].

Полученные нами данные свидетельствуют о тяжелом в большинстве случаев, а иногда и катастрофическом течении акушерского аГУС с генерализацией микроангиопатического процесса и быстрым формированием полиорганного поражения в отличие от течения аГУС в целом. Так, если, по данным М. Noris и соавт., ПОН при аГУС развивается только в 6% случаев [11], то при аГУС, ассоциированном с беременностью, тяжелая ПОН наблюдалась у 76% пациенток (см. рис. 1). При этом наиболее тяжело заболевание протекало у родильниц. Сравнение двух групп пациенток с разными сроками манифестации аГУС показало, что у беременных с дебютом ТМА во II триместре аГУС имел относительно более мягкое течение, чем у женщин объединенной группы. Кроме ОПН, отмеченного у всех женщин, у подавляющего большинства пациенток с акушерским аГУС (88%) имелось больше одного экстраренального повреждения, причем у 10 из них – по три внепочечных проявлений и более. Среднее число пораженных органов составило 3,7. Мы ввели данный показатель для акушерского аГУС по аналогии с еще одним ТМА-ассоциированным заболеванием – катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС), при котором, как полагали, большая величина показателя может иметь неблагоприятное прогностическое значение. Однако анализ данных Международного регистра КАФС не выявил различий между умершими и выжившими пациентами по числу пораженных органов [21]. В нашем исследовании, тем не менее, среднее число

пораженных органов у умерших пациенток достоверно превосходило таковое у выживших (4,2 и 3,5 соответственно).

Наиболее часто в нашей когорте больных отмечено сочетание поражения ЦНС, легких и печени, частота каждого из которых составила по 76%. Трактовка генеза именно этих экстраренальных поражений, а также сердца (41% пациенток) вызывает наибольшие трудности. По-видимому, вклад в поражение ЦНС, кроме ТМА как таковой, могут вносить тяжелая АГ, электролитные нарушения, отек головного мозга вследствие гипергидратации, обусловленной как нарушением функции почек, так и комплемент-опосредованным повышением проницаемости сосудистой стенки в результате воздействия анафилотоксина C5a, образующегося в избыточных количествах при неконтролируемой активации АПК, а также синдрома системного воспалительного ответа при развитии генерализованной ишемии жизненно важных органов [22]. Поражение сердца в нашем исследовании встречалось по меньшей мере вдвое чаще, чем об этом сообщается в зарубежных публикациях [11, 22] и, как и поражение ЦНС, может объясняться сочетанием ТМА миокарда с вторичными причинами, главным образом, перегрузкой объемом. Изолированное поражение легких при аГУС описывают как наименее частое проявление ТМА. Однако даже в составе полиорганного поражения оно встречается лишь в 5% случаев [11, 22, 23]. По-видимому, столь высокую частоту поражения легких в нашей когорте больных следует рассматривать как возможную особенность акушерского аГУС, причины которой нуждаются в изучении. Мы полагаем, что в основе поражения легких лежит ТМА, которая в большинстве случаев осложняется тяжелыми пневмониями, что приводит к быстрому развитию дыхательной недостаточности, требующей применения ИВЛ, как это и было у наших пациенток.

Наряду с поражением ЦНС и легких, поражение печени отмечено у 76% пациенток. С нашей точки зрения, высокая частота этого поражения, проявляющегося повышенным уровнем аминотрансфераз и билирубина сыворотки, а у 2 женщин также желтухой и гепатомегалией, явилась одной из основных причин несвоевременно установленного диагноза аГУС, поскольку появление этих симптомов на завершающем этапе беременности и сразу после родов давало основания диагностировать HELLP-синдром даже в отсутствие выраженных анемии и тромбоцитопении. К сожалению, в этих ситуациях чаще определяют только содержание общего билирубина, вследствие чего мысль о гемолизе может

не возникнуть. Между тем, в части подобных случаев гипербилирубинемия является следствием гемолиза, в пользу чего свидетельствует сочетание повышенных уровней ЛДГ и преимущественно непрямого билирубина у наших пациенток. Таким образом, своевременную диагностику аГУС могут затруднять выступающие на первый план проявления HELLP-синдрома, который опережает развитие аГУС. Следует отметить, что у всех наших пациенток, которым перед досрочным родоразрешением в связи с развитием акушерских осложнений или сразу после родов был диагностирован HELLP-синдром, своевременно назначенная адекватная терапия и экстренное родоразрешение не привели к ожидаемой положительной динамике. Напротив, прогрессирующее ухудшение состояния родильниц с развитием тяжелых функциональных нарушений почек, сердца, ЦНС, легких заставило предпринять дополнительное обследование для верификации диагноза. Ситуации, подобные наблюдаемым нами, недавно были описаны М.У. Owens и соавт. [24]. Авторы приводят сведения о 28 пациентках, которым был установлен диагноз HELLP-синдрома и которые продемонстрировали ухудшение состояния с генерализацией ТМА в раннем послеродовом периоде. Дальнейшее обследование позволило верифицировать диагнозы различных микроангиопатических синдромов, включая аГУС, ТТП, КАФС, сепсис с ДВС-синдромом или сохранить диагноз HELLP-синдрома. В связи с тем, что при развитии катастрофической ситуации после родов сразу установить диагноз не всегда возможно, авторы предлагают для наименования подобных случаев термин «синдром послеродовой ТМА». С их точки зрения, этот диагноз позволяет безотлагательно начать лечение плазмообменами, которое, по их данным, оказалось эффективным в 78% случаев, приведя к уменьшению выраженности гемолиза, тромбоцитопении и нарушения функции почек независимо от генеза ТМА. Мы полагаем, что в настоящее время это предложение можно признать совершенно оправданным, поскольку оно дает основание для применения в акушерской практике плазмотерапии, которая сегодня воспринимается акушерами скорее негативно.

Отражением этого отношения, очевидно, являются исходы аГУС в нашей когорте пациенток с материнской смертностью, составившей 29%. Столь неблагоприятный исход, к сожалению, является следствием сочетания отсроченного диагноза (в среднем задержка в постановке диагноза составила 25 сут, максимально – до 4 мес) и неадекватной терапии. Между тем верификация ТМА в акушер-

ской практике, как и вообще, не требует сложных диагностических методов. Достаточно лишь констатации микроангиопатического гемолиза (быстрое снижение гемоглобина даже при небольшой кровопотере, повышение уровня ЛДГ и шизоцитов и снижение гаптоглобина), тромбоцитопении и нарушения функции почек. Определение активности ADAMTS13 представляет собой уже следующий шаг, необходимый для дифференциальной диагностики ТТП с другими микроангиопатическими синдромами. В связи с этим желательно внедрить в практику родовспомогательных учреждений обязательное определение ЛДГ, шизоцитов и гаптоглобина (последний показатель является более точным маркером гемолиза, чем ЛДГ) у пациенток с осложнениями завершающего этапа беременности и процесса родов, особенно в случаях экстренного и преждевременного родоразрешения. Эти простые меры позволят ускорить постановку нозологического диагноза у пациенток с подозрением на акушерскую ТМА, а значит, своевременно начать патогенетическую терапию.

В настоящее время в нашей стране плазмотерапия еще не получила широкого распространения при акушерской ТМА. Однако имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об очевидном эффекте ПО при так называемых послеродовых HELLP-подобных синдромах, к которым можно отнести и аГУС [24–27]. В связи с тем, что пациенткам из нашей когорты плазмотерапия проводилась в малых объемах и нерегулярно, а ПО практически не проводился, оценить ее эффект по группе в целом не представляется возможным. Однако в тех немногочисленных случаях (всего 3), когда удалось достаточно быстро провести по несколько сеансов плазмафереза с относительно небольшим объемом замещения (1,0–1,5 л) свежезамороженной плазмой, симптомы ТМА были купированы, а функция поврежденных органов восстановлена полностью. Более того, у одной из пациенток, у которой аГУС развился во II триместре беременности, она продолжилась до естественного срока родов и завершилась рождением здорового ребенка [28]. В другом нашем наблюдении также при раннем дебюте аГУС (23–24 нед), который приобрел фульминантное течение с быстрым развитием ПОН, проводимой в течение 3 дней плазмотерапии оказалось достаточно, чтобы нормализовалось число тромбоцитов и разрешилось ОПН. Продолжение лечения СЗП сопровождалось дальнейшей положительной динамикой состояния пациентки и привело к прекращению ИВЛ, восстановлению сознания и функции почек,

а затем и к полной ремиссии заболевания, хотя плод погиб [29]. Таким образом, неадекватную плазмотерапию можно, по-видимому, считать еще одним важным фактором неблагоприятного исхода аГУС. Именно потому, что адекватная плазмотерапия акушерских ТМА пока вызывает серьезные затруднения, ранняя диагностика ТМА настоятельно необходима, поскольку даст возможность безотлагательно начать таргетную терапию экулизумабом. Последний является гликозилированным гуманизированным моноклональным антителом – каппа-иммуноглобулином с высокой аффинностью к C_5 -компонент комплемента. После введения экулизумаб связывается с C_5 -компонент комплемента и предотвращает дальнейшую активацию комплемента и образование терминального комплекса комплемента, предотвращая его разрушающее действие. В настоящее время в литературе имеются лишь единичные наблюдения применения экулизумаба при акушерском аГУС [30–32]. У тех 4 родильниц из 7, которым лечение было начато в течение недели от дебюта аГУС, к моменту окончания курса индукционной терапии (через один месяц от начала) удалось не только купировать гематологические признаки ТМА, но и полностью восстановить функцию поврежденных органов, включая почки, головной мозг, легкие. В тех же случаях, когда терапия экулизумабом начиналась со значительным опозданием, исход оказался неблагоприятным даже несмотря на улучшение гематологических показателей и функции почек. Таким образом, наши результаты убедительно свидетельствуют в пользу раннего начала терапии экулизумабом при акушерском аГУС, а сам препарат следует считать средством «первой линии» у пациенток (в первую очередь, родильниц) с этим диагнозом. Назначение экулизумаба спустя несколько недель или месяцев от дебюта острой ТМА в акушерской практике, особенно при существующей ПОН или осложнении сепсисом, вряд ли целесообразно, однако для окончательного решения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

Среди наших пациенток с акушерским аГУС двое, несмотря на развернутую клинику ТМА и развитие ОПП, потребовавшего лечения гемодиализом, получали лишь симптоматическую терапию, в том числе гемотрансфузии. В связи с тем, что диагноз был не ясен не только акушерам, но и нефрологам, женщины не получали даже плазмотерапии. Тем не менее, у одной пациентки ОПП разрешилась после 19 сеансов гемодиализа и, хотя функция почек восстановилась не полностью, потребности в заместительной почечной терапии

(ЗПТ) в настоящий момент нет. У второй больной через 2 мес после родоразрешения сохранялась потребность в продолжении ЗПТ. Выполненная в клинике им. Е.М. Тареева спустя 2 и 4 мес после родоразрешения соответственно биопсия почки у обеих пациенток выявила картину нефросклероза. Несмотря на отсутствие тромбов в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах, в обоих случаях имелись признаки мукоидного набухания интимы в артериолах, фиброзная окклюзия просвета мелких артерий, склерозированные по ишемическому типу клубочки при отсутствии пролиферативных изменений, что не противоречит гистологическим признакам хронической ТМА. Принимая во внимание темп развития нефросклероза у здоровых до завершения настоящей беременности молодых женщин, перенесших тяжелую преэклампсию, с формированием ХБП 5 ст. в исходе ОПП у одной из них и ХБП 4 ст. – у другой, не вызывающие сомнений гематологические признаки ТМА, мы полагаем, что обеим пациенткам ретроспективно можно диагностировать акушерский аГУС, тем более что в обоих случаях уже после купирования острого эпизода было обнаружено снижение уровня С3 в плазме крови. Однако для окончательной верификации диагноза в подобных случаях, безусловно, необходимо генетическое исследование.

Подводя итог анализу исходов акушерского аГУС в нашем исследовании, следует отметить, что неблагоприятный исход этого варианта ТМА (смерть и достижение поздних – 4 и 5 стадий – ХБП в исходе ОПП) имел место у 41% пациенток. Из 5 умерших четверо входили в группу с развитием аГУС в III триместре и после родов, и лишь у одной заболевание развилось во II триместре. Во всех случаях основной причиной смерти стала ПОН, у ряда больных в сочетании с сепсисом. В противоположность материнскому исход для потомства был хуже при развитии аГУС в более ранние сроки беременности: на сроках 18 и 26 нед в двух случаях произошла антенатальная гибель плода, один ребенок, родившийся при сроке 24 нед в состоянии глубокой недоношенности, умер спустя сутки, и только в одном случае антенатальная смерть плода наступила на 34-й неделе гестации.

Результаты нашего исследования имеют определенные ограничения. Это, в первую очередь, отсутствие генетического обследования пациенток, которое позволило бы идентифицировать мутации в генах системы комплемента и в некоторых случаях, таким образом, подтвердить диагноз аГУС. Однако в нашей стране генетические исследова-

ния в этой области в настоящее время находятся в процессе становления. Пока лишь двое наших больных сдали биологический материал на данное исследование, и мы ожидаем результата через 2 мес. Вторым ограничением стало относительно небольшое число пациенток, в связи с чем отсутствуют статистические различия по большинству параметров, характеризующих акушерский аГУС. Однако, принимая во внимание, что аГУС является орфанным заболеванием, сходная ситуация характерна и для других работ, посвященных данной проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование имеет целью ознакомить практических врачей, как нефрологов, так и акушеров, с особенностями течения, подходами к диагностике и терапии, исходами акушерского аГУС, ассоциированного с беременностью и родами. У пациенток с генетической предрасположенностью к нарушению регуляции комплемента беременность в сочетании с другими триггерами ТМА или, как предлагают их именовать сегодня, комплемент-активирующими состояниями (диарея, инфекция) могут обусловить более раннее развитие аГУС, чем это традиционно наблюдается. Заболевание, возникающее во II триместре гестации, протекает менее тяжело и при своевременной диагностике и незамедлительном начале плазмотерапии может иметь благоприятный исход для матери, но не для плода. В целом же течение акушерского варианта аГУС представляется более тяжелым, чем это характерно для данного заболевания вообще. Отличительной особенностью аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, является высокая частота ПОН вследствие быстрой генерализации микроангиопатического процесса. В случаях, когда развитию ТМА предшествует клиника преэклампсии и/или HELLP-синдрома, нередко в сочетании с другими осложнениями гестации (например, кровотечением) или процесса родов, а также экстренное оперативное родоразрешение, отсутствие ожидаемой положительной динамики в состоянии родильницы после завершения беременности может свидетельствовать в пользу диагноза аГУС. В подобных случаях показано немедленное начало терапии экулизумабом, который следует рассматривать как препарат выбора в лечении послеродового аГУС. В течение нескольких дней, пока ожидается поступление препарата, пациентке необходимо проводить плазмотерапию, предпочтительнее в режиме плазмообмена. Вопросы отсроченного назначения экулизумаба при

несвоевременно установленном диагнозе акушерского аГУС требуют дальнейшего изучения. Если диагноз аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, не удалось верифицировать вовремя, несмотря на характерную клинко-лабораторную картину ТМА, что повлекло за собой отсутствие адекватной терапии, и пациентка достигла поздних стадий ХБП в исходе ОПП, для определения нефрологического прогноза и выбора дальнейшей терапевтической тактики необходимо выполнение биопсии почки. Несвоевременная диагностика аГУС и отсроченное начало патогенетической терапии, обусловленные, в первую очередь, недостатком знаний практических врачей в вопросах акушерских ТМА, приводят к летальному исходу почти у 30% пациенток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fakhouri F1, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Dec;7(12):2100-2106
2. Machado S, Figueiredo N, Borges A et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol* 2012;25(01):19-30
3. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197
4. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 679-687
5. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-1687
6. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med* 2013 Sep;24(6):496-502.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867
8. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(05):554-563
9. McMinin JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis* 2001; 16:202-209
10. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol* 2006;43:68-77
11. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859
12. Buurma A, Cohen D, Veraar K. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension* 2012;60(5):1332-1337
13. Rampersad R, Barton A, Sadovsky Y, Nelson DM. The 5b-9 membrane attack complex of complement activation localizes to villous trophoblast injury in vivo and modulates human trophoblast function in vitro. *Placenta* 2008;29(10):855-886
14. Lynch AM, Murphy JR, Byers T. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):385-389
15. Dennya KJ, Coulthard LG, Finnell RH. Elevated complement factor C5a in maternal and umbilical cord plasma in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2013;97:211-216
16. Hoffman MC, Rumer KK, Kramer A et al. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe

preeclampsia. *Am J Reproduct Immunol* 2014;71:55-60

17. Girardi G, Yarihin D, Thurman JM et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Experiment Med* 2006;203:2165-2175

18. Maynard SE, Min JY, Lim KH et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658

19. Eremina V, Jefferson A, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358:1129-1139

20. Fang C, Richards A, Liszewski MK et al. Advances in understanding of pathogens is of aHUS and HELLP. *Brit J Haematol* 2008;143:336-348

21. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009; 18(10):905-912

22. Hofer J, Rosales A, Fisher C, Giner T. Extra-renal manifestation of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Pediatric Nephrology* 2014; 2: doi:10.3389/fped.2014.00097

23. Лора Ш, Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012;16(2):16-48

24. Owens MY, Martin JN, Wallace K et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfusion Apheresis Sci* 2013;48:51-57

25. Iannuzzi M, Siconolfi P, D'Angelillo A et al. A postpartum hemolytic uremic syndrome-like syndrome in a patient with preeclampsia: description of a clinical case. *Transfus Apher Sci* 2006;34:11-140

26. Obeidat B, MacDougall J, Harding K. Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:961-962

27. Roberts G, Gordon MM, Porter D et al. Acute renal failure complicated HELLP syndrome, SLE and antiphospholipid syndrome: successful outcome using plasma exchange therapy. *Lupus* 2003;12:251-257

28. Козловская НЛ, Меркушева ЛИ, Кирсанова ТВ, Рунихина НК. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. *Клин нефрол* 2012; (3):44-49

29. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Бондаренко ТВ, Веселов ГА. Особенности течения и лечения «акушерского» гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология* 2015; 19 (2):76-81

30. Burwick RM, Feinberg BV. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013; 34: 201-203

31. Mackaness DO, Craig A. Eculizumab in the Successful Treatment of Postpartum Hemolytic Uremic Syndrome – A Case Report. *NKF 2014 Spring Clinical Meetings Abstracts. Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):75

32. Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou L et al. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8:307

Сведения об авторах:

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии и гемодиализа. Тел.: (985) 998-63-92, E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Prof. Natalia L. Kozlovskaya MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Chair of Nephrology and Hemodialysis. Phone (985) 9986392; E-mail nkozlovskaya@yandex.ru

Коротчаева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел нефрологии научно-исследовательского центра. Тел.: +7(916) 181-04-67, E-mail: Lumis-j@bk.ru

Yulia V. Korotchaeva MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Research Department of Nephrology Research Center Phone: +7(916)1810467 E-mail: lumis-j@bk.ru.

Боброва Лариса Александровна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел нефрологии научно-исследовательского центра. Тел.: +7(903) 730-70-97, E-mail: mrlee2005@yandex.ru

Larysa A. Bobrova MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Research Department of Nephrology Research Center Phone: +7(903)7307097 E-mail: mrlee2005@yandex.ru

Проф. Шилов Евгений Михайлович, д-р мед. наук

119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии и гемодиализа. Тел.: (916) 331-94-89, E-mail: emshilov@mma.ru

Prof. Eugeny M. Shilov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Chair of Nephrology and Hemodialysis. Phone (916) 3319489; E-mail emshilov@mma.ru

Конфликт интересов.

Профессор Козловская Н.Л. является экспертом компании «Алексон». Коротчаева Ю.В. является лектором образовательной программы компании «Алексон». Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Поступила в редакцию: 25.08.15 г.

Принята в печать: 25.01.2016 г.