

# «Поздние» осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома

Ю.В. Коротчаева<sup>1,3</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2,3</sup>, Е.М. Шифман<sup>4</sup>, К.А. Демьянова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup> Центр помощи беременным с патологией почек, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», 129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15

<sup>4</sup> Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1

## Late pregnancy complications as a triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome

Y.V. Korotchaeva<sup>1,3</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>2,3</sup>, E.M. Shifman<sup>4</sup>, K.A. Demyanova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of internal, occupational diseases and rheumatology, Sechenov University, 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia

<sup>2</sup> V.S.Moiseev Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology, Peoples' Friendship University of Russia, 61 Miklukho-Maklay St., 117198, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, nephrology center for pregnant women with kidney disease, 15 Lenskaya str., 129327, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Department of anesthesiology and intensive care, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., bild. 1, 129110, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, беременность, акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб

### Резюме

**Введение:** акушерский аГУС (АаГУС) рассматривается как классическая комплемент-опосредованная ТМА, триггером которой является беременность как таковая. Однако есть основания предполагать, что у женщин, не имеющих генетического дефекта в системе комплемента, для индукции острой ТМА необходимо наличие дополнительных комплемент-активирующих состояний (КАС), роль которых могут играть осложнения беременности.

**Цели работы:** оценить влияние осложнений беременности на развитие, течение и прогноз акушерского аГУС

**Методы:** с 2011 по 2019 гг. наблюдались 69 пациенток в возрасте от 16 до 44 лет, у которых аГУС развивался во время беременности или непосредственно после родов.

**Результаты и основные выводы:** во всех случаях развитию аГУС предшествовали дополнительные КАС. Количество КАС достоверно не различалось между пациентками с патогенными мутациями генов комплемента и без них и не оказывало влияние на тяжесть течения аГУС. Наиболее распространенной комбинацией КАС были «преэклампсия – кесарево сечение – кровотечение».

Адрес для переписки: Коротчаева Юлия Вячеславовна  
e-mail: lumis-j@bk.ru

Corresponding author: Dr. Yulya V.Korotchaeva  
e-mail: lumis-j@bk.ru

40 из 69 пациенток (58%) была назначена комплемент-блокирующая терапия препаратом Экулизумаб, из которых почти половина (19 из 40, 47,5%) получили лишь индукционный курс. Из 40 пациенток, получавших Экулизумаб, полное восстановление функции почек наблюдалось у 26 (65%) женщин, у четырех (10%) сохраняются признаки ХБП 4-5 ст, пять (12,5%) остались диализ-зависимыми и 5 пациенток (12,5%) умерли. Среди женщин, получавших только плазмотерапию (29 пациенток), полное восстановление функции почек отмечено лишь у 10 (34,5%).

Анализ условий развития и особенностей течения АаГУС свидетельствует о неоднородности акушерского аГУС. Последний может развиваться как у генетически предрасположенных женщин, так и у пациенток без генетического дефекта системы комплемента. В последнем случае активность комплемента, по-видимому, возникает как результат взаимодействия нескольких КАС. Это объясняет эффективность краткосрочного курса Экулизумаба.

### *Abstract*

Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is considered as a classic complement-mediated TMA, the trigger of which is pregnancy itself. However, there is reason to believe that in women who do not have a genetic defect in the complement system, the induction of acute thrombotic microangiopathy (TMA) requires the presence of additional complement-activating states (CAS) that may complicate pregnancy.

*The aim* of our study was to assess the effect of pregnancy complications on the development, course, and prognosis of obstetric ASH in a large group of patients

*Methods:* 69 patients aged 16 to 44 years with aHUS diagnosed were observed from 2011 to 2019, which developed during pregnancy or immediately after childbirth.

*Results:* in all cases, additional CAS preceded the development of aHUS. The amount of CAS did not significantly differ between patients with pathogenic mutations of complement genes and without them and did not affect the severity of the course of aHUS. The most common combination of CAS was preeclampsia – cesarean section – bleeding. 40 out of 69 patients (58%) received treatment with the complement-blocking drug Eculizumab. Almost a half of them (19 out of 40, 47.5%) received only 1 to 5 infusions. Among 40 patients treated with Eculizumab, complete recovery of renal function was observed in 26 (65%) women, four (10%) retained signs of CKD 4-5 stages, five (12.5%) reached terminal renal failure and 5 patients (12.5%) died. Among 29 women who received only plasma therapy, renal function restoration was noted only in 10 (34.5%).

An analysis of the development conditions and features of the aHUS course indicates a heterogeneity of the obstetric aHUS. The latter can develop both in genetically predisposed women and in patients without a genetic defect in the complement system. In the latter case, complement activity apparently arises as a result of the interaction of several CAS. This explains the effectiveness of the short-term course of Eculizumab.

*Key words:* thrombotic microangiopathy, pregnancy, obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab

### Введение

Атипичный гемолитический уремический синдром (аГУС) в акушерской практике представляет собой важную проблему, поскольку при естественном течении имеет крайне тяжелое (даже по сравнению с аГУС в целом), нередко фульминантное течение и неблагоприятный прогноз, отличаясь высокой летальностью. При этом в каждом конкретном случае постановка диагноза аГУС нередко вызывает затруднения, так как симптомокомплекс тромботической микроангиопатии (ТМА) характерен не только для аГУС, но и для классических акушерских осложнений – преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, а также для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), которые также могут осложнить течение беременности.

Беременность является одной из наиболее частых причин аГУС, в спектре которых на ее долю приходится не менее 7% [1, 2]. Традиционно акушер-

ский аГУС (АаГУС), развивающийся либо в конце периода гестации, либо, чаще, в послеродовом периоде относили к вторичным ТМА, понимая под этим термином аГУС, которому предшествует воздействие какого-либо установленного триггера. В качестве последнего, наряду с беременностью, сегодня чаще всего упоминают инфекции, злокачественные новообразования, некоторые лекарства и т.п. Очевидную связь аГУС и беременности объясняют тем, что последняя сопровождается активацией комплемента, что может вызвать развитие острой комплемент-опосредованной ТМА у пациенток, имеющих генетический дефект в системе комплемента. Однако этот факт не всегда помогает ответить на вопрос о том, почему АаГУС чаще всего развивается именно после родов и протекает в этом случае особенно тяжело. Принимая во внимание накопленный к настоящему времени собственный опыт, свидетельствующий о том, что нередко острому эпизоду ТМА предшествуют различные осложнения беременности (преэклампсия, кровотечение, преждевременная от-

слойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода), инфекции, оперативные вмешательства и др., мы предположили, что не сама по себе беременность, а ее осложнения приводят к развитию аГУС [3, 4]. Данное исследование предпринято для проверки этой гипотезы на самой большой на сегодняшний день (в том числе в сравнении с зарубежными исследованиями) группе пациенток.

Целью нашего исследования было оценить влияние осложнений беременности на развитие, течение и прогноз акушерского аГУС.

### Пациенты и методы

В исследование были включены 69 пациенток с аГУС, развившимся во время беременности или в послеродовом периоде (в сроки от нескольких часов до 8 дней после родоразрешения). До настоящей беременности все пациентки были здоровыми, ни одна из них не имела эпизодов ТМА в анамнезе.

Все пациентки в период с 2011 по 2019 год получали лечение в перинатальных центрах Российской Федерации с последующим переводом в случае необходимости в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Диагноз аГУС был установлен на основании сочетания микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого повреждения почек при исключении других форм ТМА, которые могут развиваться во время беременности и после родов: ПЭ, HELLP-синдрома, КАФС, системной красной волчанки (СКВ), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП)

ПЭ и HELLP-синдром исключались при развитии острой ТМА спустя 48-72 часа после родов, в отсутствие положительной динамики или при наличии отрицательной динамики (в течение не менее 72 часов) после родоразрешения у пациенток с предполагаемым диагнозом ПЭ и/или HELLP-синдрома. Кроме того, отсутствие положительной динамики после прерывания беременности у пациенток с уже установленным диагнозом ПЭ или HELLP-синдрома давали основание трансформировать эти диагнозы в аГУС. КАФС и СКВ исключались на основании отсутствия всех типов антифосфолипидных антител (АФА), определяемых в реальной клинической практике (антитела к кардиолипину и бета2-гликопротеину1, волчаночный антикоагулянт), и иммунологических маркеров СКВ (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК). Критерием исключения ТТП был уровень ADAMTS 13 >10%

Помимо собственно беременности выделена группа дополнительных КАС, в качестве которых рассматривали следующие осложнения беременности, родов и раннего послеродового периода: ПЭ, кровотечение (в результате преждевременной отслойки плаценты, операции кесарева сечения), руч-

ное отделение плаценты, оперативные вмешательства (кесарево сечение, релапаротомия, ампутация матки), сепсис, пищевую токсикоинфекцию, диарею.

Шестнадцати пациенткам в разные сроки после постановки диагноза аГУС выполнено генетическое исследование. Генетический анализ проводился методами секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзома 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.

Статистический анализ включал методы описательной статистики: расчет относительных частот с 95% доверительным интервалом (95%ДИ), средние значения, их ошибки и 95%ДИ, стандартные отклонения измеряемых показателей, а также медианы и квартили для показателей, выборочное распределение вероятности которых существенно отклонялось от нормального, либо указанные параметры были более информативными для характеристики исследуемых величин. Для проверки статистической значимости различия частоты между группами использовался критерий  $\chi^2$ . Уровень значимости при проверке гипотезы о равенстве частот или средних значений был принят равным 0,05.

### Результаты

Средний возраст пациенток на момент манифестации аГУС составил  $29,4 \pm 6,5$  лет (от 16 до 44 лет). Только у трети пациенток (22 из 69, 32%) данная беременность была первая, 2/3 женщин (47 из 69, 68%) были повторнородящими (причем все предыдущие беременности у них протекали без изменений и закончились самостоятельными срочными родами) (табл. 1).

У 7 из 69 пациенток (10%) аГУС манифестировал непосредственно во время беременности, во II или III триместрах (сроки гестации от 18 до 30 недель). У подавляющего большинства (62 из 69 пациенток, 90%) заболевание развилось в послеродовом периоде в сроки от нескольких часов до 8 суток после родоразрешения.

Во всех случаях развитию аГУС предшествовали дополнительные КАС: одно (только у 5 из 69 пациенток, 7%) или в различных комбинациях (рисунок 1).

Как правило, наблюдалось сочетание 3х и более КАС (у 51 из 67 пациенток, 74%), наиболее частой комбинацией были «преэклампсия – кесарево сечение – кровотечение». Среди 16 генетически обследованных женщин количество КАС достоверно не различалось между пациентками, имеющими патогенные мутации генов комплемента и мутации с неясным клиническим значением (табл. 1)

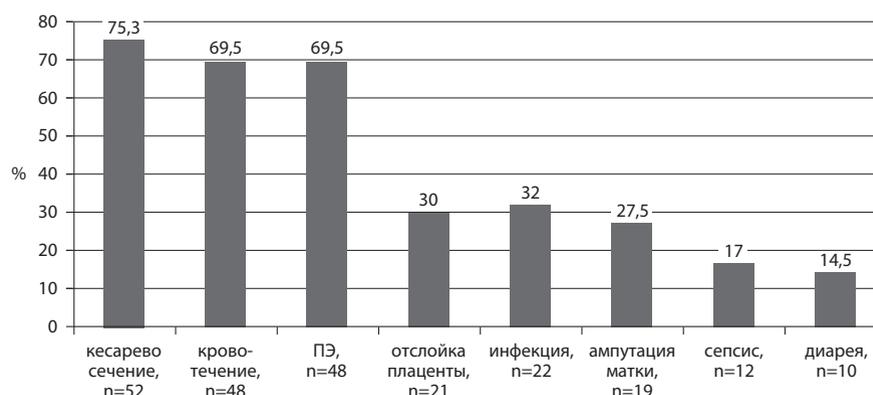


Рис. 1. Частота осложнений беременности у пациенток с акушерским аГУС

Fig. 1. The frequency of pregnancy complications in patients with obstetric aHUS

Таблица 1 | Table 1

Акушерская характеристика пациенток с аГУС в зависимости от наличия/отсутствия патогенных мутаций  
Obstetric characteristics of patients with aHUS depending on the presence/absence of pathogenic mutations

	Все пациентки (n=69)	Пациентки с генетическим исследованием системы комплемента (n=16)		Без генетического исследования (n=53)
		Патогенные мутации (n=6)	Мутации с неясным клиническим значением и вероятно-патогенные мутации (n=10)	
ТМА в анамнезе	0	0	0	0
1-я беременность	22	2	2	18 (40)
Повторная беременность	47	4	8	35 (66)
1 роды в анамнезе		3	5	13 (24,5)
2 и > родов в анамнезе		1	3	22 (41,5)
Аборты		-	1	3
ПЭ		-	1	4
Дополнительные КАС				
1	5 (7)	1 (16,5)	2 (20)	2(3,8)
2	13 (19)	-	2 (20)	11 (20,7)
≥3	51 (74)	5 (83,5)	6 (60)	40 (75,5)

Таблица 2 | Table 2

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС  
Clinical and laboratory characteristics of patients with obstetric aHUS

Показатель	норма	M±m	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Min	Max
Систолическое АД, мм рт.ст.	До 130	155,6±34,0	160 (145; 180)	80,0	230,0
Диастолическое АД, мм рт.ст.	До 80	93,7±18,8	100 (90; 100)	35,0	130,0
Гемоглобин, г/л	120-150	62,3±15,0	62,0 (54,0; 71,0)	32,0	122,0
Тромбоциты, тыс в мкл	150-350	50,0±32,8	45,0(22,0; 76,0)	5,0	140,0
Гаптоглобин, г/л (n=17)	0,59-2,37	0,25±0,2	0,13(0,1; 0,4)	0,06	1,0
Шизоциты (n=37)	<0,5	2,1±2	1,00 (1; 2,00)	0,100	11,0
Креатинин, мкмоль/л	53 -97	509,0±349,8	448,0 (311,0; 609,0)	124,0	2608,0
ЛДГ, ЕД/л	240-480	2683,7±2143,1	2038,0 (1201,5; 3325,0)	579	12484,0
АСТ, ЕД/л	0-40	481,5±843,2	190,0 (60,0; 384,0)	10,0	4595,0
АЛТ, ЕД/л	0-40	383,0±672,0	146,0 (48,0; 345,0)	7,0	4613,0
Билирубин, мкмоль/л	5,0-21,0	58,2±70,4	23,0 (14,0; 75,0)	3,0	347,0
Глюкоза, ммоль/л	3,9-5,9	6,9±2,4	6,1 (5,6; 8,0)	2,4	17,0
ADMTS 13, % (n=41)	80-120	60,0±24,0	54,0 (40,0; 75,0)	23,00	116,00

Таблица 3 | Table 3

Характеристика пациенток в зависимости от числа КАС  
Patient characteristics depending on the number of CAS

Показатели	1		2		3 и более		p
	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
Нв, г/л	4	63,5 (54,5; 74,5)	13	70,0 (65,0; 71,0)	52	59,5 (51,0; 69,0)	<b>0,108</b>
Тромбоциты, тыс в мкл	4	48,0 (24,5; 80,5)	13	57,0 (24,0; 99,0)	52	44,5 (22,0; 60,0)	0,515
Креатинин, мкмоль/л	4	278,5 (237,0; 668,5)	13	448,0 (242,0; 498,0)	52	450,0 (331,5; 626,0)	0,415
ЛДГ, ЕД/л	4	1690,0 (637,5; 4091,0)	13	1800,0 (1000,0; 2612,0)	52	2081,5 (1281,5; 3507,0)	0,654
АСТ, ЕД/л	4	286,5 (81,5; 1820,0)	13	94,0 (21,0; 219,0)	52	213,5 (68,5; 410,0)	<b>0,133</b>
АЛТ, ЕД/л	4	173,0 (134,5; 759,5)	13	114,0 (39,0; 168,0)	52	153,5 (47,5; 391,0)	0,292
Билирубин, ммоль/л	4	80,5 (19,5; 160,0)	13	22,0 (13,0; 51,0)	52	23,0 (14,0; 75,0)	0,528
Материнская смертность		1 из 4		5 из 13		10 из 52	0,381

Оперативное родоразрешение было выполнено 52 женщинам, причем только у 7 из них (13,5%) – в плановом порядке в связи с акушерскими показаниями (слабость родовых сил, тазовое предлежание плода, многоплодная беременность). У остальных 45 (86,5%) Кесарево сечение проводилось по экстренным показаниям (отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровотечение).

Все пациентки имели полный симптомокомплекс ТМА: микроангиопатическая гемолитическая анемия (снижение уровня гемоглобина  $(62,3 \pm 15,0$  г/л) в отсутствие признаков продолжающегося кровотечения, выраженное повышение уровня ЛДГ ( $2683,7 \pm 2143,1$  ЕД/л), шизоцитоз в мазке периферической крови (у всех 37 пациенток, кому определяли данный показатель), снижение гаптоглобина (у 17 пациенток, у которых последний был исследован), тромбоцитопения ( $50,0 \pm 32,8$  тыс. в мкл.), органное поражение.

Все женщины имели поражение почек, представленное ОПП: олигурией или анурией и быстро нарастающим повышением уровня креатинина сыворотки (СКр) ( $509,0 \pm 349,8$  мкмоль/л), потребовавшим начала лечения диализом у 61 из 69 пациенток (88,4%) в сроки от 1 до 5 суток от дебюта болезни.

У 55 из 69 пациенток (79,7%) отмечалась артериальная гипертензия (АГ), в том числе у 89% пациенток (49 из 55) – тяжелая. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС представлена в таблице 2.

У подавляющего большинства пациенток (91,3%, 63 из 69) ТМА носила системный характер с признаками поражения не только почек, но и печени, легких, сердца, ЦНС. При этом 43 из 69 пациенток (62,3%) имели признаки полиорганной недостаточности (ПОН) с поражением 3 и более органов и систем одновременно. Как правило, превалировало сочетание «почки – печень – легкие – ЦНС» (почти 70%). Среднее число пораженных органов составило 3,7.

Мы проанализировали тяжесть течения АаГУС (выраженность МАГА, тромбоцитопении, ОПП, цитолиза, количества пораженных жизненно важных органов) в зависимости от количества дополнительных триггеров аГУС и влияния наиболее часто выявляемых КАС (Кесарево сечение, ПЭ, кровотечение).

По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в клинико-лабораторных проявлениях у пациенток с одним, двумя или несколькими (3 и более) КАС (табл. 3).

Не было получено значимых различий в течении и исходе аГУС у пациенток с предшествующими заболеваниями кесаревым сечением, кровотечением или ПЭ, по сравнению с пациентками, не имеющими данных осложнений (табл. 4, 5, 6). Однако у пациенток, перенесших кровотечение (объем которого составил в среднем 1,5 л), отмечался более низкий уровень Нв (табл. 5).

Таблица 4 | Table 4

Характеристика пациенток в зависимости от наличия/отсутствия КС  
Patient characteristics depending on the presence/absence of CS

Показатели	Да		Нет		p
	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
Нв, г/л	52	60,0 (52,5; 70,0)	17	69,0 (55,0; 71,0)	0,323
Тромбоциты, тыс в мкл	52	46,0 (23,5; 60,0)	17	41,0 (14,0; 89,0)	0,961
Креатинин, мкмоль/л	52	446,5,0 (321,0; 610,5)	17	448,0 (242,0; 572,0)	0,554
ЛДГ, ЕД/л	52	2487,5 (1303,0; 3912,0)	17	1682,0 (950,0; 2612,0)	<b>0,065</b>
АСТ, ЕД/л	52	187,5 (55,5; 363,0)	17	285,0 (66,0; 507,0)	0,347
АЛТ, ЕД/л	52	144,0 (43,5; 351,5)	17	147,0 (99,0; 217,0)	0,770
Билирубин, ммоль/л	51	23,0 (13,0; 69,0)	17	31,0 (19,0; 141,0)	0,240
Материнская смертность		10 из 52		6 из 17	0,294

Таблица 5 | Table 5

Характеристика пациенток в зависимости от наличия/отсутствия кровотечения  
Patient characteristics depending on the presence/absence of bleeding

Показатели	Да		Нет		P
	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
Нв, г/л	48	58,5 (49,5; 66,0)	21	71,0 (65,0; 78,0)	<b>0,0005</b>
Тромбоциты, тыс в мкл	48	46,0 (22,5; 70,5)	21	39,0 (22,0; 79,0)	0,969
Креатинин, мкмоль/л	48	435,5 (316,0; 611,5)	21	451,0 (279,0; 577,0)	0,653
ЛДГ, ЕД/л	48	2081,5 (1362,0; 3507,0)	21	1682,0 (950,0; 2612,0)	0,241
АСТ, ЕД/л	48	222,0 (83,5; 471,5)	21	94,0 (41,0; 277,0)	<b>0,078</b>
АЛТ, ЕД/л	48	153,0 (49,0; 391,0)	21	115,0 (39,0; 232,0)	0,389
Билирубин, ммоль/л	48	23,0 (15,0; 75,0)	21	31,0 (13,0; 75,0)	0,915
Материнская смертность	10 из 48		6 из 21		0,569

Таблица 6 | Table 6

Характеристика пациенток в зависимости от наличия/отсутствия ПЭ  
Characteristics of patients depending on the presence/absence of PE

Показатели	Да		Нет		P
	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
Нв, г/л	48	60,0 (50,0; 69,0)	21	67,0 (58,5; 72,5)	0,184
Тромбоциты, тыс в мкл	48	40,0 (22,0; 61,0)	21	49,5 (27,5; 80,0)	0,094
Креатинин, мкмоль/л	48	420,0 (301,0; 577,0)	21	547,0 (346,5; 776,5)	0,091
ЛДГ, ЕД/л	48	2500,0 (1312,0; 4299,0)	21	1573,0 (1092,0; 2250,0)	0,126
АСТ, ЕД/л	48	171,0 (66,0; 436,0)	21	220,0 (52,0; 317,5)	0,298
АЛТ, ЕД/л	48	146,0 (50,0; 424,0)	21	143,0 (36,5; 247,5)	0,943
Билирубин, ммоль/л	48	24,0 (14,5; 72,5)	21	22,0 (12,5; 108,0)	0,751
Материнская смертность	11 из 48 (22,9%)		5 из 21 (23,8%)		0,772

### Генетический профиль пациенток с акушерским аГУС

Генетическое исследование генов системы комплемента и гена ADAMTS 13 было проведено 16 пациенткам (рисунок 2). Мутации, ассоциированные с развитием аГУС, были обнаружены у 6 из них. Еще у 5 пациенток были обнаружены мутации в гене C3, описанные в литературе как полиморфизмы высокого риска (C3 с.941C>T и/или C3 с.304C>G) или вероятно патогенные [5]. Абсолютно у всех генетически обследованных пациенток были идентифицированы мутации с неясным клиническим значением, при этом наблюдалось совпадение одних и тех же вариантов: мутаций генов фактора H (CFHс.2016A>G, CFH с.2808G>T; CFHс.1419G>A; CFHс.184 G>A; CFHс.1204 C>T); тромбомодулина THBD (с.1418C>T).

Кроме того, у 10 из 16 женщин были выявлены повторяющиеся мутации с неясным клиническим значением в гене ADAMTS 13 (с.1342C>G, с.2699C>T, с.1852C>G, с.19G>A).

### Лечение

В дебюте заболевания практически всем пациенткам (68 из 69, 98,5%) проводилось лечение

свежезамороженной плазмой в режиме трансфузий (30 из 69 пациенток) и/или плазмообмена (38 из 69 пациенток).

После установления диагноза аГУС40 из 69 пациенток (58%) получали лечение комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб различной продолжительности. Трех пациенткам препарат был введен лишь однократно, 15 пациенток получили только индукционный курс со средним количеством инфузий, равным 4. Длительное лечение Экулизумабом (в среднем 14,7±11,5 мес), проводилось 21 пациентке. Максимальный срок лечения к настоящему времени составил 4,5 года.

### Исходы

Мы проанализировали общий и почечный исход в зависимости от проводимой терапии. Оказалось, что гематологические показатели нормализовались у всех выживших женщин независимо от метода лечения.

Среди женщин, получавших только плазмотерапию в разных объемах (29 пациенток), полное восстановление функции почек отмечено лишь у 10 (34,5%) из них, у 3 (10%) развилась ХБП 4-5 стадий, 5 пациенток (17,5%) остались диализ-зависимыми, умерло 11 (38%) пациенток.

	Мутации, нарушающие функцию (патогенные)	Варианты генов системы комплемента	
		Вероятно патогенные	С неясным клиническим значением
1	CFH c.1548T>A гет		CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, THBD c.1418C>T гет, CFHR5 c.1067G>A гет
2			CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, ADAMTS13 c.2699C>T гет
3		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.1419G>A гет
4		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.2016A>G гомо, ADAMTS13 c.1342C>G гет
5	CFI c.719C>G гет		CFH c.1419G>A гет, CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, CFH c.184G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет, THBD c.1418C>T гет
6			ADAMTS13 c.19C>T гет, ADAMTS13 c.1342C>G гомо, ADAMTS13 c.1852C>G гет
7	THBD c.683C>T гет		CFH c.1419G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет
8		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.1419G>A гет, CFH c.2016A>G гет, ADAMTS13 c.19C>T гет
9		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.184G>A гет, CFH c.1419G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет, THBD c.1418C>T гет
10	CFH		CFH c.1204C>T, THBD c.1418C>T гет
11			CFH c.184G>A гет, CFH c.1204C>T, CFH c.1419G>A гет, CFHR5 c485_486dupAA
12	CFI c.1217G>A	C3 c.941C>T гет	ADAMTS13 c.2699C>T, ADAMTS13 c.1342C>G гет, ADAMTS13 c.19C>T гет, ADAMTS13 c.1852C>G гет
13	C3g6718128G>A		CFH c.1204C>T, CFH c.2808G>T гет, THBD c.1418C>T гет, ADAMTS13 c.2699C>T гет
14			CFH c.184G>A гет, CFH c.1419G>A гет, THBD c.1418C>T гет
15		C3 c.941C>T гет	CFH c.1419G>A гет
16			CFH c.184G>A гет, CFH c.1204C>T, ADAMTS13 c.1342C>G гет

Рис. 2. Генетический профиль пациенток с аГУС

Примечание: гет – гетерозиготные, гомо – гомозиготные замены генов

Fig. 2. Genetic profile of aHUS patients

Из 40 пациенток, получавших патогенетическую комплемент-блокирующую терапию Экулизумабом, полное восстановление функции почек наблюдалось у 26 (65%) женщин, у четырех (10%), несмотря на исчезновение потребности в диализе, сохраняются признаки ХБП 4-5 ст, пять пациенток (12,5%) остались диализ-зависимыми и 5 пациенток (12,5%) умерли. При этом чем раньше от манифестации заболевания назначался Экулизумаб, тем лучше был почечный исход и процент выживших женщин: так, при старте терапии в первую неделю заболевания функция почек восстановилась у 90,5% vs 12,5% у пациенток с поздним началом терапии Экулизумабом (на 29-120 день от дебюта заболевания) (табл. 7).

Среди 40 пациенток, получавших терапию Экулизумабом, генетический профиль системы комплемента были исследован у 12 женщин. У двух

пациенток с выявленными патогенными мутациями в гене CFH терапия была продолжена. У 6 пациенток, имевших мутации с неясным клиническим значением, препарат был отменен. Экулизумаб был отменен также двум пациенткам с идентифицированными патогенными мутациями. У одной из них с мутацией в гене THBD c.683C>T гет. терапия была прекращена через 1,5 года стойкой ремиссии заболевания. Интересно, что второй женщине исследование было проведено уже после отмены Экулизумаба в связи с достигнутой ремиссией, причем в данном случае, в связи со стойкостью последней, несмотря на обнаружение патогенной мутации в гене CFI c.719C>G гет, было принято решение не возобновлять терапию.

В целом Экулизумаб был отменен у 22 из 40 пациенток (55%). Максимальный срок наблюдения

Таблица 7 | Table 7

Почечный исход и летальность в разные сроки от начала комплемент-блокирующей терапии и без нее  
Renal outcomes and mortality in different periods from the beginning of complement-blocking therapy and without it

Экулизумаб	Всего (n=69)	Полное восстановление функции почек	ХБП 4-5 стадии	Программный ГД	Материнская смертность
<1 недели	21	19 (90,5)	0	0	2 (9,5)
1-2 неделя	11	7 (64)	1 (9)	2 (18)	1* (9)
>3 недель	8	1 (12,5)	2(25)	3(37,5)	2* (25)
Не назначался	29	10 (34,5)	3 (10)	5 (17,5)	11* (38)

\* до момента смерти сохранялась потребность в проведении диализа

после прекращения комплемент-блокирующей терапии составил к настоящему времени 4,5 года. Отмена Экулизумаба не привела к рецидиву ТМА ни у одной пациентки.

### Обсуждение

Целью нашего исследования стал анализ роли КАС в развитии АаГУС. Ранее их наличие практически не привлекало внимания, поскольку полагали, что беременности *per se* достаточно для развития аГУС у женщин с генетическим дефектом системы комплемента [7]. При этом без ответа оставался вопрос о том, почему АаГУС в большинстве случаев развивается при повторных беременностях [7-9], тогда как предыдущие беременности протекали без осложнений и завершались рождением здоровых детей. Сходные результаты получены и в нашем исследовании: 2/3 пациенток (68%) уже имели в анамнезе одну или даже несколько (максимально 4) неосложненных беременностей, завершившихся благополучно. Вторым моментом, обращавшим на себя внимание при АаГУС, была частота идентификации мутаций в генах комплемента, составлявшая не более 40%. Среди пациенток с послеродовым аГУС преобладали женщины, у которых генетический дефект отсутствовал, и число их приближалось к 60% [7, 10, 11]. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании. Несмотря на то, что генетический профиль системы комплемента был определен лишь у четверти пациенток (16 из 69), патогенные мутации, ассоциированные с развитием АаГУС, выявлены только у 6 (37,5%) женщин, еще у 4 (25%) обнаружены вероятно патогенные мутации. Следует отметить, что у всех 16 были найдены мутации с неясным клиническим значением, роль которых пока до конца не изучена. Тем не менее, высказываются предположения, что мутации с неясным клиническим значением (возможно, в определенных комбинациях) тоже способны оказывать синергичное активирующее влияние на систему комплемента [3, 5, 12], аналогично доказанному ранее сочетанному воздействию полиморфизмов генов гемостаза низкого тромбогенного риска на активацию свертывающей системы крови у пациентов с нефропатиями [13].

Принимая во внимание тот факт, что генетический дефект системы комплемента выявляется не более чем у половины пациенток с АаГУС, мы предположили, что эта форма акушерской ТМА у женщин без патогенных мутаций может развиваться при воздействии каких-то дополнительных, но не менее важных, факторов, к которым, по видимому, могут быть отнесены поздние осложнения беременности, родов и послеродового периода, могущие представлять собой комплемент-активирующие состояния [3, 4, 15]. Сочетание этих дополнительных КАС с одним или особенно несколькими ва-

риантами генов с неясным клиническим значением, вероятно, может вызвать избыточную активацию комплемента, реализующуюся развитием АаГУС. С этим предположением согласуются результаты работы Huerta A. et al, в которой у 10 из 16 женщин с АаГУС развившимся после родов, не было обнаружено патогенных мутаций генов комплемента, причем у троих из них диагностирована преэклампсия, у двоих развилось кровотечение, семеро были родоразрешены оперативным путем [11]. Анализ нашей группы пациенток с АаГУС показал, что все они без исключения (независимо от наличия или отсутствия патогенных мутаций) имели дополнительные КАС – минимум одно, но в большинстве случаев (74%) более трех, а максимальное число КАС, наблюдаемое у 2 пациенток, равнялось восьми. Наиболее частыми КАС были кесарево сечение, кровотечение и ПЭ. Все КАС возникали, как правило, в короткий промежуток времени (не более 24-48 ч) непосредственно перед родами или как осложнение последних и послеродового периода, следуя практически одно за другим (как пример: ПЭ – отслойка плаценты – кровотечение – оперативное родоразрешение), по сути создавая суммационный эффект в отношении активации системы комплемента и вызывая «комплементарный шторм» – термин, предложенный нами ранее для обозначения внезапной резкой неконтролируемой активации комплемента даже у пациенток, не имеющих мутаций в генах системы комплемента [3,15]. Лишь у двух наших пациенток было идентифицировано по одному КАС – в одном случае диарея, в другом – ручное отделение плаценты. Таким образом, во всей когорте из 69 пациенток с АаГУС не было ни одной женщины, у которой беременность, роды и послеродовой период протекали бы без каких-либо осложнений, рассматриваемых как дополнительные триггеры аГУС. Представляется, что эти данные подтверждают высказанное нами по результатам исследования меньшей группы пациенток с АаГУС [4, 14, 15] предположение о репающем воздействии дополнительных КАС на развитие комплемент-опосредованной ТМА в акушерской практике.

Важную роль КАС в патогенезе акушерского аГУС подтверждают и европейские исследователи [8, 11]. Однако они рассматривают в качестве КАС только наиболее часто встречающиеся акушерские осложнения – оперативное родоразрешение и кровотечение. Примечательно, что роль ПЭ, также упоминаемой во многих работах как осложнение, предшествующее АаГУС, по-видимому, оказалась недооцененной. Между тем мы полагаем, что включать ПЭ из списка КАС вряд ли оправдано, поскольку она представляет собой специфический акушерский вариант ТМА и, среди прочих особенностей, характеризуется активацией комплемента.

Мы решили более подробно проанализировать воздействие наиболее частых КАС – каждого кон-

кретно и их общего количества – не только на развитие заболевания, но и на характер его течения.

Лидирующее место среди КАС как в нашем, так и в зарубежных исследованиях, заняли оперативные роды. Так, в работе Huerta A. et al высокий процент кесарева сечения в подгруппе пациенток с послеродовым АаГУС (81%) был расценен как важный фактор развития острой ТМА [11]. По мнению авторов, кесарево сечение по сравнению с вагинальными родами связано с более выраженным повреждением эндотелия, большей кровопотерей и повышенным риском инфекций. Интересно, что все повторно беременные пациентки этой группы, родоразрешенные оперативно, ранее рожали самостоятельно. Основываясь на этих сведениях, авторы предположили, что оперативные роды являются сильным триггером ТМА. Роль оперативных вмешательств в развитии аГУС подтверждается не только на акушерской когорте, но и у женщин после гинекологических операций. В частности, описано развитие аГУС после выскабливания полости матки по поводу дисфункциональных маточных кровотечений [16].

Наше исследование на группе пациенток, более чем в 3 раза превышающей по численности испанскую когорту (69 против 22 пациенток соответственно), выявившее наиболее высокую среди всех КАС и сопоставимую с работой Huerta A. et al частоту встречаемости именно кесарева сечения (75,3%) [11], подтверждает роль оперативных родов как триггера АаГУС и дает основание более взвешенно и осторожно формулировать показания к оперативному родоразрешению, особенно у пациенток, имеющих в анамнезе эпизоды акушерской ТМА.

Второе по частоте встречаемости место среди КАС у пациенток с АаГУС, по нашим данным, как и в исследовании Huerta A. et al, заняли кровотечения (69,5%) – либо вследствие отслойки нормально расположенной плаценты, либо, нередко, осложняющие оперативные роды и приводящие к острой гипоксии, способствующей мощной активации комплемента [11]. Нужно отметить, что определение генеза ОПП при массивной кровопотере, как правило, сопряжено с большими трудностями. Последняя часто осложняется развитием ДВС-синдрома с ишемическим повреждением почек в рамках острого канальцевого некроза (ОКН). Однако в случае микротромбообразования преимущественно в мелких сосудах интерстиция, приводящего к его ишемии, ОКН может развиваться и при аГУС. С нашей точки зрения, появление симптомокомплекса ТМА после акушерского кровотечения может быть следствием обоих синдромов. При этом следует помнить, что микроангиопатический гемолиз более характерен для аГУС, чем для ДВС, при котором он развивается примерно в 15% случаев.

Главной отличительной особенностью наших результатов по сравнению с результатами зарубеж-

ных исследований был крайне высокий процент ПЭ, сравнимой по частоте встречаемости с кровотечением (69,5%), тогда как ПЭ, как правило, упоминают лишь как одно из показаний к кесареву сечению. Имеются единичные описания аГУС, развившегося после перенесенной ПЭ [17], и лишь в одном исследовании сообщается о ПЭ, предшествовавшей аГУС, у 3 из 7 пациенток (43%) [8]. Оба микроангиопатического синдрома, как правило, у большинства пациенток манифестировали тяжелой артериальной гипертонией, нарастающей протеинурией, нередко с повышением креатинина сыворотки. В ряде случаев признаки МАГА, тромбоцитопения, небольшое повышение уровня трансаминаз отмечались не только при HELLP-синдроме, но и в дебюте ПЭ, хотя эти симптомы считаются не характерными для неё. Тем не менее, в наших предыдущих исследованиях у женщин с ранней ПЭ были продемонстрированы микроангиопатический гемолиз и тромбоцитопения [18, 19]. И хотя в подавляющем большинстве случаев первоначально не оставалось сомнений в правомерности диагноза ПЭ, неосложненной или осложненной HELLP-синдромом, все же сходство клинических проявлений с аГУС затрудняет их разграничение. На это обратили внимание и авторы уже упомянутой работы Huerta A. et al. Из 22 пациенток с аГУС, включенных в их исследование, у 17 (77,3%) симптомы заболевания в дебюте соответствовали критериями ПЭ, с равной частотой как у женщин с обнаруженным впоследствии генетическим дефектом комплемента, так и без него [11]. Именно поэтому, как мы полагаем, в некоторых случаях ПЭ, маскируя аГУС, становится в акушерской практике причиной его отсроченной диагностики. Однако отсутствие ожидаемой положительной динамики в течение 3х суток после родоразрешения и, напротив, прогрессирующее ухудшение состояния с формированием развернутой клинико-лабораторной картины ТМА с признаками полиорганной недостаточности дают основание обсуждать возможность трансформации преэклампсии и HELLP-синдрома в аГУС в результате избыточной активации комплемента у пациенток с генетически обусловленной дисрегуляцией альтернативного пути комплемента [4, 15, 20, 21].

Примечательно, что, серьезно влияя на развитие заболевания, ни одно из наиболее часто встречающихся в нашем исследовании КАС (оперативное родоразрешение, кровотечение и ПЭ), не оказало существенного влияния на течение самого АаГУС и его исход, подобно доказанному ранее отсутствию взаимосвязи между наличием патогенных мутаций в генах системы комплемента и тяжестью течения и исходом аГУС [11]. Нами также не было выявлено наличие зависимости между количеством КАС, предшествующих манифестации заболевания, и дальнейшим течением и исходом АаГУС (табл. 3).

Таким образом, неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, являющаяся ос-

новным патогенетическим механизмом повреждения эндотелия при aГУС, при беременности может быть вызвана содружественным воздействием самого процесса гестации и сочетания его различных осложнений, играющих роль КАС, независимо от наличия или отсутствия у женщины генетической предрасположенности. При этом заманчиво было бы предполагать, что для развития aГУС у женщин с патогенными мутациями требуется малое количество КАС, а в отсутствие генетического дефекта – либо много КАС, либо тяжелые КАС, вроде ПЭ и кесарева сечения, либо то и другое вместе. И хотя это предположение основано на имеющихся в литературе данных о том, что порог развития TMA тем выше, чем слабее триггер и наоборот [22], оно, безусловно, нуждается в доказательствах, которые могут быть получены только в крупных многоцентровых исследованиях с обязательным использованием генетических методов.

Тем не менее, результаты нашей работы позволяют нам выдвинуть еще одно предположение – гипотезу о неоднородности акушерского aГУС. Мы полагаем, что в акушерской практике острую комплемент-опосредованную TMA вследствие генетической предрасположенности, наличие которой определяется идентификацией патогенных вариантов генов системы комплемента, следует называть первичным (классическим) атипичным гемолитико-уремическим синдромом. 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 aГУС. Это предположение частично противоречит мнению, высказанному ранее группой исследователей под руководством F.Fakhouri, считающих AaГУС первичной формой TMA с известным триггером – беременностью – на том основании, что частота выявления патогенных мутаций в системе комплемента в данном случае сопоставима с таковой в общей популяции больных aГУС и составляет 56% [6], тогда как при вторичном aГУС (к которому авторы исследований относят только aГУС при системных и инфекционных заболеваниях, злокачественных опухолях, гломерулопатиях, применении некоторых лекарственных средств и после трансплантации солидных органов) частота идентификации генетического дефекта не отличается от общепопуляционной (5% против 6 и 8% среди здоровых доноров Франции и Европы соответственно) [9, 23]. Поскольку в момент развития острой ситуации в акушерской практике разграничение первичного и вторичного aГУС практически невозможно, важно понимать, что независимо от наличия или отсутствия генетического дефекта

в обоих случаях будет иметь место гиперактивация комплемента. Только в первом случае к ней имеется наследственная предрасположенность, а во втором она возникает как результат взаимодействия множества КАС с мутациями неясного клинического значения, возможно, в обычных условиях и не способных активировать комплемент. Такая позиция логично объясняет развитие «классического» aГУС во время первой, неосложненной, беременности, достаточной для активации комплемента без дополнительного триггера, как установлено в исследованиях [9, 11], в то время как вторичный aГУС может развиваться во время каждой беременности, а триггером заболевания при этом будут именно дополнительные КАС – гестационные осложнения. Наша точка зрения совпадает с мнением Praga M. и de Cordoba SR, считающих, что отсутствие генетических аномалий не исключает участие комплемента в патогенезе вторичного aГУС [24], тем более, что сегодня уже не вызывает сомнений вклад активации альтернативного пути комплемента даже в развитие других первичных TMA – STEC-ГУС и TTP, при которых этот механизм способен усилить повреждение эндотелия, вызванное другими причинами [25]. Хотя доказательства активации комплемента при вторичном aГУС сегодня немногочисленны, некоторые исследователи полагают, что при TMA изменение фенотипа эндотелиальных клеток на провоспалительный и прокоагулянтный с последующим тромбозом может индуцировать активацию комплемента, которая будет способствовать персистенции и усилению TMA по механизму «второго удара» [24]. Представляется, что результаты нашего исследования согласуются с такой трактовкой роли комплемента применительно к акушерской TMA.

При этом, как следует из результатов нашей работы, вызванная сочетанием нескольких КАС при AaГУС «вторичная» гиперактивация системы комплемента, запуская патологические механизмы, далее уже не оказывает влияние ни на тяжесть течения, ни на прогноз заболевания.

Концепция неоднородности AaГУС дает основания для эффективного использования комплемент-блокирующего препарата Экулизумаб, являющегося в настоящее время «золотым стандартом» терапии aГУС [26], для лечения не только генетически опосредованной TMA, но и TMA, обусловленной «вторичной» активацией комплемента. Мы полагаем, что в этом последнем случае применение Экулизумаба может быть более кратковременным, чем при традиционном первичном AaГУС. Очевидно, что действие дополнительных триггеров в акушерской практике, хотя и является достаточно мощным, чтобы вызвать неудержимую активацию АПК, но слишком кратким для её длительного поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента. В подобных случаях даже редуцированный до периода индукции курс лечения Экулизу-

мабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента. Это предположение подтверждают результаты нашего исследования – при раннем старте терапии (в течение первых 2 недель от дебюта заболевания) – эффект от терапии с быстрым купированием полиорганной недостаточности наблюдался уже после первой-второй инфузии препарата, а к концу индукционного курса, как правило, отмечалось полное восстановление функции почек. Принимая во внимание стоимость Экулизумаба, представляется, что продолжительность лечения препаратом имеет также важное экономическое значение. Правомерность использования комплемент-блокирующей терапии при вторичном аГУС подтверждают также другие авторы [24, 27].

Однозначные рекомендации по продолжительности лечения аГУС Экулизумабом в настоящее время отсутствуют, и решение об отмене препарата, как правило, принимается индивидуально. Однако обсуждается возможность прекращения приема Экулизумаба при тщательном мониторинге клинико-лабораторных показателей у отдельных пациенток с учетом их предпочтений, нормализации функции органов и факторов риска рецидива, включая генетический анализ, возраст и наличие/отсутствие эпизодов ТМА в анамнезе [28]. В нашем исследовании Экулизумаб был отменен у 22 пациенток из 40, получавших препарат (включая пациентку с патогенной мутацией фактора I). Ни у одной из них аГУС не рецидивировал после купирования острого эпизода ТМА в течение всего срока наблюдения (к настоящему времени он составляет максимально 4,5 года), функция почек и гематологические показатели остаются стабильно нормальными. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности и целесообразности отмены комплемент-блокирующей терапии аГУС в случае достижения устойчивой ремиссии при отсутствии известных генетических мутаций.

### Заключение

аГУС может развиваться не только у пациенток с генетической предрасположенностью к развитию заболевания, но и у женщин, не имеющих мутаций в генах системы комплемента. В последней ситуации ведущую роль в манифестации аГУС играют осложнения беременности и родов, представляющие собой дополнительные КАС, которые, независимо от их количества и сочетаний, не влияют на тяжесть и исход заболевания.

аГУС представляет собой неоднородную группу, включающую как «классический» аГУС, так и «вторичный» аГУС, не связанный с конституциональной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу с классическим аГУС, в связи с чем в острый

период дифференцировать «классический» аГУС и вторичный аГУС в акушерской практике практически невозможно.

Своевременное начало терапии Экулизумабом (не позднее 15 дней от дебюта заболевания) позволяет не только спасти жизнь пациенткам с аГУС, но и полностью восстановить их здоровье. При этом в случае развития «вторичного» аГУС курс Экулизумаба может быть редуцирован иногда до 1-2 инфузий.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011; Sep 8;6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
2. Hossain MA, Cheema A, Kalathil S et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: laboratory characteristics, complement-amplifying conditions, renal biopsy, and genetic mutations. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018 Mar-Apr; 29(2):276-283. doi: 10.4103/1319-2442.229287.
3. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., и др. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая нефрология.* 2017; №1: 12-17
4. Y.V. Korotchaeva, N.L. Kozlovskaya, K.A. Demyanova, L.A. et al. Genetic aspects of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical Nephrology.* 2017; №1: 12-17 (In Russ.)
5. Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Bobrova L.A. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolyticuraemic syndrome: a case series analysis. *J. Matern. Fetal. Neonat. al Med.* 2018; Apr 1:1-7. doi: 10.1080/14767058.2018.1450381
6. Zhang T., Lu J., Liang S., Chen D. et al. Comprehensive Analysis of Complement Genes in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43(3):160-9. doi: 10.1159/000445127
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. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Dec; 7(12):2100-6. doi: 10.2215/CJN.13121211.
9. Gaggli M., Aigner C., Csuka D et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018 Mar; 29(3):1020-1029. doi: 10.1681/ASN.2016090995
10. Bruel A., Kavanagh D., Noris M. et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and post-partum. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12: doi:https://doi.org/10.2215/CJN.00280117
11. Fujisawa M., Kato H., Yoshida Y. et al. Correction to: Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019 Jul;23(7):985. doi: 10.1007/s10157-019-01728-3.

11. Huerta A., Arjona E., Portoles J. et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):450-459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
12. Fan X., Yoshida Y., Honda S. et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013; 54: 238-246
13. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и соавт. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ.* 2010; Т. 12. № 1. С. 25-33.
- Bobrova L.A., Kozłowska N.L., Shkarupov V.V. et al. Influence of hereditary thrombophilia (HT) on clinical features and pathology finding in chronic glomerulonephritis (CGN) patients. *Nephrology and dialysis.* 2010; 12(1): 025-033(InRuss.)
14. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Боброва Л.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. *Терапевтический архив.* 2018; Т. 90. № 6. С. 28-34.
- Kozłowska N.L., Korotchaeva Y.V., Shifman E.M., Bobrova L.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome as one of the causes of acute kidney injury in pregnant women. *Ter. Arkh.* 2018; Jun 20;90(6):28-34. doi: 10.26442/terarkh201890628-34. (InRuss.)
15. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016;20(2):68-80.
- Kozłowska N.L., Korotchaeva Y.V., Bobrova L.A., Shilov E.M. Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(2):68-80. (InRuss.)
16. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Шмаков Р.Г. Развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома после гинекологической операции: особенности клинической картины, диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология.* 2018; № 1. С. 154-160. DOI: 10.18565/aig.2018.1.154-160
- Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Shmakov R.G. Development of atypical hemolytic uremic syndrome after gynecologic surgery: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; (1): 154-60. (in Russ)
17. Tingi E., Sabir N., Verghese L. Postpartum atypical haemolyticuraemic syndrome in a pre-eclamptic patient. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2016;5(3):894-898 doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20160607
18. Козловская Н.Л., Меркушева А.И., Кирсанова Т.В. и соавт. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления "ранней" и "своевременной" преэклампсии. *Нефрология и диализ.* 2013; Т. 15. № 3. С. 206-215.
- Kozłowska N.L., Merkusheva L.I., Kirsanova T.V. et al. The influence of imbalance of placental angiogenesis factors on clinical manifestations of the «early» and «late» preeclampsia. *Nephrology and dialysis.* 2013; 15(3): 206-215(In Russ.)
19. Меркушева А.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы). *Нефрология.* 2018; 22(2):30-38. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38>
- Merkusheva L.I., Kozłowska N.L. Renal injury in pre-eclampsia: the view of nephrologist (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018; 22(2):30-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38>
20. Tsai H.M. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus. Med. Rev.* 2014; Oct;28(4):187-197.
21. Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, А.И. Колыванова. Обособленность Hellp-синдрома от преэклампсии: особенности поражения почек и других органов, Клиническая Нефрология. 2018, №4:66-73. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/Nephrology.2018.4.33-41>
- T.V. Kirsanova, M.A. Vinogradova, A.I. Kolyvanova. Microangiopathic antiphospholipid syndrome in obstetric practice – the risk of generalized thrombotic microangiopathy. *Clinical Nephrology.* №4:66-73. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/Nephrology.2018.4.33-41> (In Russ.)
22. Riedl M., Fakhouri F., Le Quintrec M. et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: Pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:444-64. doi: 10.1055/s-0034-1376153.
23. Le Clech A., Simon-Tillaux N., Provôt F. et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019 Jun; 95(6):1443-1452. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.023.
24. Praga M., de Cordoba SR. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney International* 2019;95:1298-1300 doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043.
25. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012 Nov; 8(11):622-33. doi: 10.1038/nrneph.2012.195.
26. Nürnbergberger J., Philipp T., Witzke O. Et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N.Engl.J. Med.* 2009; Jan 29;360(5):542-4. doi: 10.1056/NEJMc0808527
27. Caveri T., Rabasco C., López A. et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1; 32(3):466-474. doi: 10.1093/ndt/gfw453
28. Menne J., Delmas Y., Fakhouri F. et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 10;20(1):125. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1.

Дата получения статьи: 14.02.2020

Дата принятия к печати: 13.05.2020

Submitted: 14.02.2020

Accepted: 13.05.2020