

© Ю.В.Коротчаева, Н.Л.Козловская, Т.В.Бондаренко, Г.А.Веселов, 2015
УДК 616.155.194:616.63-008.6

Ю.В. Коротчаева^{1,2}, Н.Л. Козловская^{2,1}, Т.В. Бондаренко³, Г.А. Веселов³

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ «АКУШЕРСКОГО» АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА (аГУС)

¹ Научно-исследовательский отдел нефрологии научно-исследовательского центра, ² кафедра нефрологии и гемодиализа института профессионального Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ³ Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия

Y.V. Korotchaeva^{1,2}, N.L. Kozlovskaya^{2,1}, T.V. Bondarenko³, G.A. Veselov³

COURSE AND TREATMENT CHARACTERISTICS OF "OBSTETRIC" ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME (aHUS)

¹Department of nephrology research center, ²department of nephrology and hemodia-lysis I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, ³Clinical city hospital named A. K. Eramishantceva Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Приводится наблюдение атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), развившегося в конце II триместра беременности и проявившегося тяжелой полиорганной патологией, включая поражение почек, сердца, легких, нервной системы и плаценты. В результате ранней диагностики и своевременно начатой экстракорпоральной терапии в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) острая тромботическая микроангиопатия (ТМА) купирована с полным восстановлением функции всех поврежденных органов.

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

ABSTRACT

It is presented the case of rare aHUS that developed late in the second trimester of pregnancy, and showed severe multiple organ pathology, including the kidneys, heart, lungs, nervous system and placenta. As a result, early diagnosis and timely plasmotherapy started in conjunction with LMWH acute TMA eliminated with full restoration of function of damaged organs.

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

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – 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, ТМА) [1–3].

Атипичный ГУС, как и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), относится к гетерогенной группе ТМА, интерес к изучению которых повсеместно возрастает в последние два десятилетия. Это, по-видимому, обусловлено как истинным ростом заболеваемости аГУС и ТТП, которые имеют при естественном течении неблагоприятный прогноз и отличаются высокой летальностью, так и улучшением их диагностики, что, в свою очередь, связано с появлением современных диагностических методов и повышением информированности врачей разных специальностей в отношении данных заболеваний, которая порождает

ет абсолютно оправданную настороженность. Последнее положение представляется крайне важным особенно для нефрологов и акушеров-гинекологов, поскольку ТМА является одной из причин развития серьезных осложнений беременности – острого повреждения почек (ОПП), обуславливающего высокую материнскую смертность [4].

С точки зрения клинициста, ТМА представляет собой клинко-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), опосредованное различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признаками. Основными симптомами ТМА служат тромбоцитопения и микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, развивающаяся в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов. Уменьшение числа тромбоцитов обусловлено их потреблением в процессах распространенного микротромбообразования, индуцированного активацией тромбоцитов при

взаимодействии с утратившими в результате повреждения естественную тромборезистентность клетками эндотелия. Генерализованное поражение микроциркуляторного русла с образованием множественных тромбозов приводит к ишемическому повреждению жизненно важных органов – почек, головного мозга, сердца, ЖКТ, легких и др [5].

Несмотря на то, что во время беременности ТМА развивается достаточно редко [в структуре всех форм ТМА на долю акушерской ТМА (А-ТМА) приходится 8–18%] [4], высокий риск развития преэклампсии, материнской и перинатальной смертности, неблагоприятный почечный прогноз у женщины обуславливают актуальность изучения данной проблемы.

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 ТТП и аГУС, которые, хотя и не являются специфическими акушерскими осложнениями, однако определяют прогноз матери и ребенка. По данным зарубежной литературы, наиболее частой причиной развития А-ТМА является ТТП, развивающаяся преимущественно (в 80% случаев) во II–III триместрах беременности, в то время как аГУС в 75% случаев развивается уже после родов – в сроки от нескольких суток до 4 мес [6]. На основании этих данных именно сроки беременности на момент развития ТМА рекомендуется учитывать как дифференциально-диагностический

признак, позволяющий разграничить ТТП и аГУС. Однако мы уже неоднократно наблюдали развитие аГУС в конце II триместра беременности. Приводим собственное наблюдение развития аГУС у беременной женщины на сроке 23–24 нед гестации.

Пациентка 31 года, жительница Москвы.

В анамнезе – первая беременность (2003 г.) протекала без изменений в анализах мочи, повышения АД, закончилась срочными родами здоровым ребенком.

Настоящая беременность спустя 10 лет (2013 г.) до 23 нед протекала без особенностей. 21.09.2013 г. (на сроке беременности 23–24 нед) после погрешности в диете появился многократный жидкий стул (6–8 раз в сутки), ломота во всем теле, боли в мышцах, учащенное сердцебиение, кожный зуд, отметила уменьшение количества мочи. В экстренном порядке была госпитализирована в КИБ № 1, где на основании олигурии (диурез до 300 мл/сут) и азотемии (креатинин сыворотки крови – 384 мкмоль/л) диагностировано острое повреждение почек (ОПП), в связи с чем 22.09.2013 г. была переведена в ОРИТ ГКБ № 20 (рис. 1).

При осмотре в момент поступления – состояние тяжелое, кожные покровы бледные, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки. ЧСС 72 уд/мин, АД 130/90 мм рт. ст. ЧД 24 в 1 мин, над нижними отделами легких с обеих сторон влажные хрипы. При обследовании: быстро нарастающая анемия (в общем анализе крови гемоглобин 100–66 г/л), тромбоциты 56×10^9 /мл, в биохимическом анализе крови креатинин сыворотки 577 мкмоль/л, АСТ 23 ЕД/л, АЛТ 14 ЕД/л, ЛДГ 843 ЕД/л; калий – 2,7 мэкв/л, натрий – 141 мэкв/л. Общий анализ мочи без изменений (белок 0,1 г/л, эритроциты 2–4 в п/зр., лейкоциты 0–1 в п/зр.). Тяжесть состояния определялась выраженной прогрессирующей анемией в отсутствие кровотечения (Hb100 – 66 г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (ЛДГ 843 ЕД/л), тромбоцитопенией (56×10^9 /мл), острым повреждением почек (олигоанурия, гипергидратация, нарастание креатинина

Показатель	21.09.2013 г. беременность 23–24 нед	Октябрь 2013 г.	Ноябрь 2013 г.
АД, мм рт. ст.	150/100	120/80	120/80
Отеки			
Одышка			
	ЭХО КГ ФВ 29% г е с т о з	ЭХО КГ: ФВ 60% Rg: двусторонняя пневмония интерстициальный отек легких	Дизартрия Rg: интерстициальный отек легких
Креатинин, мкмоль/л	384 577 270	90	72 62
ЛДГ, ЕД/л	793 843	793 626	558 406 324
Гемоглобин, г/л	100 89	100	108 113
Тромбоциты, в 1 мкл	100 58	320	320 320
	ADAMTS-13 60%		
Диагноз	ОПН аГУС		
Лечение	ПВВГД СЗП НМГ иАПФ	ИВЛ Трахеостомия	→ → →

Рисунок 1. График анамнеза.

сыворотки до 577 мкмоль/л), потребовавшей начала заместительной почечной терапии сеансами продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

В течение последующих нескольких дней присоединились артериальная гипертензия (АД 150/100 мм рт. ст.), признаки сердечной недостаточности (при проведении эхокардиографического исследования: ФВ 39%, жидкость в полости перикарда, дилатация обоих предсердий, недостаточность трикуспидального клапана), признаки дыхательной недостаточности (рецидивирующий отек легких), что потребовало начала ИВЛ.

Учитывая развитие полиорганной недостаточности у беременной женщины с признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией, была констатирована ТМА. Принимая во внимание срок беременности при развитии осложнения, необходимо было исключить ТТП, хотя отсутствие поражения ЦНС, тяжелое ОПП и умеренная тромбоцитопения делали данный диагноз маловероятным и, в первую очередь, давали основания обсуждать возможность аГУС. С целью верификации диагноза исследован ADAMTS-13, уровень которого составил 60% (референсные значения 93–113%), что позволило отвергнуть ТТП и диагностировать аГУС.

К лечению сеансами ПВВГДФ, трансфузиям отмытых эритроцитов, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии с 26.09.2013 г. было добавлено лечение свежесзамороженной плазмой (СЗП) в режимах плазмообмена и инфузий в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (клексан 80 мг/сут). Для лечения артериальной гипертензии назначены ингибиторы АПФ.

На 3-и сутки от начала плазмотерапии было отмечено разрешение ОПП: восстановление диуреза (5–2 л/сут), снижение креатинина сыворотки крови до 200 мкмоль/л, позволившее прекратить лечение ПВВГДФ.

Несмотря на то, что в первые дни пребывания в ОРИТ, по данным УЗДГ сосудов маточно-плацентарного комплекса и кардиотокографии, не было отмечено признаков страдания плода, что оправдывало попытки пролонгирования беременности, у пациентки через 12 дней развилась преэклампсия с быстрым нарастанием фето-плацентарной недостаточности, потребовавшая немедленного досрочного родоразрешения. На сроке 25–26 нед 03.10.2013 г. выполнена операция кесарева сечения, извлечен живой ребенок с признаками внутриутробной задержки развития (ЗВУР) и глубокой недоношенности, умерший на 2-е сутки.

После родоразрешения была продолжена терапия СЗП, НМГ, что позволило купировать при-

знаки полиорганной недостаточности: креатинин сыворотки снизился до 90 мкмоль/л, ФВ увеличилась до 60% по данным повторной ЭХО КГ, нормализовалось число тромбоцитов ($280 \times 10^9/\text{мл}$). Однако состояние больной осложнилось развитием двусторонней пневмонии, гнойного бронхита. В связи с сохраняющейся тяжелой дыхательной недостаточностью продолжена ИВЛ с выполнением 11.10.2014 г. трахеостомии. У пациентки также сохранялись анемия (Hb 89 г/л) и повышенный уровень ЛДГ (626 ЕД/л), что свидетельствовало о продолжающемся микроангиопатическом гемолизе.

К 17.10.2013 г. состояние пациентки стабилизировалось: регрессировали периферические и полостные отеки, были купированы явления бронхо – легочной инфекции и дыхательной недостаточности, что позволило прекратить ИВЛ, трахеостомическая трубка была удалена, АД нормализовалось и оставалось стабильным на уровне 110–120/80 мм рт. ст. Функция почек сохранялась стабильной (креатинин сыворотки 71–56 мкмоль/л, СКФ 86 мл/мин). Наметилась тенденция к повышению уровня гемоглобина (108 г/л) и снижению ЛДГ (480 ЕД/л). В связи с купированием микроангиопатического гемолиза и стойко нормальным числом тромбоцитов инфузии СЗП были прекращены.

Однако через 10 дней после отмены инфузий СЗП (26–27.10.2013 г.) состояние больной внезапно ухудшилось – появилась и стала нарастать одышка до 40 в 1 мин, при рентгенографии легких 27.10.2013 г. вновь подозрение на пневмонию в нижней доле правого легкого, в связи с чем выполнена КТ легких, не выявившая признаков очагового поражения легких и ТЭЛА. Учитывая возобновление одышки в отсутствие очаговых изменений, состояние расценено как альвеолярный отек легких. В результате возобновления инфузий СЗП самочувствие пациентки быстро улучшилось, исчезли признаки дыхательной недостаточности в покое. При рентгенологическом исследовании легких в динамике 01.11.2013 г. изменений не выявлено.

03.11.2013 г. у больной появилась дизартрия, диагностирован парез XII пары черепно-мозговых нервов. По результатам МРТ головного мозга 03.11.13 г. – патологических изменений не выявлено. Появление неврологической симптоматики расценено как продолжающееся микротромбообразование с распространением в другие сосудистые бассейны (головной мозг), несмотря на отсутствие признаков гемолиза и нормальное число тромбоцитов. При лабораторных исследованиях сохранялись повышение ЛДГ (496 ЕД/л), умеренная анемия (Hb 112

г/л) при нормальном уровне тромбоцитов (320×10^9 /мл). Была продолжена терапия низкомолекулярными гепаринами (клексан 80 мг/сут) с добавлением симптоматической терапии нейромидином 60 мг/д, нейромультивитом, артикуляционная гимнастика.

К середине ноября 2013 г. у пациентки восстановилась речь, нормализовался уровень Hb (118 г/л), ЛДГ (306 ЕД/л), функция почек сохранялась стойко нормальной (уровень креатинина сыворотки 62 мкмоль/л, СКФ 90 мл/мин). 15.11.2013 г. больная была выписана с диагнозом: атипичный гемолитико-уремический синдром, D 59.3 (от сентября 2013 г.): микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатия с поражением почек (острое повреждение почек, разрешившееся, сердца (дилатационная кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность), легких (рецидивирующий отек легких). Вторичная артериальная гипертензия II степени, III стадии, риск ССО 3). Преэклампсия от октября 2013 г., оперативное досрочное родоразрешение 03.10.2013 г. Осложнения: двусторонняя пневмония, гнойный бронхит, ИВЛ, трахеостомия 11.10.2013 г.

Настоящее наблюдение демонстрирует трудности диагностики, особенности клинических проявлений и течение «акушерского» аГУС, а также возможности благоприятного исхода этого тяжелого жизнеугрожающего заболевания для матери в результате своевременно установленного диагноза и эффективной экстракорпоральной терапии.

Особенностью данного случая является развитие тяжелой полиорганной недостаточности на сроке 23–24 нед беременности, что потребовало проведения дифференциальной диагностики между различными формами ТМА (HELLP-синдром был отвергнут на основании нормального уровня печеночных ферментов, отсутствия на раннем этапе заболевания страдания плода и нормальных показателей фето- и маточно-плацентарного кровотока). Для исключения ТТП был исследован уровень ADAMTS-13, который, хотя и был несколько снижен (60% при референсных значениях 93 – 113%), позволил, несмотря на сроки беременности, диагностировать аГУС. Умеренное снижение активности ADAMTS-13, свидетельствующее об активном микротромбообразовании, характерно для всех микроангиопатических синдромов, включая типичный ГУС, катастрофический АФС, ДВС-синдром и не противоречит диагнозу аГУС [7, 8].

Развитие аГУС в необычные для этой патологии сроки – конец II триместра – с нашей точки зрения, может свидетельствовать о том, что

срок беременности не является определяющим дифференциально-диагностическим признаком, о чем мы писали ранее [9]. Это подтверждается и другими собственными наблюдениями за 9 беременными женщинами с аГУС. Сроки развития аГУС у них варьировали от 18 нед беременности до нескольких (2–3 дня) дней после родоразрешения, причем у 55% пациенток (5 из 9) аГУС манифестировал именно во II триместре (таблица).

Мы полагаем, что на срок развития аГУС в этих случаях могло повлиять сочетание нескольких триггеров ТМА при генетической предрасположенности к нарушению регуляции альтернативного пути комплемента, как это, вероятно, произошло у представленной нами пациентки. По-видимому, мощным дополнительным триггерным механизмом развития ТМА у здоровой до того беременной женщины могла стать диарея (развившаяся накануне манифестации заболевания), которая в 30% случаев «запускает» аГУС вне беременности. Последняя *per se* является триггером заболевания в 7% случаев. Другие «провоцирующие» развитие аГУС факторы (инфекция верхних дыхательных путей, трансплантация органов) предшествуют ТМА существенно реже [10,11]. Таким образом, сочетание обоих наиболее важных для развития аГУС факторов с высокой долей вероятности могло привести к развитию заболевания, опосредованного механизмами, связанными с имеющимися у пациентки генетическими факторами риска.

В настоящее время установлено, что причиной развития аГУС являются мутации в генах циркулирующих и мембрано-связанных регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента (фактора H, фактора I, мембранного кофакторного протеина – MCP, тромбомодулина, а также фактора В и ключевого компонента комплемента – C3) либо, реже, присутствие антител к фактору H. Эти изменения, приводящие к количественному или, чаще, функциональному дефициту белков-регуляторов, нарушают их контролируемую функцию в отношении альтернативного пути, вызывая хроническую неконтролируемую активацию комплемента и развитие комплемент-зависимой ТМА [3, 5].

Беременность является достаточно сильным триггером активации комплемента. Во время беременности плацента служит потенциальной мишенью комплемент-опосредованной иммунной атаки, что создает угрозу гибели плода. Последнее положение подтверждается обнаружением компонентов комплемента (C3b, C4b) в плаценте как при нормальной, так и при патологической беременностях [4]. При этом риск комплемент-зависимого повреж-

дения плаценты уравнивает существование локального защитного механизма, блокирующего нежелательный эффект активации комплемента. Ведущую роль в «противокомплементарной» защите плаценты как при нормальной беременности, так и у пациенток с нарушенной регуляцией альтернативного пути вследствие мутаций генов CHF, CFI, C3 и MCP играет регуляторный белок DAF (decay-accelerated factor), принадлежащий к мембрано-связанным протеинам и «обеспечивающий» пролонгирование беременности. Однако имеющееся после родов воспаление, обусловленное наличием обширной раневой поверхности в матке, попадание в материнский кровоток клеток плода в момент родов, кровотечение, в ряде случаев присоединение инфекции ведут к системной активации альтернативного пути, дополнительный вклад в которую вносит элиминация эффективных регуляторных механизмов, которые обеспечивала плацента *per se*. Совокупность этих факторов индуцирует развитие аГУС после родоразрешения у пациенток с генетической предрасположенностью [5, 12–14]. В нашем наблюдении сохраняющиеся у пациентки, несмотря на тяжелую полиорганную недостаточность, в течение 12 дней от дебюта заболевания нормальные показатели маточно- и фето-плацентарного кровотока, также, по-видимому, указывают на наличие локальных механизмов защиты плаценты от неконтролируемой активации комплемента, которые, тем не менее, стали истощаться по мере течения заболевания. Преэклампсия все-таки

развилась, хотя акушеры принимали все меры, чтобы избежать этого осложнения. Мы полагаем, что развитие преэклампсии с быстрым нарастанием фето-плацентарной недостаточности, потребовавшей досрочного родоразрешения, в данном случае можно рассматривать как следствие ТМА плаценты с ее ишемическим повреждением в рамках аГУС, что, по-видимому, является особенностью данного наблюдения, помимо поражения сердца, легких, почек и ЦНС. С нашей точки зрения, предположение о том, что при «несвоевременном», раннем развитии акушерского аГУС, обусловленном воздействием дополнительного триггера во II–III триместрах гестации, преэклампсию, как следствие ТМА плаценты, можно считать новым проявлением аГУС вполне обосновано.

К сожалению, нам не удалось подтвердить наличие у больной генетической предрасположенности, поскольку в настоящее время в нашей стране генетическое исследование системы комплемента находится в процессе становления. Однако даже при наличии такой возможности у 30–50 % пациентов не удастся идентифицировать мутации данных генов [10]. При этом генетическое исследование не является обязательным для диагностики аГУС, характеризующегося катастрофическим, угрожающим жизни больного течением и требующего быстрой диагностики и своевременного начала лечения. Для установления диагноза достаточно характерной клинико-лабораторной картины ТМА при нормальном или несколько сниженном

Таблица

Характеристика пациенток с акушерским аГУС

Год	Возраст	Сроки беременности (нед)	Клинические проявления					Гематологические проявления (МАГА, тр-пения)	Лечение	Исход
			Почки (ОПН)	Сердце	Легкие	Печень	ЦНС			
2011	38	24	+		+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
2012	38	После родоразрешения	+					+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
	25	26	+	+	+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
2013	25	31	+					+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	30	25	+	+	+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
2014	20	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	19	26	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	32	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
	22	18	+			+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив

уровне ADAMTS-13, как это имело место у нашей пациентки. Преимущественное поражение почек в дебюте заболевания с признаками МАГА и тромбоцитопенией, быстрым развитием дыхательной и сердечной недостаточности позволило нам диагностировать аГУС.

Достижение ремиссии аГУС при развитии тяжелой полиорганной патологии в данном случае, по-видимому, можно объяснить именно ранней диагностикой и своевременным началом экстракорпоральной терапии, массивных инфузий СЗП в сочетании с НМГ. С нашей точки зрения, эта комбинация обуславливает дополнительный терапевтический эффект, поскольку гепарины способны инактивировать комплемент, ингибируя действие тромбина, который является одним из факторов активации комплемента [15,16].

К сожалению, эффективность лечения СЗП при акушерском аГУС не превышает 5%, что, по-видимому, обусловлено недостаточными объемами при экстракорпоральной терапии из-за опасения ее использования в акушерской практике [17]. Длительное лечение СЗП, в том числе в режиме экстракорпоральной терапии, с достижением устойчивой клинико-лабораторной ремиссии у нашей больной подтверждает эффективность и целесообразность использования больших объемов СЗП при акушерском аГУС.

Представленное наблюдение демонстрирует особенности течения и лечения акушерского аГУС, развившегося в необычные для данной патологии сроки в результате сочетания нескольких триггеров ТМА. Мы полагаем, что беременность и диарея, явившиеся, соответственно, «вторым» и «третьим ударом» у пациентки с генетической предрасположенностью к нарушению регуляции комплемента, обусловили более раннее развитие аГУС, чем это традиционно встречается. Представляется, что в подобной ситуации ишемическое повреждение плаценты в рамках ТМА, в свою очередь, спровоцировало развитие ранней преэклампсии с благоприятным исходом для плода.

Таким образом, наше наблюдение позволяет предполагать, что поражение плаценты в данном случае было обусловлено не типичными акушерскими причинами, приводящими к развитию преэклампсии, а развилось в рамках системной ТМА, опосредованной нарушением регуляции комплемента, что позволяет рассматривать преэклампсию у нашей пациентки как проявление аГУС.

Своевременная диагностика с быстрым началом экстракорпоральной терапии и СЗП в адекватном

объеме в сочетании с НМГ позволили полностью купировать тяжелую полиорганную патологию, развившуюся во время беременности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197.
2. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 679-687.
3. Noris M, Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-1687.
4. 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.
5. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med* 2013 Sep;24(6):496-502.
6. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis* 2001;16:202-209.
7. Owens MY, Martin JN Jr, Wallace K et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci* 2013 Feb;48(1):51-57
8. Han-Mou Tsai. Untying the Knot of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. 2013; 126 (3): 200–209
9. Козловская НЛ, Меркушева ЛИ, Кирсанова ТВ и др. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. *Клиническая Нефрология* 2012; 3:44-49 [Kozlovskaja NL, Merkushева LI, KirsanovaTV i dr. Osobennosti techenia i is-hoda atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma pri beremennosti. *Clin-nicheskaia Nefrologiia* 2012; 3:44-49]
10. 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
11. Noris M1, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010 Jul; 10(7):1517-1523
12. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24:554-563
13. 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.
14. Sanches-Luseros A, Farias C. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and postdelivery women. *Thromb. Haemost* 2004; 92:1320-1326.
15. Amara U, Rittrisch D, Flierl M et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol* 2008;632:71-79
16. Козловская НЛ. Антикоагулянты в практике нефролога. *Клиническая нефрология* 2011;1:15-22 [Kozlovskaja NL. Antikoagulyanty v praktike nefrologa. *Clinicheskaia nefrologiia* 2011;1:15-22]
17. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL et al. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:673-681

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.09.2014 г.
Принята в печать: 14.01.2015 г.