

Мембрано-атакующий комплекс комплемента при осложненной преэклампсией беременности

Н.Л. Козловская^{1,2}, М.В. Алексеева¹, К.А. Демьянова^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,3}, С.В. Апресян^{1,2}, А.О. Луговой², А.Р. Габриелян², П.В. Авдонин⁴, П.П. Авдонин⁴

¹ Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15/1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, Российская Федерация

⁴ Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Алексеева М.В., Демьянова К.А. и соавт. Мембрано-атакующий комплекс комплемента при осложненной преэклампсией беременности. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):435-444. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-435-444

Membrane attack complex of complement in pregnancy complicated by preeclampsia

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, M.V. Alekseeva¹, K.A. Demyanova^{1,2}, Yu.V. Korotchaeva^{2,3}, S.V. Apresyan^{1,2}, A.O. Lugovoy², A.R. Gabrielyan², P.V. Avdonin⁴, P.P. Avdonin⁴

¹ V.S. Moiseev Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostic, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

² A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital, 15/1 Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

⁴ N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, 26 Vavilova str., 119334, Moscow, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Alekseeva M.V., Demyanova K.A. et al. Membrane attack complex of complement in pregnancy complicated by preeclampsia. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):435-444. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-435-444

Адрес для переписки: Алексеева Мария Владимировна
e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Maria Alekseeva
e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

Резюме

Актуальность: благодаря исследованиям последних лет растет признание того, что нарушение активации системы комплемента и/или его регуляции связано с развитием преэклампсии (ПЭ). Поскольку медикаментозная терапия ПЭ не разработана, изучение роли системы комплемента в патогенезе ПЭ важно для разработки потенциальных терапевтических мишеней ПЭ.

Цель: исследовать уровень мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови при развитии ПЭ у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) и в общей популяции.

Материалы и методы: в проспективное наблюдательное исследование вошли 44 пациентки с ПЭ, разделенные на 2 группы. Первая группа – 17 женщин с ранее установленным диагнозом ХБП, вторая группа – 27 женщин из общей популяции, не имевших отягощенного соматического анамнеза. Содержание растворимого МАК определяли методом иммуноферментного анализа (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, HK328-01).

Результаты: пациентки по возрасту не различались. Частота развития умеренной и тяжелой ПЭ в группах значимо не различалась, составляя 29% ($n=5$) и 71% ($n=12$) для пациенток с ХБП и 40% ($n=11$) и 60% ($n=16$) у пациенток общей популяции соответственно. Значения МАК при любых вариантах ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции были сопоставимо повышенными и составили при умеренной ПЭ 3933 [2467-6537] мкЕД/мл *vs* 3202 [2813-4279] мкЕД/мл [$p=0,692$], при тяжелой ПЭ 4139 [3874-4458] мкЕД/мл *vs* 4805 [3280-9594] мкЕД/мл [$p=0,378$], соответственно. У пациенток с ХБП уровни МАК при умеренной и тяжелой ПЭ значимо не различались, составляя 3933 [2467-6537] мкЕД/мл при умеренном и 4139 [3874-4458] мкЕД/мл при тяжелом течении [$p=0,527$]. В группе общей популяции отмечена тенденция к более высоким значениям МАК у пациенток с тяжелой ПЭ: 3202 [2813-4279] мкЕД/мл *vs* 4805 [3280-9594] мкЕД/мл, [$p=0,054$]. В этой группе у 6 из 27 пациенток ПЭ осложнилась развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) против одной в группе ХБП. У пациенток с тяжелой ПЭ, имеющих клинико-лабораторные проявления ТМА (7/44), уровень МАК был значимо выше, чем у пациенток без них и составил 5345 [3487-13169] мкЕД/мл *vs* 3933 [3057-4747] мкЕД/мл [$p=0,048$].

Выводы: у пациенток с ПЭ вне зависимости от срока развития, тяжести течения ПЭ и наличия или отсутствия ХБП имеется повышение концентрации в крови МАК, что отражает гиперактивацию системы комплемента при этом осложнении беременности. Максимальные значения МАК выявлены у пациенток, имеющих клинико-лабораторные проявления ТМА.

Ключевые слова: преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, комплемент, мембрано-атакующий комплекс, хроническая болезнь почек

Abstract

Background: Recent studies have established a link between the development of preeclampsia (PE) and excessive activation or dysregulation of complement system. Investigating this system's role may aid in the developing therapeutic strategies for treating PE.

Aims: To evaluate the levels of membrane attack complex (MAC) in blood serum during PE development in patients with chronic kidney disease (CKD) and the general population.

Materials and methods: The prospective observational study included 44 patients with PE: 17 women with a prior diagnosis of CKD and 27 women from the general population without a complicating somatic history. Soluble MAC levels was measured using an enzyme-linked immunoassay (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, HK328-01).

Results: The incidence of mild and severe PE was similar between the groups. Among CKD patients, 29% ($n=5$) had mild PE and 71% ($n=12$) had severe PE, compared to 40% ($n=11$) and 60% ($n=16$), respectively. MAC levels were comparable between CKD and general population groups for mild PE (3933 [2467-6537] μ U/ml *vs* 3202 [2813-4279] μ U/ml [$p=0.692$]) and severe PE (4139 [3874-4458] μ U/ml *vs* 4805 [3280-9594] μ U/ml [$p=0.378$]), respectively. MAC levels did not differ significantly between mild and severe PE. In the general population, severe PE showed a trend toward higher MAC levels (4805 [3280-9594] μ U/mL *vs* 3202 [2813-4279] μ U/mL [$p=0.054$]). Severe PE was complicated by thrombotic microangiopathy (TMA) in 6 of 27 patients compared to 1 patient in the CKD group. Among patients with severe PE and TMA (7/44), MAC levels were significantly higher than in those without TMA (5345 [3487-13169] μ U/ml *vs* 3933 [3057-4747] μ U/ml [$p=0.048$]).

Conclusions: in PE patients, regardless of the development stage, severity or the presence CKD, MAC levels are elevated indicating hyperactivation of the complement system in this pregnancy complication. The highest MAC levels were observed in patients with TMA manifestations.

Key words: preeclampsia, thrombotic microangiopathy, complement, membrane attack complex, chronic kidney disease

Введение

Преэклампсия — осложнение второй половины беременности, характеризующая артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с протеинурией (ПУ) или любым другим признаком повреждения органов-мишеней. Осложняя до 2-8% случаев беременностей в мире, ПЭ остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Единственным «лечением» ПЭ до сегодняшнего дня остается родоразрешение, которое нередко является вынужденно преждевременным, что самостоятельно подвергает дополнительному риску жизнь и здоровье плода. Система комплемента во время беременности играет важную роль в обеспечении иммунологической толерантности организма матери к плоду и околоплодовым структурам и защиты их от инфекций. В свою очередь, для нормальной беременности свойственна умеренная активация комплемента, которая уравнивается путем повышения активности регуляторных систем как в кровотоке матери, так и локально в плаценте [2-5].

Исследования последних десятилетий показали, что нарушение регуляции и/или чрезмерная активация системы комплемента является важным звеном патогенеза ПЭ [6, 7]. Таким образом, исследование роли комплемента в развитии ПЭ важно с точки зрения выработки новых подходов к потенциальной медикаментозной терапии ПЭ.

Цель: исследовать уровень мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови при развитии ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции.

Материалы и методы: в проспективное наблюдательное исследование вошли 44 пациентки с ПЭ, разделенные на 2 группы. 1 группу составили 17 женщин с ранее установленным диагнозом ХБП, группу 2 — 27 женщин из общей популяции, не имевших отягощенного соматического анамнеза (до беременности не имевших АГ, ХБП, сахарного диабета, СД).

Критерием АГ у беременных считали повышение САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., измеренного как минимум дважды с интервалом не менее 4 часов. Тяжелой АГ считалась при САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. ПУ определяли как выявление белка $\geq 0,3$ г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом 6 час. или $\geq 0,3$ г/сут.

В зависимости от срока манифестации ПЭ пациентки были разделены на подгруппы: с ранним началом (ранняя, развившаяся до 34 недели) и с поздним началом ПЭ (поздняя, развившаяся на 34 неделе и позднее).

Умеренной ПЭ считали ПЭ, протекающую с умеренной АГ (при САД 140-159 и/или ДАД 90-109 мм рт.ст.) в сочетании с ПУ $\geq 0,3$ г/сут.

Диагноз тяжелой ПЭ устанавливался при выявлении АГ в сочетании с признаком/признаками

поражения органов-мишеней: (ухудшении функции почек: олигурия, ОПП, нефротический синдром; печени: АЛТ или АСТ >40 МЕ/л с болями или без них в эпигастральной области/правом квадранте живота; нервной системы: головные боли, нарушение зрения, эклампсия, угнетение сознания, инсульт; гематологические осложнения: тромбоцитопения менее 150 тыс./мкл., признаки гемолиза: повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение гаптоглобина с или без анемии; нарушение плацентарного кровотока, задержка роста плода, антенатальная гибель плода), развитии HELLP-синдрома. При значениях АД более 160/110 мм рт.ст. — ПЭ интерпретировалась как тяжелая.

Поскольку критерии ПЭ для пациенток с ХБП отсутствуют, признаками присоединения ПЭ в этом случае считали: потерю контроля над артериальным давлением с потребностью в усилении антигипертензивной терапии у пациенток, имевших АГ; удвоение ПУ у пациенток с ранее имевшейся ПУ; присоединение признаков поражения органов-мишеней (перечислены выше).

Стадии ХБП градировали в соответствии с критериями KDIGO 2012 года и у пациенток с заболеваниями почек устанавливали на основании показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ СКД-EPI мл/мин.) до зачатия, приведенных в медицинской документации, если таковые имелись.

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали при внезапном повышении СКр ≥ 90 мкмоль/л, или темпе диуреза $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч / анурии, или необходимости диализа [8]. У пациенток, до зачатия имеющих нарушение функции почек, диагноз ОПП устанавливали на основании повышения уровня СКр на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза и более в течение 7 дней по сравнению с исходными данными и/или при снижении объема выделяемой мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов.

Синдром тромботической микроангиопатии (ТМА) диагностировали в случае выявления у пациентки Кумбс-негативной гемолитической анемии в сочетании с тромбоцитопенией и признаками поражения органов-мишеней. У пациенток с выявленной триадой ТМА исследовали уровень ЛДГ и гаптоглобина в крови. HELLP синдром рассматривается как вариант тяжелой ПЭ с развитием микроангиопатических осложнений. Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при госпитализации беременной женщины в роддом либо с подозрением на ПЭ, либо для проведения планового или экстренного родоразрешения.

Забор крови для исследования МАК осуществлялся в вакуумную пробирку с ЭДТА при госпитализации пациентки до момента родоразрешения или в первые сутки после родов. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин. в течение 15 минут. Получен-

ную плазму помещали в микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф», замораживали и хранили при температуре -80°C до проведения исследования. Содержание растворимого МАК определяли методом иммуноферментного анализа (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, НК328-01) в соответствии с протоколом производителя. Референсные значения определялись как 0-2000 мкЕд/мл.

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 21. При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили Ме [25; 75%] либо среднее арифметическое и стандартное отклонение в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность средних оценивали методом непараметрической статистики Манна-Уитни или с помощью Т-теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий согласия Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Значимыми считали корреляции с $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика обследованных пациенток:

медиана возраста в обеих группах беременных не различалась, составляя 32 [26,5-34] года для пациенток с ХБП и 32 [25-35] года для пациенток общей популяции [$p=0,828$]. У всех пациенток беременность наступила самостоятельно. Данная беременность была первой у 8 (47%) пациенток с ХБП и у 9 (33%) во второй группе [$p=0,544$].

В первой группе ХБП 1 стадии имелась у 10 (59%) пациенток, ХБП 2 у 3 (18%), ХБП 3А – у 3 (18%), ХБП 4 – у 1 (5%). Последней пациентке на сроке 16 недель была начата заместительная почечная терапия (из-за высокого уровня мочевины, превышающего допустимый во время беременности – 17 ммоль/л) Причинами ХБП являлись: хронический гломерулонефрит (ХГН) ($n=7$), аномалия мочевыводящих путей ($n=4$), тубуло-интерстициальный нефрит ($n=2$), диабетическая нефропатия ($n=2$), и по одному случаю: поликистозная болезнь почек и мочекаменная болезнь. Большая часть пациенток ($n=15$, 88%) с 12-16 нед. беременности получали профилактику ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Группу общей популяции составили 27 женщин, до беременности не имевших в анамнезе АГ, ХБП и СД.

Характеристика преэклампсии: при анализе сроков манифестации ПЭ отмечена тенденция к более раннему развитию ПЭ у пациенток с ХБП, у которых Ме срока ПЭ составила 33 [31,2-35,5] нед. против 34,3 [32,5-36,4] нед. в группе общей популяции [$p=0,056$].

Ранняя ПЭ развилась у 12 (71%) женщин с ХБП и у 12 (44%) во второй группе [$p=0,124$]. Сроки развития ранней и своевременной ПЭ в подгруппах не различались: Ме для ПЭ с ранним началом составила: Ме 32 [30-33] нед. у женщин с ХБП vs 32,5 [32-33] нед. общей популяции, [$p=0,232$], с поздним началом: Ме 37 [35,5-37,5] нед. vs 36,2 [35,3-38] нед. [$p=0,895$] соответственно.

Частота развития умеренной и тяжелой ПЭ в группах значимо не различалась, составляя 29% ($n=5$) и 71% ($n=12$) для пациенток с ХБП и 40% ($n=11$) и 60% ($n=16$) у пациенток общей популяции соответственно [$p=0,531$]. К тяжелой ПЭ были также отнесены случаи ТМА-подобной ПЭ, характеризующейся развитием микроангиопатических осложнений, диагностированных у 6 из 27 пациенток из группы общей популяции (изолированная ТМА без признаков поражения печени ($n=1$) и HELLP-синдром ($n=5$) и одной пациентки с ХБП (HELLP-синдром). Частота ранних преждевременных родов (до 34 недели гестации) составила 29% ($n=5$) у пациенток с ХБП и 18% ($n=5$) у пациенток из общей популяции [$p=0,440$].

Анализ основных клинических критериальных проявлений ПЭ показал, что значения АД при поступлении в группы значимо не различались как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ. Величина и разовой, и СПУ при умеренной ПЭ у пациенток с ХБП превосходила таковую у женщин из «общепопуляционной» группы, хотя различия и не достигли статистической значимости. Напротив, при тяжелой ПЭ различие в значениях СПУ стало значимым (Табл. 1).

Мембрано-атакующий комплекс у пациенток с преэклампсией: Пациентки с ПЭ, вне зависимости тяжести ее течения и наличия/отсутствия соматической патологии, имели повышенную концентрацию МАК в сыворотке крови (референсные значения 0-2000 мкЕд/мл).

Значения МАК при любых вариантах ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции были сопоставимо повышенными и составили при умеренной ПЭ 3933 [2467-6537] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл [$p=0,692$], при тяжелой 4139 [3874-4458] мкЕд/мл vs 4805 [3280-9594] мкЕд/мл [$p=0,378$] соответственно (Рис. 1). Повышенные значения МАК имели все женщины общепопуляционной группы, тогда как у двух женщин с ХБП 1 стадии (причиной которой явились аномалия мочевыводящих путей и поликистозная болезнь почек) с умеренной ПЭ значения МАК оставались в референсных пределах, приближаясь к их верхней границе.

Таблица 1 | Table 1

Значения артериального давления и протеинурии у пациенток с преэклампсией
Blood pressure and proteinuria values in patients with preeclampsia

Показатель			ХБП с ПЭ n=17	ПЭ, общая популяция n=27	p
Умеренная	ПУ, г/л, Ме	5	0,9 [0,9-2]	0,3 [0-2,1]	0,954
	СПУ, г/сут, Ме		1,3 [0,7-3,1]	0,64 [0,5-1,34]	0,282
Тяжелая	ПУ, г/л, Ме	12	1,57 [1-2,5]	0,3 [0,3-3,37]	0,926
	СПУ, г/сут, Ме		3,01 [1,08-3,66]	0,82 [0,29-3,53]	0,048
Умеренная	САД, мм рт.ст., МЕ	5	147 [137-160]	148 [140-154]	0,909
	ДАД, мм рт.ст., МЕ		101 [92-102]	97 [90-100]	0,391
Тяжелая	САД, мм рт.ст., МЕ	12	146 [130-169]	165 [151-179]	0,390
	ДАД, мм рт.ст., МЕ		90 [85-104]	96 [84-114]	0,608

Примечание: ПЭ – преэклампсия; ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПУ – протеинурия; СПУ – суточная протеинурия.

Note: PE – preeclampsia; CKD – chronic kidney disease; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; PU – proteinuria; DPU – daily proteinuria.

У пациенток с ХБП уровни МАК в подгруппах умеренной и тяжелой ПЭ значимо не различались, составляя 3933 [2467-6537] мкЕд/мл при умеренном и 4139 [3874-4458] мкЕд/мл при тяжелом течении [p=0,527]. В группе общей популяции отмечена тенденция к более высоким значениям МАК у пациенток с тяжелой ПЭ: 4805 [3280-9594] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл, [p=0,054] (Рис. 1). До-

полнительный анализ показал, что в этой группе у 6 из 27 пациенток ПЭ осложнилась развитием ТМА (изолированная ТМА без признаков поражения печени (n=1) и HELLP-синдром (n=5), тогда как в группе ХБП зарегистрирован единственный случай развития HELLP-синдрома. Мы сравнили значения МАК у всех пациенток (n=7) обеих групп, 6 из которых были перво-

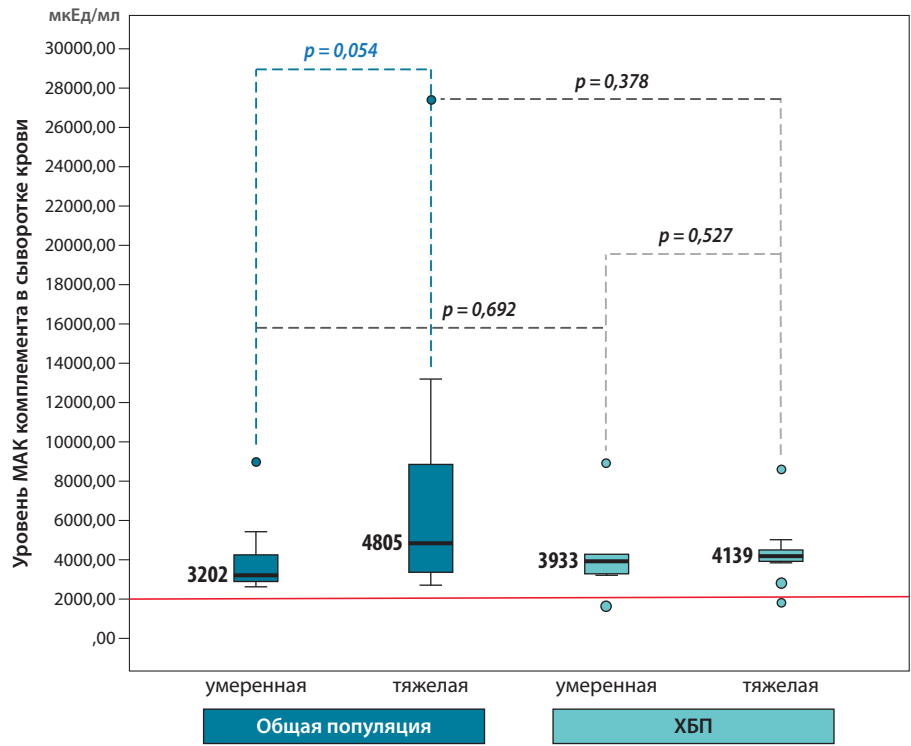


Рис. 1. Уровни мембрано-атакующего комплекса комплемента сыворотки крови у пациенток в группах с умеренной и тяжелой преэклампсией

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; МАК – мембрано-атакующий комплекс

Fig. 1. Serum levels of the membrane attack complex in patients with mild and severe preeclampsia

Note: CKD – chronic kidney disease; MAC – membrane attack complex

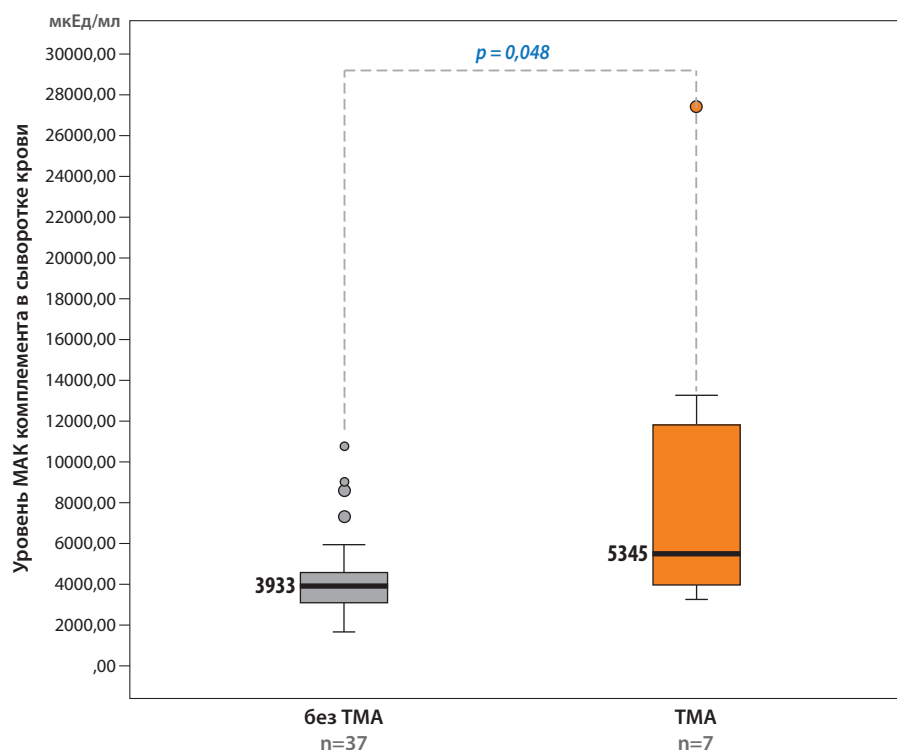


Рис. 2. Значения мембрано-атакующего комплекса у пациенток с тяжелой преэклампсией, имевших с клинико-лабораторные проявления TMA и без них

Примечание: TMA – тромботическая микроангиопатия; МАК – мембрано-атакующий комплекс

Fig. 2. Serum levels of membrane attack complex in patients with severe preeclampsia, with and without clinical and laboratory manifestations of TMA

Note: TMA – thrombotic microangiopathy; MAC – membrane attack complex

беременные, имеющих микроангиопатические осложнения, и в отсутствие последних ($n=37$). Оказалось, что у пациенток с тяжелой ПЭ, имеющих клинико-лабораторные проявления TMA, уровень МАК был максимально высоким, значимо превосходя таковой у пациенток без признаков TMA. Значения МАК составили 5345 [3487-13169] мкЕд/мл и 3933 [3057-4747] мкЕд/мл, соответственно [$p=0,048$] (Рис. 2.) Отмечена тенденция к значимости корреляции между уровнями МАК и АДГ [$r=0,299$, $p=0,064$] и значимая корреляция между уровнями МАК и креатинином сыворотки крови (Скр) [$r=0,380$, $p=0,011$] в момент ПЭ.

Обсуждение

Несмотря на то, что ПЭ описана Гиппократом в 5 веке до нашей эры, механизмы её развития продолжают активно изучаться, поскольку ни одна теория патогенеза ПЭ не позволила определить направления для разработки гарантированной эффективной профилактики и лечения последней. Врачи прошлого полагали, что развитие ПЭ связано с ростом плода и его рождение было, да и сейчас остается, единственным методом «лечения». Однако

сегодня не вызывает сомнений тот факт, что главная роль в развитии ПЭ принадлежит плаценте.

Ведущей теорией ПЭ является теория ангиогенного дисбаланса, наступающего из-за нарушения инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки на ранних сроках беременности. Прогрессирование процесса гестации приводит к нарушению перфузии плаценты и её ишемии. Ишемизированная плацента начинает в избытке вырабатывать и секретировать в кровоток матери антиангиогенные факторы (в первую очередь **sFlt-1** – soluble fms-like tyrosine kinase-1/растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и **эндоглин**), которые связываются с ангиогенными факторами (**VEGF** – vascular endothelial growth factor/сосудистый эндотелиальный фактор роста сосудов, **PlGF** – placental growth factor/плацентарный фактор роста сосудов), блокируя их действие. Это приводит к развитию системного эндотелиоза. Однако причины, посредством которых реализуется anti-VEGF механизм, по-прежнему остаются предметом изучения. Стало накапливаться все больше работ, отражающих важную роль системы комплемента в патогенезе ПЭ. Неконтролируемая активация и/или нарушение регуляции работы комплемента приводят к неконтролируемому форми-

рованию МАК, обладающего мощным повреждающим воздействием на клетки. МАК (C5a-9) является терминальным комплексом всех путей комплемента. Проникая через мембрану клетки-мишени, МАК образует в ней цилиндричный канал, по которому внутрь клетки попадают ионы натрия и вода, что приводит к её осмотическому разрушению.

В 2006 году Girardi G et al. выдвинули гипотезу, согласно которой нарушения в работе системы комплемента может способствовать развитию ПЭ через взаимодействие с ангиогенными факторами, локализованными на границе мать-плод [5]. На экспериментальных моделях было установлено, что избыточная активация комплемента, в первую очередь, нарастающее содержание компонента C5a, влияя на клетки трофобласта, приводит к дисрегуляции ангиогенного баланса за счет повышения концентрации циркулирующего sFlt1 [5, 9]. Экспериментальные данные позже были подтверждены обнаружением у пациенток с ПЭ и HELLP-синдромом массивной депозиции в плаценте МАК [6, 10, 11]. Недавнее исследование также выявило выраженную активацию системы комплемента с отложением депозитов МАК на активированных эндотелиальных клетках у всех пациенток с HELLP-синдромом и у 90% женщин с тяжелой ПЭ. При этом повышенная активность комплемента сохраняется и после родов: в течение 6-9 месяцев у пациенток с HELLP-синдромом и в течение 40 дней у женщин ПЭ с тяжелыми признаками [7].

Помимо локальной активации комплемента в плаценте, изучалась также активность комплемента в крови пациенток с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом. Однако результаты этих исследований противоречивы: в одних из них значения МАК при ПЭ были сопоставимы с контрольными группами [12-15] в других оказались повышенными у женщин с ПЭ [2, 16, 17].

Результаты нашего исследования, выявившего повышенный уровень МАК у пациенток с ПЭ, в том числе и имеющих разные стадии ХБП, согласуются с последними. Повышение уровня терминального комплекса комплемента при ПЭ, по-видимому, отражает степень эндотелиальной дисфункции, которая наиболее выражена у пациенток с тяжелой ПЭ, особенно имеющих признаки ТМА (всего 6 пациенток с HELLP-синдромом и 1 пациентка с изолированными признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией). Эту точку зрения подтверждает работа M. Palomo et al, в которой максимально выраженные признаки активации комплемента установлены именно у женщин с HELLP-синдромом [7].

В недавней публикации финскими коллегами предложено выделение ПЭ, протекающей с микроангиопатическими проявлениями, в особый фенотип, обозначив его термином «ТМА-подобная ПЭ» [18]. Представляется, что выделение этого фенотипа ПЭ оправдано, так как подобный подход будет способствовать своевременной и более точной диффе-

ренциальной диагностике и разработке новых подходов к лечению.

В качестве иллюстрации обоснованности выделения ТМА-подобной ПЭ приводим клиническое наблюдение пациентки с ранней ПЭ и уровнем МАК 13 169 мкЕд/мл, в 6,5 раз превышающим верхнюю границу референсного значения, причем диагноз HELLP- синдрома в этом случае установлен не был из-за несоответствия активности печеночных трансаминаз критериальным признакам последнего.

Пациентка 22 лет, без отягощенного соматического и акушерского анамнезов, со сроком беременности 32-33 недели поступила в экстренном порядке в родильный дом в связи с развитием серии судорожных приступов. Настоящая беременность – первая, самостоятельная, протекала без особенностей до 24 недели, когда впервые отмечено повышение АД до 130-140/90 мм рт.ст. Рекомендованную врачом антигипертензивную терапию не принимала, АД в дальнейшем не контролировала. В начале 32 недели беременности – появление симметричных отеков нижних и верхних конечностей, которые пациентка связывала с длительным пребыванием на ногах, за медицинской помощью не обращалась. На сроке 32 недели и 5 дней возникла серия тонических, затем клонических судорог, потеря сознания, зарегистрировано повышение АД до 180/110 мм рт.ст. Диагностирована эклампсия, госпитализирована в роддом, где экстренно оперативно родоразрешена. Родился живой недоношенный мальчик (рост 42 см, вес 1570 грамм, Апгар 7-8). При обследовании у пациентки выявлены признаки гемолитической анемии (гемоглобин 109 г/л, АДГ 516 ед/л (н: 0-247 ед/л), гаптоглобин 0,1 г/л (н: 0,4-2,4 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 52 тыс по Фонио), признаки повреждения почек (Скр 100 мкмоль/л, в разовой порции мочи белок 3,84 г/л без изменения мочевого осадка), незначительный цитолиз (АЛТ 58 ед/л, АСТ 62 ед/л) При КТ головного мозга данных за наличие органической патологии не получено. В связи с выявленными признаками ТМА проводилась плазмотерапия, выполнен сеанс плазмообмена с замещением 2090 мл плазмы. В результате проводимого лечения отмечена быстрая значимая положительная динамика в виде нормализации числа тромбоцитов (тромбоциты 416 тыс), купирования признаков микроангиопатического гемолиза (гемоглобин 111 г/л, АДГ 201,5 МЕ/л), нормализации почечных показателей (Скр 61,6 мкмоль/л., в анализах мочи белок отсутствует). На фоне комбинированной АГТ достигнута нормотония (АД 120/80 мм рт.ст.). Пациентка выписана на 14 сутки в удовлетворительном состоянии.

У данной пациентки настоящая беременность была первой, при которой, согласно данным литературы, риск ПЭ выше [19-21], что, по-видимому, связано с иммунологической реакцией организма матери на беременность [22]. В нашем исследова-

нии 6 из 7 пациенток с ТМА имели первую беременность, что, возможно, косвенно может отражать вклад дезадаптации иммунной системы, в частности, чрезмерной активации системы комплемента, в развитие ПЭ.

МАК – ключевой медиатор повреждения при таком заболевании, как атипичный гемолитико-уремический синдром, который сегодня рассматривают как прототипический вариант комплемент-опосредованной ТМА. Известно, что применение комплемент-блокирующей терапии показало свою неоспоримую эффективность в лечении данного заболевания. Фенотипическая общность между аГУС и HELLP-синдромом/ТМА-подобной ПЭ позволяет, хотя и с осторожностью, предполагать, что для данных пациенток комплемент-блокирующая терапия может оказаться эффективным методом терапии. В литературе имеется описание успешного применения Экулизумаба в лечении ранней (на сроке 26 недель) тяжелой ПЭ с HELLP-синдромом, что позволило пролонгировать беременность на 17 дней и снизить перинатальные риски [23]. Известно, что перинатальные риски закономерно сопровождают ПЭ. А развитие ранней тяжелой ПЭ (до 34 недели гестации) сопряжено с необходимостью экстренного досрочного оперативного родоразрешения, которое в нашем исследовании составило у женщин с ХБП 29%, а в общей популяции – 18%, что в совокупности эти риски значительно повышает. Именно поэтому так важны попытки поиска медикаментозных подходов к пролонгированию бере-

менности у пациенток с ПЭ, позволяющих снизить риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности независимо от наличия или отсутствия соматической патологии. Работы по исследованию системы комплемента при ПЭ сегодня открывают такие возможности. Но пока, хотя и имеются данные о безопасном применении Экулизумаба у беременных [23–26], вопрос о его использовании для лечения ПЭ остается открытым.

Наше исследование не лишено ограничений. В частности, отсутствует группа женщин с физиологической (неосложненной) беременностью или группа-контроль. Однако полученные данные, в целом, согласуются с данными литературы.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты позволяют предположить, что повышенное содержание МАК у пациенток с ПЭ независимо от наличия или отсутствия ХБП свидетельствует об активации системы комплемента, подтверждая, таким образом, её роль в развитии этого осложнения беременности. Наибольшие значения МАК наблюдаются у пациенток с клинико-лабораторными проявлениями ТМА, причем не только имеющих HELLP-синдром, что делает обоснованным выделение особого фенотипа ПЭ – ТМА-подобной ПЭ. Таким образом, поиск современных медикаментозных подходов патогенетического лечения ПЭ невозможен без дальнейшего изучения роли комплемента.

Информированное согласие:

Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании и на публикацию клинических данных.

Informed consent:

All participants gave informed consent to the participation in the study and publication of clinical data.

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований № 0088-2024-0009 и компании Алексин Фарма.

Funding source:

The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant 22-15-00409) and was also financed within the framework of the State Program for Fundamental Research No. 0088-2024-0009 and Alexion Pharma

Конфликт интересов:

Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова, Ю.В. Коротчаева – участники образовательных программ компании Алексин Фарма
М.В. Алексеева, С.В. Апресян, А.О. Луговой, А.Р. Габриелян, П.В. Авдонин, П.П. Авдонин – заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

N.L. Kozlovskaya, K.A. Demyanova, Yu.V. Korotchaeva – participants of educational programs of the Alexion Pharma company.
M.V. Alekseeva, S.V. Apresyan, A.O. Lugovoi, A.R. Gabrielyan, P.V. Avdonin, P.P. Avdonin – declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

НЛК – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста рукописи; МВА – сбор, обработка и анализ данных, написание исходного варианта текста; КАД – сбор и обработка клинических данных; ЮВК – сбор и обработка клинических данных; СВА – сбор и обработка клинических данных; АОЛ – сбор и обработка клинических данных; АРГ – общее руководство; ПВА – анализ данных; ППА – проведение биохимических исследований, анализ данных.

Author's contribution:

NLK – concept and design of the study, data analysis, writing and final editing of the manuscript; MVA – data collection, processing and analysis, writing the original version of the text; KAD – clinical data collection and processing; YuVK – clinical data collection and processing; SVA – clinical data collection and processing; AOL – clinical data collection and processing; ARG – general supervision; PVA – data analysis; PPA – biochemical studies, data analysis.

Информация об авторах:

Козловская Наталья Львовна – профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», руководитель Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Алексеева Мария Владимировна – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», <https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>, e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru.

Демьянова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»,

<https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>, e-mail: ksedem@gmail.com

Коротчаева Юлия Вячеславовна – д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>, e-mail: lumis-j@bk.ru

Аперсян Сергей Владиславович – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>, e-mail: sapresyan@mail.ru

Луговой Артем Олегович – канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации родильного дома ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>, e-mail: lugmd@yandex.ru

Габриелян Артур Рудольфович – д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»; <https://orcid.org/0000-0002-8895-8074>, e-mail: gabrielyanarthur@gmail.com

Авдонин Павел Владимирович – д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Авдонин Пётр Павлович – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Author's information:

Kozlovskaya Natalya Lvovna, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Alekseeva Maria Vladimirovna, <https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>, e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

Demyanova Ksenia Andreevna, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>, e-mail: ksedem@gmail.com

Korotchaeva Yulia Vyacheslavovna, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>, e-mail: lumis-j@bk.ru

Apersyan Sergey Vladislavovich, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>, e-mail: sapresyan@mail.ru

Lugovoy Artem Olegovich, <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>, e-mail: lugmd@yandex.ru

Gabrielyan Arthur Rudolfovich, <https://orcid.org/0000-0002-8895-8074>, e-mail: gabrielyanarthur@gmail.com

Avdonin Pavel Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Avdonin Pyotr Pavlovich, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Список литературы

1. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA *et al.* Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2015;388(10053):1775–1812. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2

2. Derzsy Z, Prohaszka Z, Rigo J Jr *et al.* Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010;47(7-8):1500–1506. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.01.021

3. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H *et al.* Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Front Immunol*. 2014;5:312. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00312

4. Holmes CH, Simpson KL, Okada H *et al.* Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human

placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol*. 1992;22(6):1579–1585. DOI: 10.1002/eji.1830220635

5. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM *et al.* Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. 2006;203(9):2165–2175. DOI: 10.1084/jem.20061022

6. Yonekura Collier AR, Zsengeller Z, Pernicone E *et al.* Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Preg*. 2019;38(3):193–199. DOI: 10.1080/10641955.2019.1640725

7. Palomo M, Blasco M, Molina P *et al.* Complement activation and thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*.

2019;14(12):1719-1732. DOI: 10.2215/CJN.05830519

8. *Prakash J, Pant P, Prakash S et al.* Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol.* 2016;26(4):262-267. DOI: 10.4103/0971-4065.161018

9. *Ma Y, Kong LR, Ge Q et al.* Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of preeclampsia. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):1034-1046. DOI: 10.1111/jcmm.13466

10. *Rampersad R, Barton A, Sadosky Y, Nelson DM.* The C5b-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):855-861. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.008

11. *Banadakoppa M, Balakrishnan M, Yallampalli C.* Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(5):e13033. DOI: 10.1111/aji.13033

12. *Agostinis C, Stampalija T, Tannetta D et al.* Complement component C1q as potential diagnostic but not predictive marker of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(6):475-481. DOI: 10.1111/aji.12586

13. *Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS et al.* The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(4):456-462. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02473.x

14. *Burwick RM, Velásquez JA, Valencia CM et al.* Terminal complement activation in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):1477-1485. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002980

15. *Wiles K, Bramham K, Seed PT et al.* Diagnostic Indicators of Superimposed Preeclampsia in Women With CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(6):842-853. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.03.012

16. *Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY et al.* Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hyperten-*

sion. 2013;62(6):1040-1045. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01420

17. *Burwick RM, Togioka BM, Speranza RJ et al.* Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):269.e1-269.e8.

18. *Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J.* Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Human Immunology.* 2021;82(5):371-378. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.03.006

19. *Luo ZC, An N, Xu HR et al.* The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2007;21(1):36-45. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00836.x

20. *Dekker G, Sibai B.* Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet.* 2001;357(9251):209-215. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03599-6

21. *Bdolah Y, Elchalal U, Natanson-Yaron S et al.* Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertension in Pregnancy.* 2014;33(2):250-259. DOI: 10.3109/10641955.2013.858745

22. *Saito S, Sakai M, Sasaki Y et al.* Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol.* 2007;76(1-2):30-39. DOI: 10.1016/j.jri.2007.08.002

23. *Burwick RM, Feinberg BB.* Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013;34(2):201-203. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.014

24. *Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J et al.* Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1032-1039. DOI: 10.1056/NEJMoa1502950

25. *Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S et al.* Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology.* 2015;220(4):452-459. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.11.003

26. *Tan YC, Teo EC, Ng HJH.* A Rare Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Precipitated by Dengue and the Treatment Landscape in Singapore. 2024;16(4):e58731. DOI: 10.7759/cureus.58731

Дата получения статьи: 26.08.2024

Дата принятия к печати: 13.11.2024

Submitted: 26.08.2024

Accepted: 13.11.2024