

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.

Ломоносова», факультет фундаментальной медицины

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

---

*На правах рукописи*

Балакирева Алина Игоревна

**Особенности нефропатии при различных вариантах  
тромботических микроангиопатий в акушерской практике**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.32. Нефрология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук,

доцент Т.Н. Краснова

Кандидат медицинских наук,

Т.В. Кирсанова

Москва – 2023

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Этиология, патогенез и основные клинические особенности различных форм ТМА в акушерской практике.....</b>	<b>11</b>
1.1.1. Преэклампсия.....	11
1.1.2. HELLP-синдром.....	12
1.1.3. Атипичный гемолитико-уремический синдром .....	13
1.1.4. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура .....	15
1.1.5. Другие варианты ТМА.....	16
1.1.6. Эпидемиологические данные .....	17
1.1.7. Подходы к дифференциальной диагностике и лечению .....	17
<b>1.2. Поражение почек при ТМА в акушерской практике .....</b>	<b>20</b>
1.2.1. Особенности патогенеза поражения почек при ТМА.....	22
1.2.2. Гистологическая картина поражения почек при ТМА .....	25
1.2.3. Подходы к диагностике поражения почек.....	27
1.2.3.1. Роль новых биомаркеров ОПП .....	28
1.2.3.2. Роль VEGF в развитии почечной патологии при ПЭ и других вариантах ТМА в акушерстве .....	33
1.2.3.3. Допплерография .....	34
<b>1.3. Заключение .....</b>	<b>35</b>
<b>2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1. Характеристика больных.....</b>	<b>36</b>
2.1.1. Критерии исключения из исследования .....	40
2.1.2. Репродуктивный анамнез.....	40
2.1.3. Дизайн исследования.....	41
<b>2.2. Общеклиническое обследование больных.....</b>	<b>42</b>
2.2.1. Клинико-anamнестические методы.....	42
2.2.2. Лабораторные методы.....	43
2.2.3. Специальные лабораторные методы исследования .....	49
2.2.4. Дополнительные инструментальные методы исследования.....	51
2.2.5. Морфологическое исследование аутопсийного материала почки.....	54
2.2.6. Лечение .....	54
<b>2.3. Статистический анализ .....</b>	<b>54</b>
<b>3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>56</b>

<b>3.1.</b>	<b>Анализ исходов беременности и родов .....</b>	<b>56</b>
<b>3.2.</b>	<b>Материнская смертность .....</b>	<b>62</b>
<b>3.3.</b>	<b>Лабораторные параметры.....</b>	<b>63</b>
3.3.1.	Определение концентрации PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови .....	63
3.3.2.	МАГА и тромбоцитопения .....	65
<b>3.4.</b>	<b>Клинические проявления у пациенток с ТМА .....</b>	<b>69</b>
3.4.1.	Кожные проявления. ....	70
3.4.2.	Поражение нервной системы .....	74
3.4.3.	Поражение органа зрения. ....	76
3.4.4.	Поражение ЖКТ .....	82
3.4.5.	Поражение печени.....	83
3.4.6.	Поражение сердечно-сосудистой системы и легких.....	85
3.4.7.	Инфекционные осложнения .....	89
<b>3.5.</b>	<b>Поражение почек .....</b>	<b>91</b>
3.5.1.	Первая группа (аГУС).....	93
3.5.2.	Вторая группа (HELLP-синдром) .....	98
3.5.3.	Третья группа (ТТП и септическая форма ТМА).....	100
3.5.4.	Четвертая группа (ПЭ).....	102
3.5.5.	Маркеры ОПП.....	104
3.5.6.	Параметры внутрипочечной гемодинамики .....	110
<b>3.6.</b>	<b>Лечение .....</b>	<b>113</b>
<b>4.</b>	<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>114</b>
	<b>Заключение .....</b>	<b>129</b>
	<b>Выводы .....</b>	<b>130</b>
	<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>132</b>
	<b>Список сокращений .....</b>	<b>133</b>
	<b>Список литературы .....</b>	<b>135</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Гестационные осложнения относятся к факторам риска острого повреждения почек (ОПП) даже у здоровых женщин, а при развитии любого варианта тромботических микроангиопатий (ТМА) в акушерстве, вовлечение в процесс почек достигает почти 100%. При этом, ТМА признана одной из самых частых и важных причин острого повреждения почек при беременности [1]. В последнее время отмечена тенденция к увеличению частоты не только преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, а также других вариантов ТМА, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и вторичные формы ТМА, связанные, в основном, с септическими осложнениями, особенно при фульминантном течении. От своевременной диагностики и быстрого выбора тактики лечения зависит прогноз исходов беременности и жизни пациенток.

Истинную распространенность и структуру ОПП в акушерстве довольно сложно оценить. По данным литературы, только одна из 20 000 рожениц или родильниц нуждается в проведении заместительной почечной терапии [2]. Однако это далеко не все пациенты с ОПП, так как начальные стадии чаще всего остаются недиагностированными. Вместе с тем даже незначительное транзиторное снижение функции почек ассоциируется с резким увеличением летальности, напрямую не связанной с «почечными» причинами, как в раннем, так и отдаленном периодах. ОПП в акушерской практике отличается тем, что может быть вызвано не только за счет специфических гестационных причин, которые могут привести к повреждению почек в период беременности или после родов, но и любой из причин, ведущих к ОПП в общей популяции [3].

Кроме того, в настоящее время нет четких маркеров дифференциальной диагностики осложнений беременности (в т.ч. плаценти-ассоциированных) и первичной почечной патологии. Перспективным представляется мониторинг маркеров ОПП (СКФ, цистатин С) и изучение маркеров почечного повреждения,

отражающих основные патогенетические механизмы. К ним относят: липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), характеризующий повреждение проксимальных и дистальных отделов канальцевого аппарата нефрона; молекулу повреждения почек 1 (KIM-1),  $\alpha$ -1-микроглобулин, ретинол-связывающий белок (RBP) – маркеры, свидетельствующие о поражении проксимальных канальцев; и подокаликсин, который повышается при разрушении подоцитов, тем самым отражая повреждение клубочков [4].

**Степень разработанности темы.** Изменения маркеров ОПП по данным литературы оценивались только у пациенток с ПЭ. Было показано, что статистически значимое увеличение концентрации ретинол-связывающего белка в моче наблюдается при ПЭ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [5]. Концентрация KIM-1 в моче значимо увеличивается при ПЭ с последующей нормализацией после родоразрешения [6,7]. Противоречивые данные существуют о динамике сывороточной концентрации NGAL у пациенток с ПЭ [6,8,9,10]. Диагностическая и прогностическая значимость цистатина С как маркера ОПП достаточно хорошо известна и продемонстрирована в большом количестве исследований на разных популяциях, в том числе и у беременных пациенток [11,12].

**Цель работы:** изучить клинические проявления, характер течения и новые диагностические возможности оценки поражения почек при различных вариантах тромботических микроангиопатий, ассоциированных с беременностью.

**Задачи работы:**

1. Выявить особенности поражения почек при различных вариантах ТМА.
2. Изучить изменения мочевых биомаркеров острого повреждения почек (цистатин С, NGAL, KIM-1,  $\alpha$ -1- микроглобулин, подокаликсин, ретинол-связывающий белок) у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом.

3. Оценить диагностические возможности ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) внутривисочечных сосудов при поражении почек у пациенток с различными вариантами ТМА.
4. Охарактеризовать особенности внепочечных проявлений при разных вариантах акушерской ТМА.
5. Исследовать содержание и прогностическую значимость ангиогенных факторов в крови (PlGF, sFlt, sFlt/PlGF) при различных вариантах ТМА.
6. Выявить взаимосвязь между исходами беременности и выраженностью поражения почек при различных вариантах ТМА.

**Методы и методология исследования.** На первом этапе исследования проводился поиск и анализ данных литературы о поражении почек у пациенток с аГУС, HELLP-синдромом, ТТП, вторичным вариантом тромботической микроангиопатии, ассоциированной с септическими осложнениями, а также о методах диагностики и маркерах острого повреждения почек. Были выделены наиболее перспективные маркеры для последующего изучения. На втором этапе исследования были собраны клиническо-лабораторные данные, полученные в процессе обследования и лечения пациенток, в том числе ретроспективно, изучены маркеры ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом, выполнена статистическая обработка материала.

**Научная новизна.** Впервые на большом клиническом материале (71 пациентка с аГУС, 124 пациентки с HELLP-синдромом) были изучены клинические, лабораторные и инструментальные особенности нефропатии при различных вариантах ТМА в акушерской практике, а также клинические проявления поражения различных систем и органов. Впервые пациенткам с аГУС и HELLP-синдромом была произведена оценка уровня маркеров ОПП в моче (цистатин С, NGAL, KIM-1,  $\alpha$ -1-микроглобулин, подокаликсин, ретинол-связывающий белок). На основании сравнительного анализа поражения почек у больных с различными вариантами ТМА в акушерской практике установлено, что признаки поражения почек, в том числе с формированием ОПП, отмечаются не

только в группе пациенток с аГУС, но и при HELLP-синдроме. Поражение почек может иметь субклинический характер. Также была продемонстрирована диагностическая значимость маркеров sFlt-1/PlGF, более высокие значения которых были получены у женщин с тяжелой и умеренной ПЭ, по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом и аГУС.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы состоит в уточнении патогенетических механизмов развития нефропатии при различных вариантах ТМА в акушерской практике. Развитие почечного повреждения отмечено при всех вариантах акушерской ТМА, выраженность которого зависит от типа ТМА. Установлено, что ОПП является дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов беременности. Описаны экстраренальные проявления ТМА в акушерской практике: поражение печени, нервной системы, органа зрения, кожи, легких, сердечно-сосудистой системы, а также венозные тромбозы. Продемонстрировано, что при уровне креатинина более 90 мкмоль/л процент неблагоприятного неонатального исхода увеличивается с 10% до 33%.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Независимо от формы акушерской ТМА клинические проявления нефропатии однотипны и представлены артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек, и/или мочевым синдромом, однако их выраженность различна.
2. У пациенток с аГУС, HELLP-синдромом, ТТП и септической формой ТМА возможна генерализация микроангиопатического процесса с поражением нервной системы, кожи, органа зрения, сердечно-сосудистой системы, легких или желудочно-кишечного тракта.
3. У пациенток с HELLP-синдромом экскреция маркеров острого повреждения почек возрастает даже до развития клинически значимой почечной недостаточности.

4. Преэклампсия может стать триггером для реализации иных форм ТМА.
5. Острое повреждение почек является фактором риска неблагоприятных исходов беременности.

**Личный вклад соискателя.** Автор работы принимала непосредственное участие на всех ее этапах – от тщательного анализа научной литературы, изучения степени разработанности проблемы, постановки цели и задач, планирования дизайна исследования, обработки первичной медицинской документации и создания базы данных до анализа, обобщения, интерпретации и подготовки полученных результатов к публикации.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационной работы используются в клинической практике ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, а также включены в материалы лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, включенных в работу, использовании современных методов исследования и статистической обработки. Результаты диссертационного исследования были доложены на следующих конференциях: Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, Испания, 2017); Конференция европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации (Мадрид, Испания, 2017); II Всероссийский конгресс «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Россия, Москва, 2017); Конференция европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации (Дания, Копенгаген, 2018); Международное общество гипертонии у беременных (Амстердам, Нидерланды, 2018); XI Всероссийский образовательный конгресс "Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии (Россия, Москва, 2018); Конференция европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации



(дистанционно, 2020); Национальный конгресс терапевтов с международным участием (Россия, Москва, 2021); XVI Общероссийская научно-практическая конференция Российского диализного общества (Россия, Москва, 2021); XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя (Россия, Москва, 2021); V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов (Россия, Санкт-Петербург, 2022).

Апробация диссертации состоялась 18 октября 2022 года на совместном заседании кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины и отдела терапии МНОЦ ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России и института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

### **Публикации автора по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 – в медицинских журналах, входящих в перечень РUDН/BAK РФ; 5 – в журналах, входящих в международную базу данных Scopus/WoS.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками, 29 таблицами и 2 клиническими наблюдениями. Библиографический список содержит 239 источников (25 отечественных).

## 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Тромботическая микроангиопатия в настоящее время рассматривается как клинико-морфологический синдром, патогенетической основой развития которого является повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, в результате которого формируется воспаление сосудистой стенки и тромбоз. Конкретные механизмы повреждения эндотелия различны для разных вариантов ТМА, однако в их исходе развивается сходный клинико-морфологический синдром [13,14].

К классическими морфологическим признакам ТМА относят эндотелиоз, расширение субэндотелиального пространства и формирование тромбов в просвете капилляров и артериол, которые могут приводить к полной окклюзии просвета сосудов. Классической триадой клинико-лабораторных проявлений ТМА являются: 1) микроангиопатическая гемолитическая анемия; 2) тромбоцитопения; 3) ишемическое поражение органов-мишеней, в первую очередь, почек и головного мозга [15,16].

ТМА разделяются на первичные (ТТП, типичный и атипичный ГУС) и вторичные (ТМА, ассоциированные с различными клиническими состояниями, такими как: беременность и роды – преэклампсия/HELLP-синдром; антифосфолипидный синдром (АФС) и другие системные аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия и другие; злокачественные новообразования; некоторые инфекционные заболевания, в том числе сепсис; прием некоторых лекарственных препаратов – ингибиторы кальциневрина, ингибиторы mTOR, цитостатики, ингибиторы VEGF и тирозинкиназы, пероральные контрацептивы и другие; трансплантация костного мозга и др. [17]. Дальнейшее рассмотрение вариантов ТМА в рамках данного литературного обзора будет сосредоточено на нозологиях, которые могут встречаться в акушерской практике.

## **1.1. Этиология, патогенез и основные клинические особенности различных форм ГМА в акушерской практике**

### **1.1.1. Преэклампсия**

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой мультисистемное патологическое состояние, являющееся осложнением беременности и характеризующееся наличием АГ в сочетании с протеинурией и как минимум еще одним признаком мультисистемной (полиорганной) недостаточности или дисфункции [18]. Согласно рекомендациям АСОГ (2019), для диагностики ПЭ достаточно наличия АГ и протеинурии. При отсутствии протеинурии ПЭ может быть диагностирована при наличии АГ и, хотя бы одного признака, свидетельствующего о полиорганной дисфункции (ОПП, тромбоцитопения, признаки поражения печени – повышение активности ферментов цитолиза, отек легких, неврологические нарушения (впервые возникшая головная боль, зрительные нарушения) и др.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, различают умеренную ПЭ и тяжелую ПЭ в зависимости от уровня протеинурии и артериального давления [19].

По данным литературы, ПЭ разделяют на две группы в зависимости от сроков возникновения симптомов: ранняя (развившаяся до 34 недель беременности) и поздняя (после 34 недель беременности) [20,21].

Основной причиной развития ПЭ считается гипоксия плаценты, нарушение кровоснабжения которой возникает за счет недостаточного расширения спиральных артерий вследствие нарушения инвазии трофобласта [22]. Недостаточно кровоснабжаемая плацента синтезирует и выделяет вазоактивные вещества, что усиливает дисфункцию эндотелия и приводит к вторичному воспалительному ответу [23]. Также показано, что большое значение в развитии ПЭ имеет активация системы комплемента. В частности, при ПЭ наблюдается статистически значимое увеличение концентрации C4d, C3a, C5a и C5b-9 по сравнению с физиологической беременностью [24].

### 1.1.2. HELLP-синдром

Термин HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) включает в себя триаду признаков: гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), повышение активности печеночных ферментов и тромбоцитопению. HELLP-синдром начинается во второй половине беременности (чаще всего в третьем триместре после 35-й недели) и протекает до родоразрешения с полным регрессом симптомов в течение 48 часов после. Среди дополнительных признаков при HELLP-синдроме могут отмечаться тошнота и рвота, а также боль в правом подреберье и эпигастриальной области [25]. Следует отметить, что исторически HELLP-синдром описан при наличии преэклампсии, однако в настоящее время доказано, что данный синдром может протекать при отсутствии протеинурии и АГ [26,16,17]. Кроме того, было показано, что тяжесть HELLP-синдрома не коррелирует с выраженностью АГ [27].

В настоящее время диагноз обычно ставится согласно критериями Tennessee при выявлении трех классических признаков: повышение активности АЛТ или АСТ более 70 Ед/л, ЛДГ более 600 Ед/л и содержание тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ . В ряде случаев могут наблюдаться только 1 или 2 из признаков триады, в таком случае классификация, предложенная в университете Tennessee, разделяет пациентов на категории: полного и частичного HELLP-синдрома [28,29,30]. В проведенных к настоящему времени исследованиях убедительно показано, что HELLP-синдром приводит к значительному увеличению материнской и перинатальной смертности.

Патогенез HELLP-синдрома до конца не ясен. Имеются данные о развитии HELLP-синдрома при наличии полиморфизмов генов, кодирующих компоненты системы липидного обмена (LPL, ApoE, LCHAD), антиоксидантной защиты (EPHX, LPL, CYP1A1, SOD), иммунологической защиты (HLA-G, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-1, IL-10 и другие), плацентарных факторов (STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-I, IGF-II) и факторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов (AGT, Flt-1, VEGF, PlGF и другие) [31,32]. Клиническим подтверждением участия генетических факторов в развитии HELLP-синдрома являются данные о

наличии отягощенного семейного анамнеза [33]. Так, у сестер или детей женщины, у которой был диагностирован HELLP-синдром, или женщин, перенесших HELLP-синдром в предыдущие беременности, имеется более высокий риск развития данной патологии по сравнению с женщинами без отягощенного анамнеза [34]. Также обсуждается влияние системы комплемента на патогенез HELLP-синдрома [35].

### **1.1.3. Атипичный гемолитико-уремический синдром**

аГУС развивается вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [36]. Клинико-лабораторная картина аГУС включает характерную для всех ТМА триаду признаков (тромбоцитопения, гемолитическая анемия и ОПП), хотя полный набор признаков выявляется далеко не у всех пациентов. Кроме этих признаков нередко при аГУС выявляются вторичная АГ, периферические отеки, признаки мультиорганного поражения с вовлечением в патологический процесс сердца, легких, головного мозга, органа зрения, кожи и др. [37].

Выделяют семейную и спорадическую формы аГУС. Следует отметить, что отсутствие семейного анамнеза не позволяет исключить наследственный характер заболевания, что связано с неполной пенетрантностью соответствующих генов. В настоящее время идентифицировать конкретные мутации удается у 50-70% пациентов с аГУС [38].

В патогенезе аГУС выделяют наследственные (мутации генов, контролирующих синтез регуляторов работы системы комплемента) и приобретенные (выработка аутоантител к фактору Н комплемента) причины развития дисрегуляции альтернативного пути комплемента [39]. Около семи лет назад был предложен термин «комплемент-опосредованная ТМА», который указывает на ключевую роль системы комплемента в развитии аГУС [40].

Идентифицирован целый ряд мутаций генов, которые могут приводить к развитию аГУС. Все гены, контролирующие работу системы комплемента,

расположены в локусе 1q32 и объединены в кластер генов регуляторов системы комплемента RCA (от англ. – regulation of complement activation).

Дебют аГУС в большинстве случаев связан с действием определенных триггеров, которые выступают в качестве активаторов системы комплемента у генетически предрасположенных лиц [38]. Одним из частых триггеров развития аГУС является беременность, а также различные акушерские осложнения (кровотечения, отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода и др.) и хирургические вмешательства (кесарево сечение) [41,42,43,44]. Косвенным подтверждением этого является более высокая частота развития акушерского аГУС в послеродовом периоде через несколько дней после родоразрешения (76–94% случаев акушерского аГУС), при этом у большинства пациенток определяется хотя бы одно комплемент-активирующее состояние (КАС) [45]. Например, кесарево сечение предшествует аГУС в 70% случаев, артериальная гипертензия или преэклампсия – в 57% случаев, внутриутробная гибель плода – в 28% случаев, акушерские кровотечения – в 22% случаев [45]. Основной особенностью акушерского аГУС является его крайне тяжелое прогрессирующее течение с очень высокой частотой развития терминальной почечной недостаточности. Другой особенностью акушерского аГУС можно считать быстрое развитие поражения нескольких органов-мишеней с развитием полиорганной недостаточности в связи с генерализованным тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла [44].

Показано, что при акушерском аГУС с высокой частотой выявляются мутации генов регуляторов системы комплемента. А. Buel и соавт. (2017) выявили мутации в 56% случаев, чаще всего – мутации генов *CFH* (30%) и *CFI* (9%). F. Fakhouri и соавт. (2010) выявили еще более высокую частоту мутации генов регуляторов системы комплемента при акушерском аГУС (в 18 случаях из 21) [46,47].

#### 1.1.4. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТТП представляет собой аутоиммунное заболевание, в основе развития которого лежит дефицит ADAMTS-13 – металлопротеиназы, принадлежащей семейству пептидазных белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase). ADAMTS-13 обеспечивает расщепление фактора фон Виллебранда на более мелкие мономеры. Увеличение циркулирующих больших мультимеров фактора Виллебранда увеличивает адгезию тромбоцитов к участкам повреждения эндотелия, особенно в артерио-капиллярных соединениях (преимущественно почки, сердце и мозг), что, в свою очередь, приводит к образованию тромбов с последующей ишемией ткани [48,49,50]. Для ТТП характерна классическая пентада клинико-лабораторных признаков: лихорадка, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), признаки поражения почек (микрогематурия, протеинурия, увеличение концентрации сывороточного креатинина), неврологические нарушения (головная боль, эпилептические приступы, психические нарушения и др.) [51,52].

Следует отметить, что все 5 признаков встречаются достаточно редко (менее 10% случаев) [53,52], что может обуславливать трудности постановки диагноза только на основании клинико-лабораторной картины, без определения уровня активности ADAMTS-13. В то же время следует отметить, что ТТП является острым жизнеугрожающим состоянием, которое требует незамедлительного начала патогенетической терапии. Специфическим диагностическим признаком ТТП является снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 менее 10% [49]. В 2020 году была предпринята попытка изменить критерий диагностики ТТП, повысив верхний предел активности ADAMTS-13 до 20%. Однако мировые гематологические сообщества пока неоднозначно относятся к этому изменению, в связи с чем на данный момент используются прежние значения активности ADAMTS-13 [50].

ТТП подразделяется на наследственную и приобретенную [54]. В основе развития наследственной ТТП лежат гомозиготные мутации ADAMTS-13, приводящие к резкому снижению синтеза данного фермента. Приобретенная ТТП

связана с развитием тяжелого дефицита ADAMTS-13 вследствие образования циркулирующих ингибирующих или увеличивающих клиренс антител.

### **1.1.5. Другие варианты ТМА**

Еще одной редкой причиной ТМА во время беременности являются аутоиммунные заболевания, такие как СКВ, системная склеродермия и АФС, в рамках которого может реализовываться катастрофический АФС (КАФС).

КАФС – наиболее тяжелая форма АФС, проявляющаяся множественными тромбозами микроциркуляторного русла жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА) [55]. Преимущественно КАФС развивается при установленном первичном или вторичном АФС. Однако у трети больных КАФС становится первым клиническим проявлением АФС [56]. В отличие от «классического» АФС (тромбозы сосудов крупного калибра), при КАФС поражаются сосуды микроциркуляторного русла (капилляры, мелкие артерии) [57]. Патогенез КАФС остается до конца не изученным. В основе КАФС лежит распространенная ТМА, аналогичная таковой при ГУС и ТТП. Помимо наличия циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА), для развития КАФС также необходимо наличие триггеров, таких как инфекционный процесс или молекулярная мимикрия [56]. Это способность некоторых вирусных или бактериальных частиц синтезировать  $\beta$ 2-ГП1-зависимые АФА [58].

Кроме того, учитывая рост частоты септических осложнений во время беременности и послеродового периода, стоит учитывать ТМА, ассоциированную с инфекционным процессом. При сепсисе коагуляционные каскады мгновенно активируются после повреждения эндотелиальных клеток нейтрофильными внеклеточными ловушками, высвобождаемыми из активированных нейтрофилов. Повреждение эндотелиальной выстилки инициирует два процесса: изменения в мембране тромбоцитов и воздействие плазмы на субэндотелиальный коллаген, что в конечном итоге активирует фактор XII и последующий внутренний пути системы свертывания крови. Внутренняя коагуляция дополнительно ускоряется



на фосфолипидной мембране активированных тромбоцитов [59]. По данным некоторых исследований, важным компонентом патогенеза ТМА при сепсисе является снижение уровня ADAMTS-13 с последующей активацией тромбообразования.

Также стоит учитывать другие варианты ТМА, которые напрямую не связаны с беременностью: ВИЧ-ассоциированная ТМА, ассоциированная со злокачественными новообразованиями или лекарственными препаратами.

### **1.1.6. Эпидемиологические данные**

АГУС является крайне редким (орфанным) системным заболеванием [38]. Частота аГУС во время беременности оценивается примерно в 1 случай на 25 000 беременностей [60]. Еще более редким вариантом является ТТП, частота которой варьируется от 1 на 17 000 до 1 на 200 000 беременных [61]. HELLP-синдром встречается в 0,2–0,8% всех беременностей и в 70–80% случаев сочетается с преэклампсией [62]. По данным систематического обзора и мета-анализа 11 когортных исследований с суммарным включением более 6 тыс. пациенток, отношение шансов материнской смертности при HELLP-синдроме составляет 1,56; перинатальной смертности – 3,70 [63]. Частота развития ПЭ при беременности составляет 2–8% [64,65,66]. ПЭ является одной из основных причин материнской, внутриутробной и неонатальной смертностей. Так, в США в период с 2011 по 2015 гг. с ПЭ было связано 7% случаев материнской смертности [67].

### **1.1.7. Подходы к дифференциальной диагностике и лечению**

Диагноз аГУС всегда является диагнозом исключения и устанавливается на основании данных, исключающих другие, в том числе вторичные, ТМА. Для исключения STEC-ГУС проводится анализ кала или крови на определение шигатоксина [68]. Для исключения ГУС, связанного с дефицитом кобаламина С, исключается гомоцистеинурия. Также необходимо исключение АФС по данным

анамнеза и уровню АФА [69]. Для определения объема патогенетической терапии выполняется анализ на содержание антител к фактору Н [43].

Есть только один лабораторный маркер, который позволяет установить точный вариант ТМА – активность ADAMTS-13 менее 10% при ТТП. Во всех остальных случаях применяемые клинико-лабораторные алгоритмы позволяют лишь предположить диагноз в связи со схожей клинической картиной. Для лечения ТТП используются трансфузии свежемороженой плазмы для восполнения дефицита ADAMTS-13, высокообъемный плазмаферез или плазмообмен. При врожденной форме ТТП в большинстве случаев достаточно восстановления содержания ADAMTS-13 путем трансфузии свежемороженой плазмы, при приобретенной форме требуется иммуносупрессивная терапия [49]. Новые подходы к терапии ТТП, основаны на применении препаратов моноклональных антител, в частности, каплациумаба, представляющего собой моноклональные антитела к фактору фон Виллебранда [50].

Для лечения аГУС во время беременности также используются трансфузии свежемороженой плазмы. Гематологический ответ при данном методе терапии достигается примерно у половины пациентов, однако восстановление функции почек наблюдается лишь у небольшой части пациентов [44,70,71]. Важно установить диагноз аГУС быстро, для того чтобы своевременно начать антикомплементарную терапию. Экулизумаб представляет собой моноклональные антитела к компоненту C5 системы комплемента. Основным механизмом действия экулизумаба – ингибирование ферментативного расщепления C5 на C5a и C5b. В настоящее время применение этого препарата одобрено при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, аГУС, генерализованной миастении и заболеваниях из спектра оптикомиелита [72]. Опыт применения экулизумаба при беременности в настоящее время ограничен. При аГУС применение препарата описано в нескольких небольших работах [73,74]. В одном из исследований при терапии экулизумабом гематологический и почечный ответ были получены в 9 случаях из 10 [42]. Следует отметить важность раннего начала терапии экулизумабом, что позволяет значительно увеличить шансы благоприятного

исхода и восстановить функцию почек. Продолжительность терапии экулизумабом определяется индивидуально [44].

Представлены отдельные клинические наблюдения с успешным применением экулизумаба при ПЭ/HELLP-синдроме [75,76]. В одном случае показана высокая эффективность применения экулизумаба у пациентки с изначально диагностированной ПЭ с прогрессированием заболевания после родоразрешения с развитием полиорганной недостаточности и неэффективностью плазмафереза [77]. Для дифференциальной диагностики акушерских вариантов ТМА от прогрессирующей хронической болезни почек используется специфический маркер – определение соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов) /плацентарного фактора роста (sFlt1/PlGF). Считается, что ПЭ или HELLP-синдрому соответствует результат более 85 до 34 недели беременности и более 110 после 34 недели [78,79,80]. Поскольку этиология и патогенез ПЭ до конца не раскрыты, в настоящее время не найдены эффективные методы лечения как ПЭ в целом, так и HELLP-синдрома, в частности. Основной задачей является стабилизация состояния пациентки [70,71].

Важно дифференцировать акушерские формы ТМА (ПЭ/HELLP-синдром) от других форм (ТТП, аГУС и др.), так как при первой группе заболеваний показано экстренное родоразрешение как единственный радикальный метод лечения. Отсутствие четкой положительной динамики после родоразрешения в течение 48 часов при подозрении на ПЭ/HELLP-синдром и наличии ОПП требует пересмотра диагноза в пользу других форм ТМА, в первую очередь, аГУС [44].

## 1.2. Поражение почек при ТМА в акушерской практике

Почки являются ведущим органом-мишенью при различных вариантах ТМА, преимущественно с развитием ОПП.

По мнению целого ряда авторов, для акушерской практики критерии ОПП KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012) являются недостаточными с учетом целого ряда физиологических особенностей работы почек при беременности. В связи с этим для диагностики ОПП во время беременности предложено использовать следующие критерии [81,82,83]:

- повышение уровня креатинина относительно исходного уровня на 0,1 – 0,5 мг/дл (9-44 мкмоль/л);
- нарастание абсолютного уровня креатинина на 1–2 мг/дл (90 мкмоль/л);
- отсутствие снижения сывороточного уровня креатинина по сравнению со значениями до беременности.

Или критерии, рекомендованные Prakash J. и соавт. для диагностики ОПП в акушерской практике (любой из трех) [84,85]:

- внезапное повышение сывороточного креатинина более 1 мг/дл или 90 мкмоль/л;
- олигурия / анурия;
- необходимость диализа.

Частота встречаемости ОПП вследствие ТМА имеет тенденцию к неуклонному росту. В Канаде заболеваемость акушерским ОПП увеличилась в период с 2003 по 2010 гг. с 1,66 до 2,68 на 10000 беременностей соответственно [86]. Сходные данные были получены и в исследовании, проведенном в США. В 1999–2001 гг. заболеваемость акушерским ОПП составляла 2,4 на 10000 беременностей, в то время как в 2010–2011 гг. – 6,3 на 10000 беременностей [87]. Другим настораживающим фактом является увеличение числа случаев тяжелого ОПП, требующего проведение гемодиализа. В США заболеваемость акушерским

ОПП, требующим проведения гемодиализа, увеличилась за указанный выше период времени с 0,27 до 0,36 на 10000 родов, материнская смертность – с 0,13 до 0,23 на 10000 родов [87]. Также до настоящего времени крайне острой остается проблема высоких показателей перинатальной смертности при развитии акушерского ОПП. Риск перинатальной смертности повышается в 3,4 раза при развитии ОПП [88]. В развивающихся странах мира показатели перинатальной смертности при ОПП остаются крайне высокими, достигая в Индии 20–45%, в Китае – 17% [84,89]. Неблагоприятные исходы со стороны плода особенно часто регистрируются при развитии ОПП во втором триместре беременности [90].

Поражение почек с развитием клинико-лабораторных признаков ОПП не относится к числу самых частых признаков ПЭ. Частота его развития при всех случаях ПЭ оценивается примерно в 1% [91]. По данным Novotny S. и соавт. (2020), при ПЭ ОПП развивается несколько чаще – в 4,7% случаев. Развитие ОПП при ПЭ может оказывать негативное влияние на прогноз, увеличивая риск развития терминальной почечной недостаточности и хронической болезни почек в будущем [92].

Литературные данные о частоте развития ОПП при HELLP-синдроме противоречивы. Следует отметить, что большинство крупных когортных исследований в области оценки частоты поражения почек при HELLP-синдроме выполнены до широкого внедрения критериев ОПП с использованием критериев диагностики острой почечной недостаточности [88]. По данным крупного ретроспективного исследования с включением 108 пациенток с HELLP-синдромом, ОПП развивается в 48% случаев [93]. В другом крупном исследовании с включением 466 пациенток с HELLP-синдромом признаки ОПП выявлены в 14,6% случаев [92]. По данным другой работы 40% случаев ОПП приходится на случаи вследствие тяжелой ПЭ, осложненной HELLP-синдромом, при этом вероятность ОПП возрастает с увеличением тяжести HELLP-синдрома. Отношение шансов развития ОПП при HELLP-синдроме составляет 4,87 [63].

В большинстве случаев у пациенток с HELLP-синдромом признаки ОПП регрессируют после родоразрешения. В отдельных случаях (3,8%) стойкие

нарушения функции почек остаются в течение 1–2 лет [94]. В связи с этим при сохранении признаков ОПП после родоразрешения для определения почечного прогноза пациенткам показана биопсия почки [93].

АГУС характеризуется крайне тяжелым поражением почек, в том числе с формированием ОПП, с последующим развитием терминальной почечной недостаточности. По данным систематического обзора, медиана концентрации креатинина при аГУС на момент постановки диагноза составляет 478 мкмоль/л (5,4 мг/дл), медиана количества тромбоцитов –  $43 \times 10^9/\text{л}$ , концентрации гемоглобина – 68 г/л [45]. По данным одного из крупнейших когортных исследований с включением 87 пациенток с аГУС, проведение гемодиализа требуется в 71% случаев уже на момент постановки диагноза. При динамическом наблюдении (медиана – 7,2 года) терминальная стадия почечной недостаточности развивается в 53% случаев, в 27% случаев пациенткам с аГУС выполнялась трансплантация почки [46]. По данным другого исследования, в 62% случаев при аГУС развивалась терминальная почечная недостаточность в течение 1 месяца и в 76% случаев при дальнейшем динамическом наблюдении [47].

ОПП при ТТП развивается крайне редко, что обусловлено как типом эндотелия, так и самим механизмом ТТП. В большинстве случаев содержания креатинина при ТТП не превышает 177 мкмоль/л (2 мг/дл) [95,96]. Тем не менее, возможны случаи тяжелого ОПП, требующего проведения заместительной почечной терапии, в связи с чем диагноз ТТП также необходимо рассматривать в ряду причин нефропатии при ТМА во время беременности [49].

### **1.2.1. Особенности патогенеза поражения почек при ТМА**

Учитывая схожесть характера почечного поражения у пациентов с разными формами ТМА, можно предположить единый тип повреждения микроциркуляторного русла почек за счет активации эндотелия и тромбоцитов, несмотря на различные патогенетические варианты реализации за счет воздействия различных факторов.

Основную роль в развитии ОПП, вероятно, играют провоспалительные цитокины, вызывающие формирование прокоагулянтного состояния вследствие поражения эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла. Считается, что слабо кровоснабжаемая, с признаками гипоксии плацента, например при ПЭ, синтезирует и выделяет в материнский кровоток повышенные количества ангиогенных маркеров, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng), которые разрушают архитектуру синцития и усиливают дисфункцию эндотелия. sFlt-1 представляет собой белок, способный связывать плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые являются важными медиаторами функции эндотелиальных клеток, особенно в фенестрированной эндотелии (мозг, печень, почечные клубочки). Соответственно, sFlt-1 действует как антагонист VEGF и PlGF, связывая эти молекулы в кровотоке [97,98].

sEng представляет собой корцептор клеточной поверхности, который связывается и снижает уровни трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ , который обычно вызывает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток [99]. Эти факторы опосредуют последующие эффекты, вызывающие эндотелиальную дисфункцию, вазоконстриктивное состояние, окислительный стресс и микротромбозы, что клинически проявляется вовлечением в процесс и других органов [100].

Кроме того, дополнительными факторами развития ОПП являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [99].

Как и при аГУС, в развитии ПЭ и HELLP-синдрома важную роль играет неконтролируемая активация альтернативного пути активации комплемента [39]. В то время как классический путь зависит от комплексов антиген-антитело (например, при СКВ), альтернативный путь комплемента (АПК) имеет различные триггеры, включая инфекцию, травму и беременность [101]. При нарушении регуляции АПК происходит его активация за счет снижения функции факторов регулирующих АПК или усиления факторов, которые его активируют. Это приводит к неконтролируемому расщеплению компонента C5 на C5a и C5b, с

последующим увеличением образования мембраноатакующих комплексов, которые приводят к повреждению эндотелиальных клеток с дальнейшим образованием тромбов [102].

Преимущественное поражение почек при ТМА объясняется физиологическими особенностями клубочкового эндотелия (фенестрированная структура; отсутствие фосфолипидов в базальной мембране почечного клубочка), которые делают его более чувствительным [103]. Показано, что развитие HELLP-синдрома и аГУС связано с определенными генетическими вариантами генов системы комплемента [102].

Дополнительным фактором почечного повреждения при HELLP-синдроме может быть развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который особенно часто наблюдается при преждевременной отслойке плаценты и внутриутробной гибели плода [16].

Пациенты, страдающие ТТП, имеют дефицит или опосредованное аутоантителами ингибирование ADAMTS-13, ответственного за расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда на более мелкие [104]. Данные исследований свидетельствуют о том, что тяжелый вторичный дефицит ADAMTS-13 может быть связан с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом и может способствовать развитию почечной недостаточности [105].

При КАФС патогенез тромбообразования соответствует гипотезе «двойного удара» и заключается во взаимодействии АФА с тромбоцитами, компонентами свертывающей системы, эндотелиальными клетками и др. (первый этап) с последующей стимуляцией тромбообразования локальными триггерными механизмами (второй этап). Поражение почек развивается за счет взаимодействия АФА с эндотелиальными клетками капилляров клубочков с последующей активацией тромбоцитов в поврежденных участках эндотелиальных клеток, что приводит к внутрисосудистому тромбообразованию на фоне дисбаланса анти- и прокоагулянтных факторов с возможным последующим развитием фиброза [106, 107].



Некоторые исследователи считают, что почечная недостаточность вследствие канальцевого некроза часто бывает обратимой в связи с тем, что канальцевый эпителий обладает способностью к регенерации [26]. Это подтверждает публикация об успешной трансплантации трупных почек от доноров с HELLP-синдромом и гистологическим подтверждением поражения почек в анамнезе [108]. Однако известно, что выздоровление происходит не при всех вариантах ТМА. Одним из возможных вариантов объяснения этого является тромботическая микроангиопатия с поражением клубочков, а другим – тромбоз с развитием т.к. инфаркта почки [109].

До настоящего времени дифференциальная диагностика нефропатии при различных ТМА во время беременности остается крайне сложной [1].

### **1.2.2. Гистологическая картина поражения почек при ТМА**

Литературные данные о роли, сроках и результатах биопсии почки значительно ограничены в связи с тем, что выполнение биопсии во время беременности имеется ряд сложностей. С учетом лавинообразного развития ТМА с достаточно выраженной тромбоцитопенией и полиорганной недостаточностью, определенное любое оперативное вмешательство, в том числе биопсия почки сопряжено с риском усугубления ТМА, кровотечений, нарастанию тромбоцитопении и полиорганной недостаточности.

Изменения при ПЭ морфологически соответствуют картине гломерулярного эндотелиоза – отек эндотелия, диффузные отложения фибрина, утрата ножек подоцитов, то есть картина, соответствующая изменениям в почках при ТМА [110].

В небольшом количестве описанных в литературе случаев проведения биопсии почки при HELLP-синдроме были также выявлены морфологические признаки ТМА, сочетающиеся в отдельных случаях с острым канальцевым некрозом, острым кортикальным некрозом и повреждением клубочков [93]. В другом исследовании при морфологическом исследовании у пациентки с HELLP-синдромом Kottarathil A. Abraham были описаны признаки тяжелого диффузного

канальцевого некроза. Кроме того, в двух мелких артериолах были отмечены организуемые тромбы и стеноз просвета. Эти эндovasкулярные тромбы являются диагностическими признаками ТМА [111].

Для aГУС характерно образование тромбов, окклюзия сосудов фибрином и тромбоцитами или выявление фибрина и фрагментированных эритроцитов в просвете капилляров почек. Также при гистологическом исследовании отмечают признаки выраженных дистрофических изменений, в том числе по типу некроза в клубочках и в почечных канальцах [112].

К. Kahra описал случай биопсии у пациентки с aГУС, развившимся в результате HELLP-синдрома на фоне ПЭ. При световой микроскопии в биоптате были выявлены диффузные гломерулярные изменения с утолщением стенок капилляров, отеком эндотелиальных клеток и сегментарной обструкцией просвета капилляров. В некоторых клубочках были обнаружены изменения, соответствующие мезангиолизу, а в некоторых других наблюдался частичный или полный склероз. Также были выявлены признаки очагово – гломерулярного кровоизлияния и признаки раннего некроза клубочков. Одна междольковая артерия была стенозирована из-за утолщения некротизированной интимы. Фрагментированные эритроциты были видны в нескольких клубочках и в одной артериоле. Кроме того, имелись признаки канальцевой дистрофии, атрофии и некроза клеток канальцев. В интерстиции отек, фиброз и местами диффузная инфильтрация лейкоцитами [113].

По данным как световой, так и электронной микроскопии у пациентки с ТТП после родоразрешения показали незначительные аномалии клубочков и отсутствие гистологической картины ТМА [114].

При исследовании нефробиопсий у всех пациентов в исследовании М. Tektonidou с КАФС были выявлены острые и хронические поражения почечных сосудов, соответствующие АФС-нефропатии. В 100% случаев отмечались признаки ТМА: свежие или частично реканализированные тромбы либо в клубочках, либо в артериолах [115].

Таким образом, классическими морфологическими признаками ТМА при нефробиопсии являются отек эндотелиоцитов, некроз клубочков и канальцев нефрона, расширение субэндотелиального пространства и формирование тромбов в просвете капилляров и артериол.

### **1.2.3. Подходы к диагностике поражения почек**

В настоящее время в клинической нефрологии широко используется концепция биомаркеров ОПП для дифференциальной диагностики и оценки тяжести течения острого почечного повреждения [116,117,118,119]. Классическим и наиболее хорошо изученным биомаркером функционального состояния почек является сывороточная концентрация креатинина, которая позволяет провести расчетное определение скорости клубочковой фильтрации. Тем не менее, за последние десятилетия накопились убедительные доказательства ограниченности чувствительности и специфичности данного показателя [120]. В первую очередь необходимо отметить, что креатинин является маркером почечной функции, и не всегда отражает характер почечного повреждения. Кроме того, связь между изменением концентрации креатинина и скоростью клубочковой фильтрации имеет нелинейный характер. Это связано с секрецией креатинина проксимальными канальцами, что в условиях перестройки внутрпочечной гемодинамики, показатель концентрации креатинина имеет низкую чувствительность, особенно при наличии достаточного почечного резерва [121]. При беременности в норме наблюдается физиологическое снижение креатинина, и соответственно повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 40–50% [81]. В связи с этим даже при нарастании уровня креатинина от исходного его уровень может оставаться в референсных интервалах. Также проблемой является тот факт, что зачастую исходный уровень креатинина остается неизвестным.

Очевидно, поэтому определение концентрации сывороточного креатинина не обладает достаточно прогностической значимостью в отношении, например, госпитальной летальности и потребности в заместительной почечной терапии

[122] и не позволяет дифференцировать различные патогенетические варианты ОПП. Таким образом, в настоящее время проводится поиск новых более специфичных и чувствительных маркеров ОПП [120].

### **1.2.3.1. Роль новых биомаркеров ОПП**

В настоящее время предложен целый ряд биомаркеров для диагностики ОПП (цистатин С, NGAL, KIM-1,  $\alpha$ -1-микроглобулин, подокаликсин, ретинол-связывающий пептид и другие). Возможность практического применения данных маркеров активно изучается в нефрологии для оценки риска развития ОПП, скрининга, определения патогенетического варианта, тяжести ОПП, оценки эффективности терапии [1,120,123]. С патофизиологической точки зрения биомаркеры ОПП могут быть подразделены на следующие группы:

- биомаркеры функции почек (например, цистатин С сыворотки и  $\alpha$ -1-микроглобулин);
- биомаркеры структурного и клеточного повреждения (например, подокаликсин, NGAL, KIM-1 и др.);
- биомаркеры оксидативного стресса (например, 8(A2a)-изопростан и др.);
- биомаркеры иммунного ответа (например, различные хемокины, компоненты системы комплемента и др.);
- биомаркеры фиброза (например, трансформирующий ростовой фактор-бета, коллаген IV типа и др.);
- биомаркеры апоптоза (например, аннексин-5, TIMP-2 и др.);
- биомаркеры задержки клеточного цикла в фазе G2 (TIMP2/IGFBP) [124].

С топической точки зрения отдельные биомаркеры могут указывать на различную локализацию поражения, например, преимущественное вовлечение в патологический процесс почечных клубочков (например, цистатин С сыворотки,

$\alpha$ -1-микроглобулин) или проксимальных канальцев (например, NGAL, KIM-1, интерлейкин-18, цистатин С мочи).

Наиболее хорошо изученным биомаркером является NGAL (от англ. – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – белок из семейства липокалинов с массой 25 кДа [125,126]. Мономеры этого белка секретируются поврежденными эпителиальными клетками. Считается, что основной функцией NGAL является связывание комплексов железа с сидерофорами, что препятствует поглощению железа бактериями и обеспечивает его бактериостатическую функцию [127,120]. В экспериментальных условиях показано, что NGAL значительно повышается после токсического и ишемического повреждения почек [128]. Значительное повышение сывороточной концентрации данного белка отмечается уже через 3 часа после повреждения почек и достигает максимальных значений через 6–12 часов, сохраняясь в течение 5 суток и более [129]. Показано, что основным источником повышения концентрации NGAL, при ОПП является именно поврежденная почка [11]. При почечном повреждении наблюдается апикальная и базолатеральная секреция NGAL с последующей его фильтрацией почечными клубочками и обратной реабсорбцией в проксимальных канальцах [9]. Ограничения NGAL как биомаркера ОПП: возможность его повышения при наличии исходной ХБП и увеличение концентрации при наличии протеинурии [124].

К настоящему времени диагностическая значимость NGAL достаточно хорошо изучена на различных популяциях пациентов, включая детей и взрослых, пациентов в критическом состоянии, послеоперационных больных и т.д. Убедительно показана прогностическая значимость NGAL в отношении летальности и необходимости проведения заместительной почечной терапии [120,130,131,132,133]. Важно отметить, что данный маркер высокочувствителен в отношении развития ОПП при сепсисе: повышение его уровня выявлено за несколько суток до снижения СКФ [134]. Другой важной особенностью NGAL является его чувствительность именно при ренальной ОПП [135].

Вместе с тем чувствительность и специфичность NGAL как биомаркера ОПП во время беременности, в том числе при ТМА, остается малоизученной. В серии работ показано статистически значимое увеличение сывороточной концентрации NGAL у пациенток с ПЭ [6,8,9], хотя эти данные были подтверждены не во всех исследованиях [10]. Концентрация NGAL выше у пациенток с ПЭ с наличием осложнений [136] и коррелирует с тяжестью ПЭ [137,138]. Следует отметить, что при физиологической беременности также наблюдается повышение сывороточной концентрации NGAL от первого к третьему триместру (в среднем с 12,8 до 48 нг/мл), однако при развитии ПЭ концентрация NGAL повышается статистически значимо больше. Необходимо отметить, что содержание NGAL повышается уже в первом триместре у пациенток, у которых в последующем развивается ПЭ [139]. Определение концентрации NGAL, а также цистатина С на 10–14 неделях беременности может использоваться в качестве предикторного маркера развития ПЭ с площадью под кривой (AUC) 0,877 [140]. В исследовании, проведенном M.V. Yalman и соавт. (2021), показано статистически значимое увеличение сывороточной концентрации NGAL у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению как с физиологически протекающей беременностью, так и ПЭ легкой степени. При этом показано, что статистически значимое увеличение концентрации данного биомаркера в сыворотке сохраняется при тяжелой ПЭ и после родоразрешения (через 18 месяцев). Возможности применения NGAL для дифференциальной диагностики нефропатии при различных вариантах ТМА остаются до настоящего времени неизученными [6].

Другим достаточно хорошо изученным биомаркером ОПП является KIM-1 (от англ. – kidney injury molecule) – трансмембранный гликопротеин с крупным внеклеточным доменом. Экспрессия данного белка в почках резко повышается при почечном повреждении различной этиологии, преимущественно в клетках проксимальных канальцев [141,142]. В условиях повреждения, внеклеточный домен KIM-1 отделяется металлопротеиназами, что, в совокупности с увеличением экспрессии, приводит к повышению концентрации данного белка в

моче [143]. У беременных пациенток концентрация КИМ-1 в моче статистически значимо увеличивается при ПЭ с последующей нормализацией после родоразрешения [6,7]. Показано, что КИМ-1 является чувствительным маркером острого канальцевого некроза, и может использоваться для скрининга, мониторинга и определения прогноза ОПП у пациенток с ПЭ [144], а также как предиктор необходимости проведения заместительной почечной терапии [124]. В исследовании с определением нескольких биомаркеров ОПП при ПЭ показано, что именно КИМ-1 является наиболее перспективным биомаркером [5].

$\alpha$ -1-микроглобулин является гликопротеином плазмы крови с молекулярной массой около 30 кДа. Данный белок принадлежит к семейству липокалинов и может выступать в качестве высокочувствительного маркера почечной патологии [145,146].  $\alpha$ -1-микроглобулин участвует в разрушении гемопротеинов и некоторые других субстратов, а также в связывании и деградации гема. Интерес к изучению данного биомаркера при ПЭ обусловлен данными о роли в гиперпродукции фетального гема в плаценте в патогенезе ПЭ [147]. Показано, что при ПЭ в сыворотке крови матери наблюдается увеличение концентрации  $\alpha$ -1-микроглобулина плода [148,149].

Перспективным биомаркером повреждения клубочков также является подокаликсин – трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся подоцитами [150]. Показано, что содержание подокаликсина в моче коррелирует с количеством потерянных подоцитов. Информативность данного маркера показана при фокальном сегментарном гломерулярном склерозе, Ig-A-нефропатии, волчаночном нефрите, диабетической нефропатии [151,152,153,154]. При нефропатиях во время беременности информативность оценки содержания подокаликсина в моче остается малоизученной. У пациенток с ПЭ показано увеличение содержания подокаликсина в моче [155,156,157,158,159], нормализующееся после родоразрешения [160]. М. Mansilla и соавт. предполагают, что увеличение мочевой экскреции подокаликсина на 11-13 недели беременности можно рассматривать как прогностический фактор развития ПЭ [161].

Среди функциональных маркеров ОПП необходимо отметить, в первую очередь, цистатин С. Данный белок синтезируется с относительно постоянной скоростью, полностью фильтруется в почечных клубочках и подвергается полной реабсорбции, что определяет постоянство его концентрации в сыворотке крови. В связи с этим определение концентрации цистатина С посредством специальных формул может использоваться для определения скорости клубочковой фильтрации [162,163,164]. Диагностическая и прогностическая значимость цистатина С как маркера ОПП достаточно хорошо известна и продемонстрирована в большом количестве исследований на разных популяциях пациентов [12,165]. Точность определения СКФ по данным концентрации цистатина С значительно выше, чем по данным концентрации креатинина (коэффициент корреляции с реальной СКФ составляет 0,92 против 0,74 соответственно) [166]. Применение цистатина С как функционального биомаркера функции почек крайне перспективно при беременности, так как содержание цистатина С не зависит от физиологических изменений, связанных с беременностью [167]. Чувствительность и специфичность цистатина С для определения ОПП при ПЭ составляют 88,2% и 98,04% соответственно [168]. Кроме того, определение концентрации цистатина С может использоваться для прогнозирования развития ПЭ с положительной и отрицательной прогностической значимостью 26,6% и 92,3% соответственно [169]. Следует также отметить, что концентрация цистатина С в сыворотке крови обладает прогностическим значением в отношении преждевременных родов у пациенток с ПЭ [167].

Среди других молекул, которые могут использоваться для оценки СКФ, необходимо отметить ретинол-связывающий пептид (от англ. – retinol-binding protein). RBP полностью фильтруется почечными клубочками и подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах. Увеличение концентрации RBP в моче рассматривается как ранний и весьма чувствительный маркер почечного повреждения, в частности, тубулярной дисфункции [170,171]. Показано, что статистически значимое увеличение концентрации RBP в моче



наблюдается при ПЭ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [5]. При ПЭ было выявлено снижение содержания RBP в сыворотке крови [172,173], хотя эти данные были подтверждены не во всех исследованиях [174].

В некоторых работах предпринимались попытки определить наиболее информативную комбинацию маркеров для диагностики ОПП при ПЭ. Например, в исследовании, проведенном J. Xiao и соавт. (2013), изучалась информативность следующих маркеров: NGAL, KIM-1, RBP и интерлейкин-18. Показано, что комбинация этих четырех маркеров обладает чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики ОПП при ПЭ 100% и 98,2% соответственно [5].

### **1.2.3.2. Роль VEGF в развитии почечной патологии при ПЭ и других вариантах ТМА в акушерстве**

Ведущим механизмом поражения почек при ПЭ является дефицит VEGF, приводящий к подоцитопатии и протеинурии [175]. Литературные данные показывают, что VEGF является важным медиатором ранней и поздней фазы ренопротективного действия после ОПП [176].

Развитие эпизодов ТМА и поражения почек, в том числе с развитием ОПП, было выявлено при использовании антиангиогенной терапии, нацеленной на VEGF или его рецептор (VEGFR) [177]. По результатам биопсий у пациентов, получающих анти-VEGF терапию были выявлены признаки тромботической микроангиопатии [178].

При ПЭ выявлено увеличение содержания растворимого рецептора для PlGF (sFlt-1), которая действует как циркулирующая молекулярная «ловушка», связывающая PlGF и препятствующая его взаимодействию с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к развитию дисфункции эндотелия [179]. По данным экспериментальных работ, введение sFlt-1 беременным крысам индуцирует состояние сходное с ПЭ (АГ, гломерулярный эндотелиоз и протеинурия) [180].

В клинических исследованиях показано, что определение отношения концентраций sFlt-1/PlGF может использоваться как чувствительный и специфический биомаркер ПЭ [181,182,183,184]. Наиболее убедительные данные были получены в крупном исследовании PROGNOSIS (от англ. – Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study) с суммарным включением более 1000 женщин. Показано, что отношение sFlt-1/PlGF менее 38 обладает высокой отрицательной прогностической значимостью (99,3%) в отношении ПЭ с чувствительностью и специфичностью 80,0% и 78,3% соответственно; в этих случаях целесообразно обсуждать другой диагноз. Положительная прогностическая значимость sFlt-1/PlGF в отношении ПЭ составляет 36,7% (чувствительность – 66,2%, специфичность – 83,1%) [185].

Учитывая полученные данные, отношение концентраций sFlt-1/PlGF в настоящее время рассматривается как крайне перспективный для внедрения в клиническую практику маркер, позволяющий оценивать вероятность наличия ПЭ [186,187]. Большое значение может иметь дальнейшее изучение возможностей использования данного биомаркера для дифференциальной диагностики ПЭ и других вариантов ТМА, сопровождающихся развитием нефропатии.

### **1.2.3.3. Допплерография**

В качестве альтернативы биопсии почки (в связи со сложностью и инвазивностью исследования) возможна оценка почечного кровотока методом ультразвуковой доплерографии, которое позволяет диагностировать поражение сосудистого русла почек.

По данным УЗДГ у пациенток с ОПП было выявлено снижение скоростей кровотока на уровне дуговых (ДА) и междольевых артерий (МА), а также обеднение дистального почечного кровотока, которые свидетельствуют о ишемическом генезе поражения почек [188]. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования для подтверждения УЗДГ как метода диагностики ОПП [189].

### 1.3. Заключение

Поражение почек, в том числе ОПП, во время беременности является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой частотой встречаемости, неблагоприятным влиянием на исходы, высоким риском развития осложнений со стороны матери и плода. Одной из ведущих причин развития ОПП при беременности являются ТМА – клинико-морфологический синдром, патогенетической основой развития которого является повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Во время беременности наиболее распространённой формой ТМА является ПЭ/HELLP-синдром, однако в последние годы отмечается рост заболеваемости и «неакушерскими» вариантами ТМА, в частности, аГУС и ТТП. Различные варианты ТМА, протекающие с развитием ОПП, имеют схожие клинико-лабораторные характеристики, что определяет трудности их дифференциальной диагностики. В то время как при акушерских вариантах ТМА основным методом эффективного лечения является экстренное родоразрешение, при других формах ТМА показано незамедлительное начало патогенетической терапии. В связи с этим высокую актуальность имеет задача разработки дифференциально-диагностических маркеров ОПП при различных вариантах ТМА. К настоящему времени предложен большой спектр перспективных биомаркеров ОПП, большинство из них статистически значимо изменяются при ПЭ и могут использоваться как предикторы развития ПЭ на ранних сроках беременности, а также в качестве маркеров тяжести течения ПЭ. Крайне перспективным является использование маркеров ПЭ, таких как отношение sFlt/ PlGF и sEng. Однако при более редких вариантах ТМА эти маркеры не изучались.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих).

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова на заседании от 16.03.2020г. (протокол № 02/20). До начала исследования было получено информированное согласие каждой пациентки на участие в исследовании.

### 2.1. Характеристика больных

В соответствии с поставленными целью и задачами исследования, было оценено течение беременности, родов и послеродового периода у 313 женщин, госпитализированных, наблюдаемых и консультированных, в том числе по телемедицинскому каналу в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России с 2011 по 2021 год на сроке беременности от 9 до 41 недель, средний возраст которых составил  $31,52 \pm 3,63$  года (от 17 до 46 лет).

Пациентки были разделены на следующие группы:

**В первую группу** была включена 71 пациентка с аГУС в возрасте от 17 до 42 лет ( $29,40 \pm 6,72$  лет). Диагноз аГУС устанавливался на основании наличия характерной клинической картины ТМА и исключения других вариантов ТМА по лабораторным данным. В нашей выборке аГУС был диагностирован на основании

возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса, отрицательными значениями антифосфолипидных антител и АНФ (для исключения АФС и СКВ) и при уровне активности ADAMTS-13 более 10% (для исключения ТТП). Всем пациенткам выполнялось исследование стула на STEC (шига-токсин-продуцирующую *E. coli*), что исключало развитие типичного ГУС.

**Во вторую группу** было включено 124 пациентки с HELLP-синдромом в возрасте от 19 до 46 лет, средний возраст  $33,27 \pm 5,01$  лет. HELLP-синдром был установлен согласно критериям Tennessee: тромбоциты менее  $100 \times 10^9$  /л, АСТ или АЛТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л. В исследование были включены пациентки с полным и частичным HELLP-синдромом. Суммарно в исследование вошло 22 пациентки с парциальным HELLP-синдромом: без тромбоцитопении – 13 пациенток (11,29%); без цитолиза – 9 пациенток (7,25%).

Согласно классификации Mississippi (Таблица 1), которая разделяет HELLP-синдром в зависимости от тяжести тромбоцитопении на три группы. Первому( I) классу соответствовало 32 (25,81%) пациентки, с минимальными значениями тромбоцитов до  $50 \times 10^9$ /л, II классу (тромбоцитопения  $50-100 \times 10^9$ /л) – 44 пациентки (35,48%), III классу (тромбоцитопения  $100-150 \times 10^9$ /л) — 26 пациенток (20,96%).

Таблица 1 – Классификация HELLP-синдрома

Класс	Классификация <i>Mississippi</i>	Классификация <i>Tennessee</i>
1	Тромбоциты – $50 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ > 70 МЕ/л ЛДГ > 600 МЕ/л	Тромбоциты – $100 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ > 70 МЕ/л ЛДГ > 600 МЕ/л
2	Тромбоциты – $100 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ > 70 МЕ/л ЛДГ > 600 МЕ/л	
3	Тромбоциты – $150 \times 10^9$ /л АСТ или АЛТ > 40 МЕ/л ЛДГ > 600 МЕ/л	

**В третью группу** были включены 13 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и сепсис. Средний возраст в этой группе составил  $30,16 \pm 1,83$  лет (от 27 до 32 лет). Несмотря на разнородность, эти пациентки были объединены в одну группу (преимущественно в связи с крайне малым количеством пациенток, а также в связи с тем, что сепсис-ассоциированная микротромботическая болезнь связана с дефицитом ADAMTS-13).

ТТП была диагностирована у 5 пациенток при активности ADAMTS-13 менее 10%. Значения активности ADAMTS-13 варьировали от 1 до 13%, при этом у одной пациентки, у которой исходно уровень составил 13%, он был повторно исследован и составил уже 8% (уровень от 10 до 20%, согласно новым рекомендациям, был отнесен к сомнительному, и нуждался в повторном исследовании).

У 8 пациенток был установлен диагноз сепсиса согласно SSC 3 (от англ. – Surviving Sepsis Campaign): 2 и более баллов по шкале SOFA в сочетании с установленным или подозреваемым очагом инфекции. Шкала SOFA включает в себя несколько оценочных показателей: индекс оксигенации, уровень тромбоцитов, билирубина и креатинина, наличие или отсутствие гипотензии, оценка по шкале комы Глазго, темп диуреза. Все пациентки имели тяжелый сепсис в связи с наличием у них признаков тяжелой органной дисфункции, гипоперфузии или гипотензии.

**Четвертую группу** составляли 70 пациенток с ПЭ. Диагноз преэклампсии был установлен согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям. По тяжести пациентки были разделены на две подгруппы по 35 женщин в каждой: тяжелая ПЭ (группа 4а), возраст от 22 до 42 лет, средний возраст  $32,55 \pm 1,55$  лет и умеренная ПЭ (группа 4б), возраст варьировался от 18 до 40 лет, среднее значение  $31,77 \pm 1,77$  лет.

ПЭ характеризуется повышением АД независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сутки. Умеренная ПЭ диагностировалась при повышении САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–109 мм рт. ст. впервые

выявленного или на фоне ХАГ в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сутки. Тяжелая ПЭ – САД более или равно 160 мм рт. ст. и ДАД более или равно 110 мм рт. ст. и протеинурия более 5,0 г/л в суточной пробе мочи или более 3 г/л в двух порциях мочи или хотя бы одним другим параметром (церебральные симптомы: головная боль, нарушение зрения, отек зрительного нерва; диспептические расстройства: тошнота, рвота; боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота; олигурия менее 500 мл/сутки или менее 30 мл/час; задержка роста плода (ЗРП); антенатальная гибель плода; генерализованные отеки, преимущественно внезапнопоявившиеся; отек легких; цианоз; гемолиз в периферической крови; повышение уровня креатинина более 90 мкмоль/л).

**Пятая группа** была отобрана после родоразрешения пациенток и представляла собой контрольную выборку, куда было включено 35 женщин от 23 до 38 лет (средний возраст  $31,86 \pm 4,96$  лет) с нормально протекавшей беременностью и послеродовым периодом без признаков ТМА.

Несовершеннолетние пациентки были только в первой группе. Распределение женщин по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение обследованных пациенток по возрасту

Возраст, лет	Гр. 1 аГУС; n = 71	Гр. 2 HELLP- синдром; n = 124	Гр. 3 Другие ТМА; n = 13	Гр. 4 ПЭ		Гр. 5 Контроль; n = 35
				Гр. 4а Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр. 4б Умеренная ПЭ; n = 35	
Средний возраст*	29,69 ± 6,67	33,27 ± 5,01	31,07 ± 3,47	32,55 ± 1,55	31,77 ± 1,77	31,86 ± 4,96
< 18	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
18–31	48 (67,7%)	46 (37,1%)	7 (53,8%)	14 (40,0%)	19 (54,3%)	21 (60,0%)
> 31	21 (29,5%)	78 (62,9%)	6 (46,2%)	21 (60,0%)	16 (45,7%)	14 (40,0%)

\* $p=0,34$

### 2.1.1. Критерии исключения из исследования

- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- Иммунная тромбоцитопеническая пурпура;
- Гемолитические анемии наследственного характера;
- ВИЧ-инфекция;
- Хронические вирусные гепатиты с высокой степенью активности;
- Онкологические заболевания вне ремиссии.

### 2.1.2. Репродуктивный анамнез

У 303 (96,5%) пациенток был проанализирован акушерский анамнез (Таблица 3). Оценивалось наличие репродуктивных потерь в анамнезе (на маленьких сроках без связи с хромосомными аномалиями плода, внутриутробная гибель плода на поздних сроках).

Таблица 3 – Репродуктивный анамнез пациенто

	Гр. 1 аГУС	Гр. 2 HELLP- синдром	Гр. 3 Другие ТМА	Гр. 4а Тяжелая ПЭ	Гр. 4б Умеренная ПЭ	Гр. 5 Контроль
Первобеременные	28 (44,4%)	63 (51,6%)	6 (46,2%)	8 (22,8%)	14 (40,0%)	19 (54,3%)
Повторнобеременные	35 (55,6%)	59 (48,4%)	7 (53,8%)	27 (77,2%)	21 (60,0%)	16 (45,7%)
Первородящие	6 (17,1%)	18 (30,5%)	2 (28,5%)	9 (33,3%)	8 (38,1%)	3 (18,7%)
Повторнородящие	29 (82,9%)	41 (69,5%)	5 (71,5%)	18 (66,7%)	13 (61,9%)	13 (81,3%)
Вторая беременность	9 (25,7%)	21 (35,6%)	5 (71,4%)	14 (51,9%)	11 (52,4%)	8 (50,0%)
Третья беременность	10 (28,6%)	15 (25,4%)	0 (0,0%)	6 (22,2%)	6 (28,6%)	6 (37,5%)
Четвертая беременность и более	16 (45,7%)	23 (39,0%)	2 (28,6%)	7 (25,9%)	4 (19,0%)	2 (12,5%)
Репродуктивные потери в анамнезе	11 (25,5%)	34 (55,7%)	4 (5,7%)	13 (36,2%)	7 (20%)	4 (11,4%)



### 2.1.3. Дизайн исследования

Работа состояла из двух частей: ретроспективной и проспективной. В ретроспективную часть были включены пациентки с установленным диагнозом ТМА во время беременности (HELLP-синдром, аГУС, ТТП), которые наблюдались и были родоразрешенные в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России с 2011 по 2016 год. В проспективную часть были включены пациентки с таким же диагнозом в период с 2017 по 2021 год включительно. Часть пациенток были консультированы по телемедицинскому каналу из других регионов Российской Федерации, что объясняет частично неполные клинико-лабораторные данные. Контрольная группа была набрана после родоразрешения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

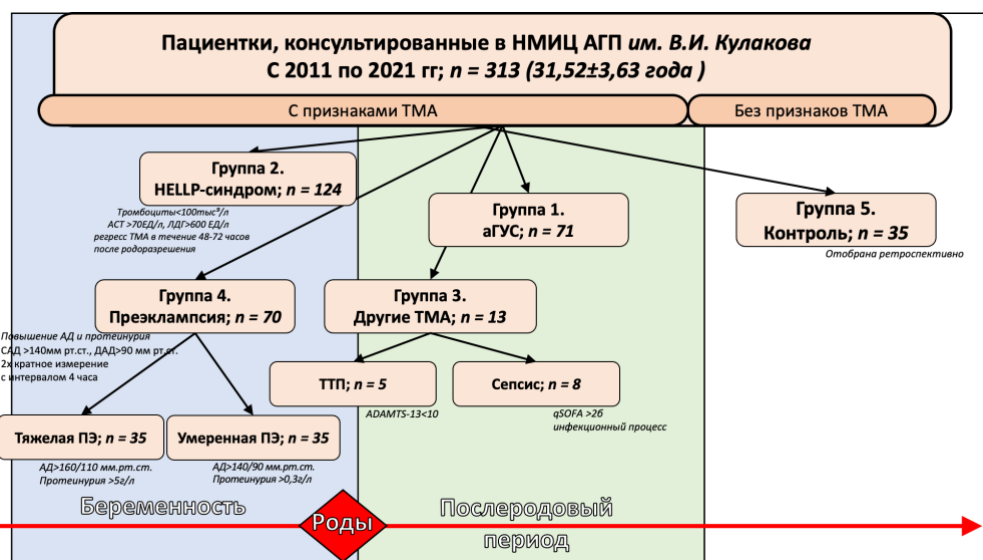


Рисунок 1 – Схема исследования

При анализе распространенности ТМА в акушерской практике отчетливо выявляется тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии к настоящему времени, однако причины этого точно не известны (Рисунок 2). С одной стороны, это можно объяснить большей настороженностью врачей, улучшением навыков и методов диагностики. С другой стороны, стоит учитывать тот факт, что с 2011 по 2015 год работа проводилась ретроспективно по данным медицинской документации из архива и могла включать не всех пациенток.

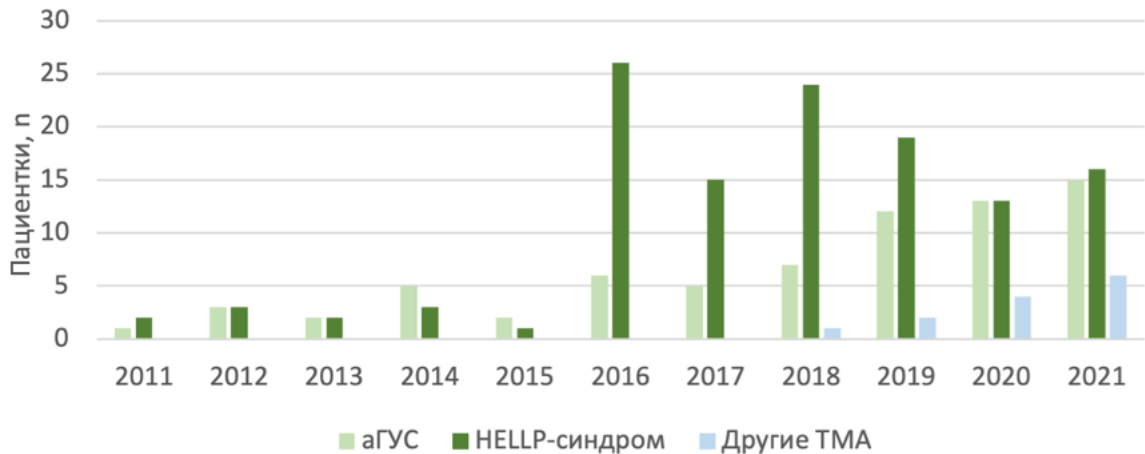


Рисунок 2 – Распространенность ТМА в акушерской практике в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России за 2011–2021 года

## 2.2. Общеклиническое обследование больных

### 2.2.1. Клинико-anamнестические методы

Критериями АГ у беременных считалось повышение систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. при оценке среднего значения из двух измерений, проведенных с интервалом в 15 минут.

Умеренная АГ диагностировалась при повышении САД от 140 до 159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст. Тяжелой АГ считали повышение АД выше 160 и/или 110 мм рт. ст.

При анализе исходов родов использовались характеристики, такие как рост, вес и оценка по шкале Апгар. Шкала включает в себя пять критериев (10 баллов): окраска кожного покрова, ЧСС, дыхание, мышечный тонус и рефлекторная возбудимость. Баллы оцениваются на 1 и 5 минуте после рождения младенца.

Неблагоприятные исходы беременности разделялись на антенатальную гибель плода (при сроке беременности более 22 недель до начала родовой деятельности), гибель плода в раннем (с момента рождения до 7 суток) или позднем неонатальном периоде (от 7 до 28 суток). Перинатальной гибелью плода принято считать гибель в перинатальном периоде (от 22 недель внутриутробной

жизни плода до 7 дней после рождения). Распределение новорожденных по полу представлено на рисунке 3.

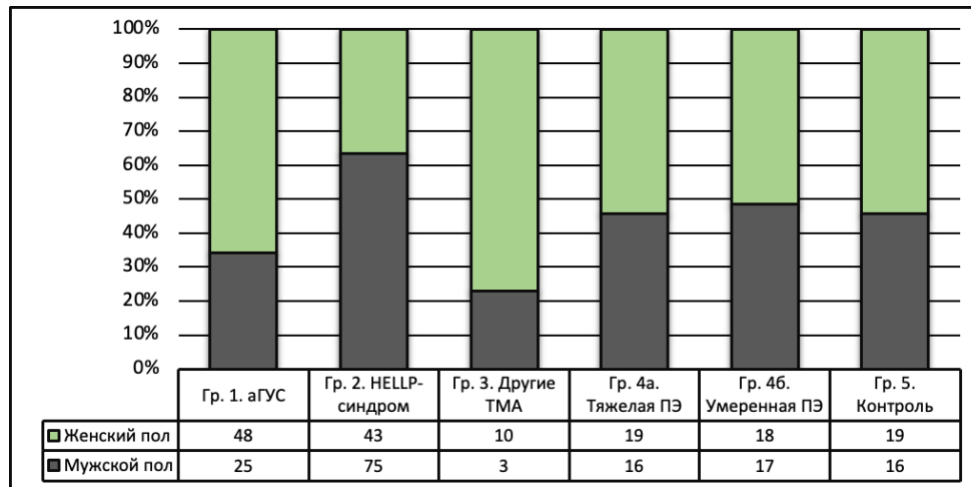


Рисунок 3 – Распределение по полу новорожденных у пациенток с различными вариантами ТМА

### 2.2.2. Лабораторные методы

#### 1) *Общий анализ крови;*

Клинический анализ крови проводили стандартном на автоматическом гематологическом анализаторе «Sismex ХТ-2000i» (Япония). Фиксировалось минимальное значение тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита. Также отмечалось значение лейкоцитов и эритроцитов. Нормативные показатели представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Нормативные показатели клинического анализа крови (данные научно-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России)

Наименование	Нормативы	Единицы измерения
Гемоглобин	110–136	г/л
Тромбоциты	150–348 x 10 <sup>9</sup>	кл/л
Лейкоциты	6,62–15,9 x 10 <sup>9</sup>	кл/л
Эритроциты	3,22–4,37 x 10 <sup>12</sup>	кл/л
Гематокрит	0,284–0,387	%

Анемию определяли при уровне гемоглобина  $< 110$  г/л у беременных, тромбоцитопению – при уровне тромбоцитов  $< 150$  тыс. Общий анализ крови проводился всем пациенткам.

Для оценки гемолиза, связанного с ТМА, осуществлялся подсчет шизоцитов (фрагментов эритроцитов) двумя методами: вручную при помощи световой микроскопии окрашенного мазка периферической крови с использованием иммерсионного масла или на анализаторе «Siemens AD-VIA 2120» (Германия) – анализ проводился в канале RBC/PLT (тромбоциты). К шизоцитам относились клетки, объем которых меньше 30 фл, а индекс преломления больше 1,4 (что отличает их от тромбоцитов). Число шизоцитов в мазке периферической крови при нормальных значениях не превышает 0,1%.

Данное исследование не является рутинным и выполнялось только пациенткам из групп с тяжелыми вариантами ТМА: в первой группе анализ проводился 33 пациенткам, во второй группе – 65 пациенткам, в третьей – 4 пациенткам.

## **2) *Общий анализ мочи + суточная протеинурия;***

Общий анализ мочи (средняя порция утренней мочи) проводили на автоматическом анализаторе «Sismex UF-500i» (Япония), который выдавал стандартные результаты по плотности, кислотности, протеинурии, наличию эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров, уробилиногена, билирубина, глюкозы и кетоновых тел в образце. Общий анализ мочи выполнялся всем пациенткам. Протеинурию определяли при уровне белка более 0,033 г/л.

Суточный анализ мочи выполнялся в собранной за сутки моче. Значимым считали показатель более 0,1 г/сутки. В группе с аГУС анализ мочи на суточную протеинурию был выполнен 18 пациенткам, в группе с HELLP-синдромом 55 пациенткам, в группе с другими вариантами ТМА 4 пациенткам. В связи со сложностью оценки показателя суточной протеинурии большинству пациенток с ТМА, мы оценивали количество белка только в разовой порции мочи.

Контроль диуреза осуществлялся по мочевому катетеру или в рамках суточного или почасового подсчета диуреза. Олигурия определялась при

снижении темпа диуреза от 10 до 30 мл в час, анурия – при выделении не более 50мл мочи в сутки.

### 3) *Биохимический анализ крови;*

Биохимические параметры крови оценивались при использовании комбинированных диагностических наборов фирмы «Biosystems» (Испания) на автоматическом анализаторе «Hitachi 917» (Япония) или на биохимическом анализаторе «Ультра», производства фирмы «КОНЕ» (Финляндия), и включали в себя исследование общего белка, креатинина, мочевины, глюкозы, билирубина (общего и прямого), АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), натрия, калия, хлора, С-реактивного белка (СРБ). Биохимический анализ крови проводился всем пациенткам, фиксировались пиковые значения креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, ЛДГ. Нормативные показатели представлены в таблице 5. 38 пациенткам с HELLP-синдромом выполнялась проба Реберга-Тареева. Нормативные показатели представлены в таблице 6.

Таблица 5 – Нормативные показатели биохимических параметров плазмы крови (данные научно-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России)

Наименование	Нормативы	Единицы измерения
Глюкоза	3,9–5,0	ммоль/л
Общий белок	56,4–71,7	г/л
Креатинин	53,0–90,0	мкмоль/л
Мочевина	1,3–5,2	ммоль/л
Общий билирубин	3,4–21,0	мкмоль/л
АСТ	0,0–40,0	Ед/л
АЛТ	0,0–40,0	Ед/л
Щелочная фосфатаза	85,6–304,2	Ед/л
ЛДГ	207,0–314,0	Ед/л
С-реактивный белок	0,0–5,0	мг/л

Определение уровня ЛДГ проводилось только пациенткам из первой (53 пациентки), второй (96 пациенток), и третьей групп (10 пациенток), так как определение ЛДГ в сыворотке крови не является рутинным и обязательным для назначения исследованием и проводится только при наличии показаний. Пациенткам с ПЭ и в группе контроля исследование на ЛДГ не проводилось.

Таблица 6 – Нормативные показатели пробы Реберга (данные научно-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России)

Наименование	Нормативы	Единицы измерения
Креатинин сыворотки крови	53–87	мкмоль/л
Экскреция креатинина	4,4–10	ммоль/сут
Клубочковая фильтрация	80–105	мл/мин
Канальцевая реабсорбция	98–99	%
Суточный диурез	1000–1600	мл
Минутный диурез	0,69–1,11	мл/мин
Креатинин в моче	5300–15900	мкмоль/сут

Для определения ОПП при беременности мы использовали следующие критерии для диагностики (любой из трех), рекомендованные Prakash J и соавт. для диагностики ОПП в акушерской практике: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина  $> 1$  мг/дл или 90 мкмоль/л, (2) олигурия / анурия и (3) необходимость диализа [15,16].

Нарушение функции почек у беременных пациенток было диагностировано при уровне креатинина сыворотки более 90 мкмоль/л.

#### 4) *Гемостазиограмма;*

Исследование системы гемостаза проводили путем определения следующих параметров: протромбиновый индекс, фибриноген (с помощью реагента Thromborel®S, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия), активированное частичное тромбопластиновое время (использовался реагент Pathromtin®SL, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия),

международное нормализованное отношение, Д-димер (на автоматическом коагулометре SYSMEХСА-1500, Япония). Исследование выполнялось на автоматическом анализаторе «STA Compact» (Diagnostica Stago, Франция).

Гемостазиограмма проводилась 53 пациенткам с аГУС, 106 пациенткам с HELLP-синдромам, 13 пациенткам с ТТП и сепсисом, 35 пациенткам с тяжелой ПЭ, 35 пациенткам с умеренной ПЭ и 35 пациенткам из группы контроля. Нормативные показатели представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Нормативные показатели системы гемостаза (данные лаборатории клинической иммунологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России)

Наименование	Нормативы	Единицы измерения
Концентрация фибриногена	2,5–5,5	г/л
АЧТВ	20–38	сек
Протромбин по Квику	77–125	%
МНО	0,8–1,2	
Д-димер	10–1550	нг/л

5) *Активность ADAMTS-13;*

Активность ADAMTS-13 определялась методом ELISA, который основан на специфическом связывании молекул ADAMTS-13 с антителами на поверхности микропланшета. Сначала удаляются субстанции, которые не связались с микропланшетом, затем проводится инкубация с мечеными антителами. При окраске изучаемой смеси оценивается количество ADAMTS-13 в пробе, которое пропорционально интенсивности окраски смеси. Нормальные значения активности ADAMTS-13 составляют 50–140%. Для установления диагноза ТТП уровень активности ADAMTS-13 не должен превышать 10%.

Исследование выполнялось до начала плазмотерапии всем пациенткам из первой группы (71 женщина), 6 пациенткам из 2 группы и 13 пациенткам из третьей группы.

У 5 пациенток из третьей группы был лабораторно подтвержден диагноз ТТП при активности ADAMTS-13 менее 10%. Значения активности ADAMTS-13

варьировали от 1 до 13% (средние значения  $8,40 \pm 3,39\%$ ), при этом у одной пациентки, у которой исходно уровень активности ADAMTS-13 составил 13%, он был исследован повторно и составил 8%.

Среднее значение активности ADAMTS-13 у пациенток с аГУС составило  $57,47 \pm 3,89\%$ , у пациенток с сепсисом  $52,5 \pm 9,19\%$ . У пациенток с HELLP-синдромом средние значения составили  $41,72 \pm 1,68\%$ .

б) *Анализ крови на антифосфолипидные антитела;*

В сыворотке крови определялся уровень антител к кардиолипину (АКЛ) класса IgG/IgM, к  $\beta$ -2-ГП-I класса IgG/IgM, к аннексину IgG/IgM и/или к протромбину IgG/IgM твердофазным иммуноферментным методом на приборе «Labsystems Multiskan Plus» (Финляндия). За патологические приняты уровни, превышающие нормальные значения показателей: АКЛ IgM  $> 7$ , IgG  $> 10$ ; к аннексину IgG и IgM  $> 5$ ; к  $\beta$ -2-ГП-I класса IgG и IgM  $> 5$ ; к протромбину IgG и IgM  $> 10$  Ед/мл.

Наличие волчаночного антикоагулянта определяли с учетом международных рекомендаций, разработанных J. Brandt и D. Triplett в 1995 г. [190] и методики, предложенной З.С. Баркаганом и соавт. в 1999 г. [191] Исследование включало в себя подтверждающие коагуляционные тесты, выполненные на 10-канальном коагулометре BC-10 АО «Мелт» (Россия) с использованием реактивов того же производства. Уровень волчаночного антикоагулянта в плазме крови в норме от 0,8 до 1,2 ЕД.

На АФА и волчаночный антикоагулянт тестировались только пациентки из первых трех групп. У всех обследованных пациенток из первой ( $n = 71$ ) и третьей ( $n = 13$ ) групп результат на АФА был отрицательным; во второй группе АФА были выявлены у 8 из 30 обследованных пациенток (26,67%), у 5 из них результат был интерпретирован как качественный (положительный), у 3 пациенток было повышение антител к кардиолипину: IgG – 12,4–38,2 Ед/мл; IgM – 11,6–46,1 Ед/мл. Однако все эти пациентки не имели признаков КАФС, таким образом не выделялись в отдельную группу. Волчаночный антикоагулянт определялся у 2 из



16 обследованных пациенток с HELLP-синдромом. У всех пациенток из первой и третьей групп результат волчаночного коагулянта был отрицательным.

### **2.2.3. Специальные лабораторные методы исследования**

#### ***Маркеры ОПП***

Мы провели исследования на маркеры ОПП в моче, такие как ретинол-связывающий белок,  $\alpha$ 1- микроглобулин, цистатин С, подоксаликсин, NGAL и KIM-1. Образцы мочи мы собирали в день постановки диагноза (у пациенток с HELLP-синдромом до родоразрешения, у пациенток с аГУС – после исключения других вариантов ТМА после родоразрешения). Все реакции были выполнены на «сэндвич» типе иммуноферментного анализа.

Для корректного выполнения анализа рН образца доводилась до целевой при помощи NaOH, после чего в несколько этапов производилось разбавление до нужной концентрации. Тестируемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, дно которых было покрыто поликлональными (в случае цистатина С, подоксаликсина,  $\alpha$ 1- микроглобулина и RBP) или моноклональными антителами (для KIM-1 и NGAL) к необходимому маркеру ОПП. После инкубации и промывки от излишков образца в лунки дважды добавляются специальные конъюгаты: раствор биотина с поликлональными антителами, кроличьими анти-RBP антителами для RBP или раствор стрептавидина с пероксидазой хрена. Для каждого варианта анализа использовались необходимые реагенты. Процедура промывки после инкубации повторялась 5 раз. Для дальнейшей детекции и количественной оценки использовался субстратный раствор с пероксидазой и тетраметилбензидином. После каждого этапа микропланшет подвергался инкубации в течение 30 минут при температуре 37 °С. Ферментная реакция приводила к образованию продукта голубого цвета. Далее при добавлении стоп-раствора (кислота) окрашивание раствора менялось на желтое. Абсорбция полученного желтого раствора измерялась при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания была прямо пропорциональна концентрации изучаемого маркера ОПП. Концентрация нужного вещества, присутствовавшего в

образцах, определялась непосредственно из калибровочной кривой зависимости абсорбции от концентрации калибраторов, которая строилась по значениям оптической плотности.

Все реакции проводились с полным учетом технических замечаний, необходимой температуры и количества образцов, действующих сроков годности реагентов.

Уровни *ретинол-связывающего белка и  $\alpha$ 1-микроглобулина* в образцах мочи определялись при использовании набора «Immundiagnostik ELISA Kit» (Германия). Основываясь на исследованиях, проведенных «Immundiagnostik» в популяции практически здоровых лиц, референсными значениями для  $\alpha$ 1-микроглобулина считается диапазон от 0 до 12 мг/л; для RBP от 0.01 до 0,54 мг/л.

Для определения *KIM-1* в моче использовался тест-наборе EnzoLife Scientific KIM-1 ELISA. Референсный интервал по данным литературы: 630–5000 пг/мл.

Уровни *Цистатина С* (норма: 10–44 нг/мл) и NGAL (норма: 0,7–9,6 нг/мл) оценивались с помощью тест набора «BioVendor Laboratory Medicine Human ELISA» (Чехия).

Содержание *подокаликсина* в моче определялись при помощи иммуноферментных наборов производителя «Cloud-Clone Corporation» (США). В норме подокаликсин в моче определяться не должен. Для оценки нефропатии оценивается отношение подокаликсина в моче к уровню креатинина в моче.

Анализ на маркеры ОПП проводился 9 пациенткам: 3 пациенткам с аГУС и 6 пациенткам с HELLP-синдромом. Такая маленькая выборка пациенток объясняется материально-техническими сложностями.

*Анализ крови на маркеры преэклампсии;*

Концентрацию PlGF и sFlt-1 определяли с помощью

электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем «Elecsys PIGF и Elecsys sFlt-1» (Швейцария) на автоматическом анализаторе «Cobas-e411» производства фирмы «КОНЕ» (Финляндия).

Норма для PLGF составляет от 170 до 950 пг/мл, для sFlt-1 от 950 до 2800 пг/мл. При беременности без патологий уровень sFlt-1 остается стабильно низким вплоть до 33–36-й недели беременности, затем возрастает примерно на 145 пг/мл в неделю вплоть до родов. По тому, как уровни PIGF и sFlt одновременно изменяются при преэклампсии, соотношение sFlt-1/PIGF считается лучшим предсказателем преэклампсии, чем какие-либо другие виды прогнозирования. Нормальные значения sFlt -1/PLGF от 4 до 20.

Анализ на маркеры ПЭ проводился 13 пациенткам с аГУС (группа 1) – анализ крови на маркеры ПЭ у пациенток из данной группы брался до родоразрешения и до постановки диагноза; 63 пациенткам с HELLP-синдромом (группа 2); 22 пациенткам с тяжелой ПЭ (4а группа) и 26 пациенткам с умеренной ПЭ (4б группа).

Некоторые лабораторные данные представлены не в полном объеме, что объясняется тем, что часть пациенток была консультирована по телемедицинскому каналу или отобраны ретроспективно, вследствие чего часть медицинской документации была представлена не в полном объеме.

Исследования проводились в научно-диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, заведующий – к.м.н. Иванец Т.Ю.

#### **2.2.4. Дополнительные инструментальные методы исследования**

При необходимости использовались дополнительные инструментальные методы обследования (Рисунок 4): МРТ/КТ головного мозга для исключения очагового поражения головного мозга или ОНМК; рентгенография или КТ ОГК при подозрении на ТЭЛА, интерстициальные поражения или отек легких; ЭКГ и ЭХО-КГ сердца для оценки ритма, фракции выброса, исключения гидроперикарда и других патологий сердца; КТ ОБП с в/в контрастированием при

дифференциальной диагностике мезентериального тромбоза; МРТ ОМТ при поиске очага воспаления или для исключения послеродовых осложнений; ЭГДС в связи с подозрением на язвенное поражение верхних отделов ЖКТ или при желудочно-кишечном кровотечении; УЗИ ОБП и почек выполнялось всем пациенткам из первой, второй и третьей групп. При подозрении на тромбоз глубоких или поверхностных вен нижних или верхних конечностей выполнялось УЗДГ. Пациенткам из групп с ПЭ и контрольной дополнительные инструментальные исследования не выполнялись в виду отсутствия показаний.

		Гр.1. аГУС	Гр. 2. HELLP-синдром	Гр. 3. Другие ТМА
Rg/КТ органов грудной клетки	→	n = 44	n = 26	n = 6
ЭХО-КГ	→	n = 36	n = 46	n = 4
КТ/МРТ головного мозга	→	n = 32	n = 43	n = 6
МРТ органов брюшной полости/малого таза	→	n = 21	n = 10	n = 6
УЗИ органов брюшной полости и почек	→	n = 71	n = 124	n = 13
ЭГДС	→	n = 7	n = 1	n = 2
УЗДГ вен	→	n = 4	n = 5	n = 1

Рисунок 4 – Количество выполненных инструментальных исследований у пациенток, входящих в исследование

Также при наличии показаний пациентки были консультированы профильными специалистами: офтальмологом (80 пациенток: 45 с HELLP- синдромом и 35 с аГУС и другими вариантами ТМА) с осмотром и оценкой глазного дна. Все пациентки с ПЭ были консультированы офтальмологом согласно медико-экономическим стандартам. Консультация невролога с проведением специальных тестирований, выборочно с проведением ЭЭГ проводилась 30 пациенткам с аГУС (42,25%), 42 (33,87%) пациенткам с HELLP-синдромом и 5 пациенткам с тяжелой ПЭ (14,28%). 10,5% пациенток (32 женщины: 18 с аГУС и 14 с HELLP- синдромом) были консультированы дерматологом в связи с возникновением поражений кожи различной этиологии.

### 2.2.5. Исследование почечной гемодинамики

Ультразвуковая доплерография сосудов почек для подтверждения тромбоокклюзивного процесса в микроциркуляторном русле почек была проведена 55 пациенткам (13 женщинам с аГУС (1 группа), 20 женщинам с HELLP-синдромом (группа 2), 16 женщинам с ПЭ (группа 4) и 6 здоровым беременным (группа 5)). Исследования были выполнены на ультразвуковом аппарате «Vivid 7 dimension» (General Electric, США) в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

Скорость кровотока (см/с) при помощи импульсно-волновой доплерографии оценивалась в магистральных почечных артериях, сегментарных, междолевых (МА) и дуговых артериях (ДА), также использовались режимы цветового доплеровского картирования (ЦДК). Для оценки периферического сопротивления рассчитывался индекс резистивности (RI) по формуле: разница между максимальной (пиковой) систолической скоростью (наибольшая линейная скорость движения частиц крови в потоке в момент максимального ускорения в систолу) и конечно-диастолической скоростью (минимальная величина кровотока в фазе диастолы), деленная на максимальную систолическую скорость.

Для интерпретации степени нарушения внутрпочечного кровотока использовалась шкала ишемии, которая была предложена ранее Шахновой Е.А. [188] в 2005 году и дополнена Кирсановой Т.В. в 2009 году [208]. Прямым признаком ишемии при ТМА являлся инфаркт почки, представляющий собой участок повышенной эхогенности клиновидной формы, который деформирует наружный край почки. К косвенным признакам ишемии дистального типа, которая развивается в связи с окклюзией внутрпочечных сосудов, относятся: обеднение дистального почечного кровотока в режиме ЦДК и снижение скоростных показателей кровотока в МА и ДА. Также косвенными признаками являлось мозаичное снижение или колебание индекса резистивности в дистальном сосудистом русле и наличие спленоренальных и артериовенозных шунтов.

### **2.2.5. Морфологическое исследование аутопсийного материала почки**

Для морфологического исследования был использован аутопсийный материал, полученный при патологоанатомическом исследовании у 4х пациенток, умерших от аГУС. Изучение аутопсийного материала проводилось на базе тех больниц в которых находились пациентки.

### **2.2.6. Лечение**

В качестве антигипертензивной терапии были использованы стимуляторы центральных альфа-2-адреноцепторов (Метилдопа); при неэффективности данной терапии присоединялся селективный блокатор "медленных" кальциевых каналов (Нифедипин).

У пациенток с аГУС использовался Экулизумаб - моноклональные антитела к компоненту C5 системы комплемента. Основной механизм действия экулизумаба – ингибирование ферментативного расщепления C5 на C5a и C5b. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 600мг 1 раз в неделю.

Плазмообмен с замещением свежезамороженной донорской плазмой проводился на аппарате COBE Spectra (Terumo BCT, Inc., США). При проведении плазмообмена для замещения использовалась лейкоредуцированная донорская свежезамороженная плазма, с целью снижения риска осложнений трансфузионной терапии. Режимы плазмообмена составляли 30-60 мл на 1 кг массы тела с эквивалентным объемом замещения свежезамороженной плазмы. При показаниях проводились трансфузии тромбо- или эритроцитарной массы.

Среди заместительных методов терапии использовались сеансы высокопоточного гемодиализа.

## **2.3. Статистический анализ**

Все полученные результаты были внесены в Microsoft Excel, формировались электронные таблицы. Статистическая обработка выполнялась с помощью программного пакета STATISTICA или SPSS (англ. Statistical Package

for the Social Sciences).

Для выборки рассчитывались следующие статистические параметры:

- 1) Среднее ( $m$ ) – показатель, рассчитываемый для данной выборки как среднее арифметическое.
- 2) Медиана ( $Me$ ) – число, характеризующее выборку и разделяющее ее на две равные половины: первая – больше него, а другая – меньше него. Для описания количественных данных при ненормальном распределении рассчитывались 25-й и 75-й квартили.
- 3) Стандартное отклонение ( $\sigma$ ) – показатель рассеивания значений случайной величины относительно её математического ожидания.
- 4) Доверительный интервал – интервал, который покрывает параметр с заданной надёжностью (вероятность 0,95).
- 5) Для проверки выборок на нормальность распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова.
- 6) При анализе корреляций для параметрических данных рассчитывался коэффициент Пирсона, а для непараметрических – коэффициент корреляции Спирмена. При значении коэффициента ( $r$ ) менее 0,25 – нет связи, от 0,25 до 0,75 – умеренная корреляция, от 0,75 до 1 – сильная.
- 7) Для сравнения и оценки достоверности различий нескольких групп для параметрических данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для непараметрических данных – критерий Краскела-Уоллиса. В апостериорном анализе для попарных сравнений применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения.
- 8) Логистический регрессионный анализ с оценкой коэффициента детерминации  $R^2$ , отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) 95% выполнялся для определения факторов риска.

Значимость результатов оценивалась на основании уровня значимости  $p < 0,05$ . Нормально распределенные данные представлены в виде  $m \pm \sigma$ ; ненормально распределенные –  $Me$  [25-й; 75-й квартиль].

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Анализ исходов беременности и родов

Сроки родоразрешения определялись показаниями как со стороны матери, так и плода.

Средние сроки родоразрешения **в первой группе (аГУС)** составили  $31,55 \pm 1,56$  недель. Самый маленький срок прерывания беременности составил 9 недель и был зафиксирован у пациентки с установленным диагнозом аГУС до данной беременности. Экстренное прерывание беременности было выполнено в связи с рецидивом ТМА и развитием острого повреждения почек 3 ст.: азотемия достигла 923 мкмоль/л, протеинурия 5,3 г/л. Была инициирована заместительная почечная терапия.

Пациентки из этой группы были родоразрешены преимущественно путем кесарева сечения (КС) (46 из 71 пациентки – 64,79%) в связи с медицинскими показаниями для планового оперативного родоразрешения (несостоятельность рубца на матке, тазовое предлежание плода и др.) либо при наличии показаний для экстренного оперативного родоразрешения (тяжелая преэклампсия, ухудшение состояния плода в связи с острой гипоксией, излитие околоплодных вод при неготовности родовых путей). 25 из 71 пациенток (35,21%) пациенток из первой группы были родоразрешены через естественные родовые пути, из них в 3 случаях (12,00%) роды были индуцированы после диагностированной антенатальной гибели плода.

**Во второй группе (HELLP-синдром)** средний срок родоразрешения составил  $31,48 \pm 1,02$  недель. Через естественные родовые пути было родоразрешено 15 из 124 женщин (12,09%); 109 из 124 (87,91%) – экстренно путем КС. Показаниями для родоразрешения были признаки поражения почек, нарастание тромбоцитопении, азотемии, цитолиза и гемолиза либо ухудшение состояния плода. Минимальный срок прерывания беременности был зафиксирован у пациентки на сроке 19 недель (представлено клиническое наблюдение).



### Клиническое наблюдение, пациентка М., 34 года

В возрасте 16 лет (1998 г.) диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония, по поводу которой проводилось лечение в стационаре. В 1999 г. вновь пневмония, наблюдалась амбулаторно, проводилась антибактериальная терапия.

1999 год – первая беременность завершилась медикаментозным абортом без осложнений.

2001 год – начал прием комбинированных оральных контрацептивов (селест), на 21 день от начала приема возник выраженный тотальный отек левой нижней конечности, диагностирован тромбоз подвздошных вен слева. Проводилась терапия фениндионом в течение 6 месяцев.

В 2002 году после перенесенной ОРВИ развился окклюзивный тромбоз общей бедренной вены слева, который осложнился ТЭЛА мелких ветвей, подтвержденной с помощью сцинтиграфии – поражение суммарно 7 сегментов легких (Рисунок 5). Был назначен варфарин на 4 месяца с последующей отменой.

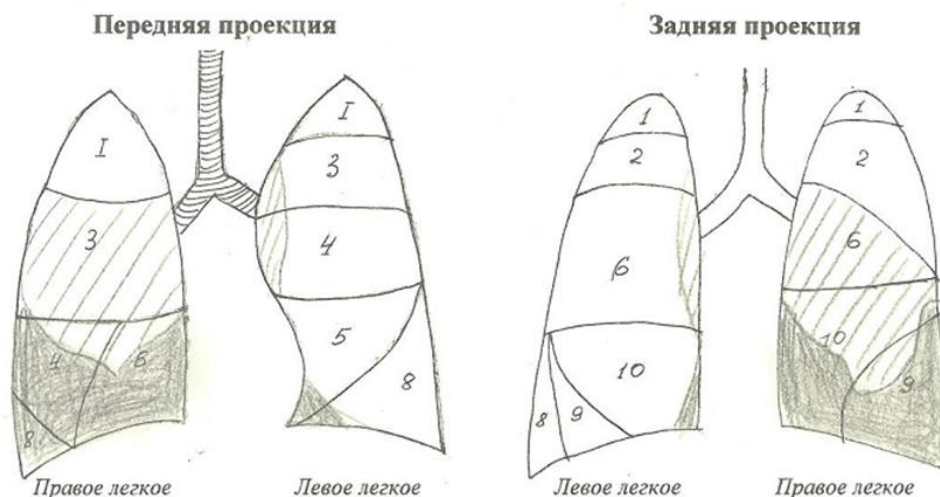


Рисунок 5 – Сцинтиграфия легких пациентки М

В 2004 году – неразвивающаяся беременность на сроке 5 недель с последующим выскабливанием содержимого полости матки. Антикоагулянтная терапия не проводилась.

*В 2013 году обследована в связи с планированием беременности, впервые выявлены высокопозитивные уровни антител к кардиолипину (96 GPL, 80 MPL) и B2 гликопротеину1, был диагностирован первичный АФС.*

*2013 год – беременность, дихориальная биамниотическая двойня. Антикоагулянтная терапия не проводилась. Поступила в гастроэнтерологическое отделение стационара на сроке 19 недель с подозрением на острый холецистит, в связи с жалобами на боли в верхнем правом квадранте живота. АД не превышало 130/80 мм рт. ст., была выявлена тромбоцитопения  $97 \times 10^9/\text{л}$ , протеинурия 0,5 г/л, и повышением уровня ферментов АСТ 165, ед/л, АЛТ 280 ед/л и билирубина 57,7 ед/л. В коагулограмме выявлено увеличение фибриногена 6 г/л, Д-димера до 4200 мкг/л, снижение АЧТВ 26,7 сек, ПТИ 121%. Учитывая срок беременности, пациентка была оставлена под динамическое наблюдение, однако уже вечером появились жалобы на головную боль, повышение АД до 140/90 мм рт. ст., в связи с чем была переведена в отделение реанимации, начата терапия сернокислой магнезией в сочетании с антигипертензивной терапией без эффекта: появилась одышка, усилились боли в эпигастрии, АД до 145/100 мм рт. ст., тромбоцитопения  $85 \times 10^9/\text{л}$ , АСТ 213 ед/л, АЛТ 480 ед/л. Диагностирован ранний дебют HELLP-синдрома. После родоразрешения путем малого кесарева сечения проводилась трансфузия свежесзамороженной плазмы в объеме 1800 мл, эритроцитарной массы 1100 мл (показатели гемоглобина не указаны, уровень ЛДГ на тот момент не исследован). Отмечался быстрый регресс проявлений ТМА: гемоглобин 107 г/л, тромбоциты  $110 \times 10^9/\text{л}$ , АЛТ 27 ед/л, АСТ 55 ед/л, ПУ отсутствует [192].*

**В третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА) средний срок родоразрешения составил  $30,38 \pm 6,60$  недель. Минимальный срок прерывания беременности составил 13 и 15 недель в связи с нарастанием симптомов МАГА и ухудшением состояния пациенток с ТТП. Из анамнеза было известно, что предыдущая беременность у одной из пациенток была экстренно прервана на**

сроке 15/16 недель в связи с ухудшением состояния и невозможностью пролонгирования беременности. Пациентки из третьей группы были родоразрешены преимущественно путем КС (10 из 13 пациенток – 76,92%) планово по медицинским показаниям, не связанным с ТМА. 1 пациентка с ТП и 2 пациентки с сепсисом (23,08%) были родоразрешены через естественные родовые пути.

Все пациентки из четвертой группы (ПЭ) были родоразрешены путем КС в связи с ухудшением состояния плода и/или нарастающей протеинурией и/или неконтролируемой артериальной гипертензией при соответствующей терапии с недостаточным эффектом. Средний срок родоразрешения при тяжелой ПЭ составил  $32,65 \pm 1,22$  недель (от 26 до 39 недель) и был значимо меньше, чем при умеренной ПЭ –  $35,81 \pm 0,98$  недель (от 29 до 40 недель).

В пятой группе (контроль) средний срок родоразрешения составил  $39,05 \pm 0,29$  недель. У 26 из 35 (74,28%) женщин были естественные роды, у 9 из 35 (25,72%) было выполнено плановое КС по акушерским показаниям: тазовое предлежание, узкий таз, множественная миома матки или рубец после прошлого КС. Минимальный срок родоразрешения в группе контроля составил 37 недель в связи с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью. Средние сроки родоразрешения представлены на рисунке 6.

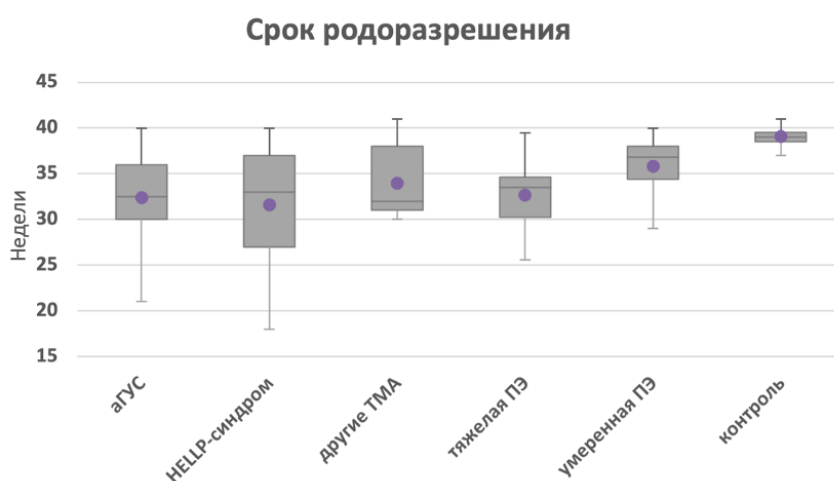


Рисунок 6 – Сроки родоразрешения у пациенток с признаками ТМА и контрольной группы

Многоплодные беременности отмечались только в первой и второй группах пациенток. У 16 из 124 (12,90%) пациенток с HELLP-синдромом была подтверждена многоплодная беременность, одна из них тремя плодами (один новорожденный из тройни погиб в ОРИТ в связи с недоношенностью и развитием инфекционных осложнений). В одном случае была диагностирована антенатальная гибель одного из двух плодов. В группе с аГУС у 2 (2,82%) пациенток беременность дихориальной диамниотической двойней закончилась живорождением.

**В первой группе (аГУС)** процент мертворожденности составил 26,76%. У 14 из 71 (19,71%) рожениц была диагностирована антенатальная гибель плода вследствие гипоксии. 5 (7,04%) младенцев погибли в раннем послеродовом периоде в связи с высокой степенью недоношенности.

При оценке исхода родов (Рисунок 7) процент мертворожденности у пациенток **во второй группе (HELLP-синдром)** составил 15,32% (19 из 124) в связи с антенатальной гибелью плода вследствие гипоксии. 11 (8,87%) младенцев погибли в раннем послеродовом периоде (1–7 день после родоразрешения) в связи с высокой степенью недоношенности, наличием врожденной пневмонии или энтероколита. 5 (4,03%) младенцев погибли в течение 2 месяцев после родов в ОРИТ в связи с наличием врожденной пневмонии. Судьба двух новорожденных осталась неизвестной, так как пациентки были родоразрешены в другом лечебном учреждении до поступления в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России и младенцы были оставлены в отделении реанимации по месту рождения, вес плодов составил 680 и 780 г, рост 30 и 36 см соответственно.

**В третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА)** у 3 из 13 (23,08%) женщин произошла внутриутробная гибель плода в связи с гипоксией (2 пациентки с ТТП и 1 – с сепсисом).

**В четвертой группе (ПЭ)** у 3 (4,28%) пациенток с тяжелой ПЭ была отмечена гибель младенца в раннем послеродовом периоде.

**В пятой группе (контроль) все младенцы были рождены живыми.**

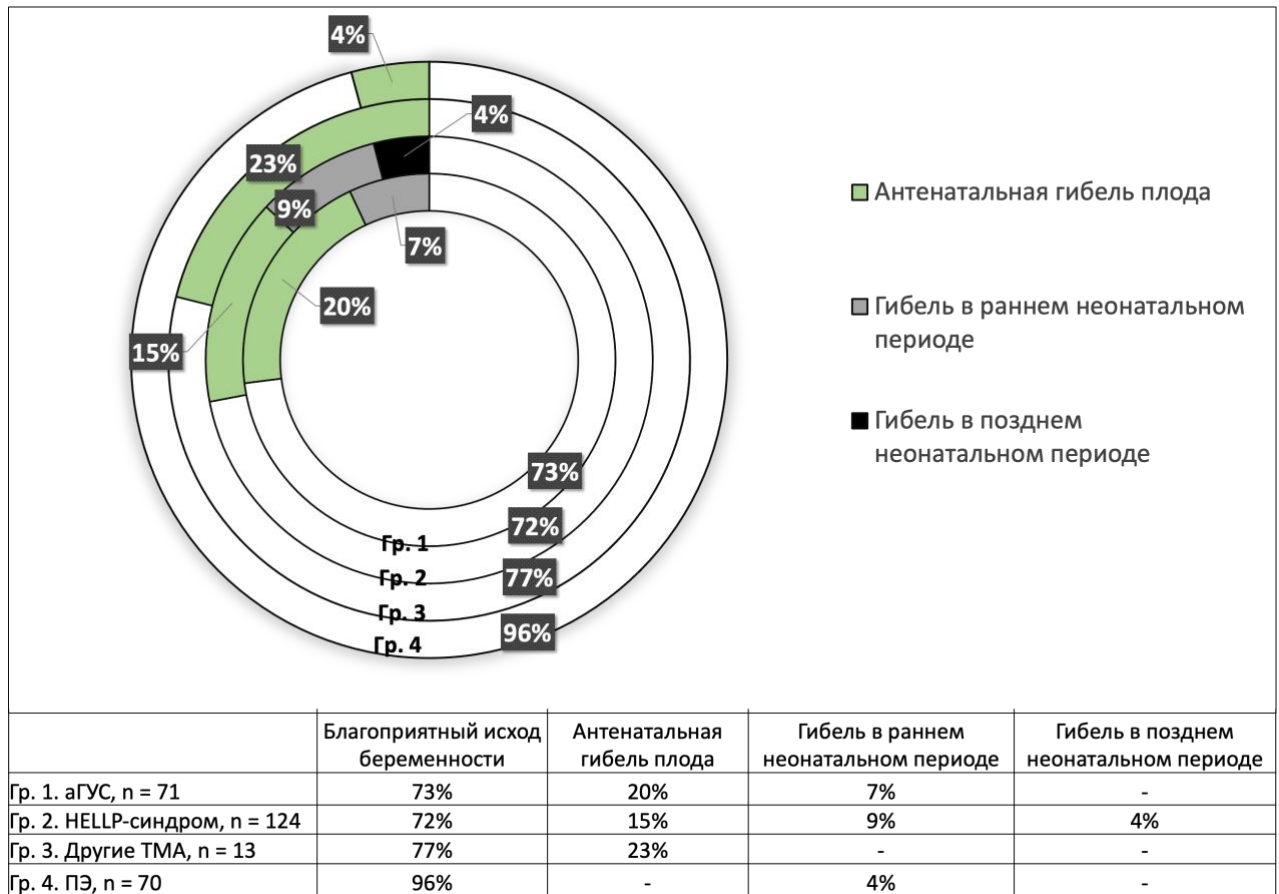


Рисунок 7 – Диаграмма распределения исходов беременностей у пациенток с различными вариантами ТМА

Снижение антропометрических параметров новорожденных и показателей по шкале Апгар было отмечено во всех группах пациенток с ТМА (Таблица 8 и Таблица 9). Самые худшие показатели были зафиксированы в группе пациенток с тяжелой ПЭ (4а группа), где рост и вес ребенка были значимо ниже, чем в других группах.

Таблица 8 – Показатели по Апгар новорожденных,  $m \pm \sigma$

	Апгар (1 мин)	Апгар (5 мин)
Гр.1. аГУС; n = 71	6,27 ± 0,39	7,45 ± 0,32
Гр.2. HELLP-синдром; n = 124	6,51 ± 0,31	7,48 ± 0,24
Гр.3. Другие ТМА; n = 13	7,20 ± 0,0,71	8,00 ± 0,67
Гр. 4а. Тяжелая ПЭ; n = 35	6,63 ± 0,51	7,69 ± 0,41
Гр. 4б. Умеренная ПЭ; n = 35	7,44 ± 0,29	8,33 ± 0,26
Гр.5. Контроль; n = 35	8,00 ± 0,07	9,00 ± 0,11

Таблица 9 – Антропометрические данные новорожденных,  $m \pm \sigma$ 

	Вес ребенка, г	<i>p</i> -value	Рост ребенка, см	<i>p</i> -value
Гр.1. аГУС n = 71	2338,00 ± 221,46	<i>p</i> 1,2 < 0,001 <i>p</i> 1,4a < 0,001	45,43 ± 2,29	<i>p</i> 1,2 < 0,005 <i>p</i> 1,4a < 0,005
Гр.2. HELLP-синдром n = 124	2947,00 ± 173,95	<i>p</i> 1,4б < 0,005 <i>p</i> 1,5 < 0,001	45,00 ± 1,48	<i>p</i> 1,4б < 0,005 <i>p</i> 1,5 < 0,005
Гр.3. Другие ТМА n = 13	2316,50 ± 763,96	<i>p</i> 2,4a < 0,005 <i>p</i> 2,4б < 0,001	44,50 ± 6,08	<i>p</i> 2,4a < 0,005 <i>p</i> 2,4б < 0,001
Гр. 4a. Тяжелая ПЭ n = 35	1599,85 ± 198,41	<i>p</i> 2,5 < 0,001 <i>p</i> 3,4a < 0,005	42,00 ± 1,98	<i>p</i> 2,5 < 0,001 <i>p</i> 3,4a < 0,005
Гр. 4б. Умеренная ПЭ n = 35	2585,00 ± 297,89	<i>p</i> 3,5 < 0,001 <i>p</i> 4a,4б < 0,001	48,50 ± 1,88	<i>p</i> 3,5 < 0,001 <i>p</i> 4a,4б < 0,001
Гр.5. Контроль n = 35	3376,00 ± 158,35	<i>p</i> 4a,5 < 0,005 <i>p</i> 4б,5 < 0,001	51,10 ± 0,72	<i>p</i> 4a,5 < 0,005 <i>p</i> 4б,5 < 0,001

### 3.2. Материнская смертность

**В первой группе (аГУС)** летальный исход матери был зафиксирован в 13 случаях из 71 (18,31%). В 3 (23,07%) случаях причиной смерти стала острая дыхательная недостаточность вследствие ТЭЛА, в одном случае из них верифицирована массивная ТЭЛА. А в остальных (79,93%) – прогрессирующая полиорганная недостаточность с развитием острой сердечно-легочной недостаточности. Все эти пациентки находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), им проводилась заместительная почечная терапия. Надо отметить, что среди 13 умерших пациенток 5 пациенток получали антикомплементарную терапию Экулизумабом, однако их смерть была не связана с использованием препарата, а произошла вследствие исходной крайней тяжести состояния с быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью при лавинообразном течении ТМА.

### 3.3. Лабораторные параметры

#### 3.3.1. Определение концентрации PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови

Предшествующая ПЭ в данную беременность была выявлена у 26 женщин (36,62%) из группы пациенток с аГУС и у 124 пациенток (100%) в группе HELLP-синдромом.

При анализе маркеров ПЭ у обследованных женщин, были обнаружены более высокие показатели соотношения sFlt-1/PIGF у женщин с тяжелой (439,08 ± 62,29) и умеренной ПЭ (306,62 ± 54,50), по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом (283,85 ± 53,34) и аГУС (264,99 ± 53,99) ( $p < 0,005$ ) (Рисунок 8, Таблица 10).

<b>sFlt-1/PIGF</b>			
Тяжелая ПЭ	Умеренная ПЭ	HELLP-синдром	аГУС
Гр. 4а	Гр. 4б	Гр. 2	Гр. 1
439,08±62,29	306,62 ± 54,50	283,85 ± 53,34	264,99 ± 53,99

Рисунок 8 – Распределение sFlt-1/ PIGF у обследованных женщин,  $p < 0,005$

Таблица 10 – Средние значения маркеров ПЭ в сыворотке крови у обследованных пациенток,  $m \pm \sigma$

	PLGF (170–950 пг/мл)	SFLT-1 (950–2800 пг/мл)	SFLT-1/PLGF (4–20 пг/мл)
Гр.1. ГУС; n = 13	115,82 ± 33,22	9016,50 ± 2044,93	264,99 ± 53,99
Гр.2. HELLP-синдром; n = 63	125,76 ± 25,65	13994,84 ± 1725,53	283,85 ± 53,34
Гр.4а. Тяжелая ПЭ; n = 12	52,28 ± 8,66	15869,00 ± 1856,72	439,08 ± 62,29
Гр.4б. Умеренная ПЭ; n = 16	110,79 ± 19,37	28895,40 ± 20616,36	306,62±54,50
	$p_{1,4а;2,4а;4а,4б} < 0,005$	$p_{1,2;1,4а;2,4б;4а,4б} < 0,005$	$p$ для всех < 0,005

Обнаружена прямая корреляция маркеров ПЭ с уровнем протеинурии (Таблица 11): выявлена сильная положительная связь между протеинурией и соотношением маркеров ПЭ ( $r_s = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ), а также умеренная положительная связь между суточной протеинурией и соотношением маркеров ПЭ ( $r_s = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ); для умеренной ПЭ соответственно выявилась прямая связь суточной протеинурии и SFLT-1/PLGF ( $r_s = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).

Также для маркеров ПЭ во второй и четвертой группах были выявлены обратные корреляции между гемоглобином ( $r_s = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ) и эритроцитами ( $r_s = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ).

При оценке корреляций маркеров ПЭ с показателями функции почек были выявлены следующие связи: умеренные положительные связи с уровнями сывороточного креатинина ( $r_s = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ) и с мочевины ( $r_s = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ).

При анализе исходов родов выявлена обратная связь между уровнем маркеров ПЭ и антропометрическими данными плодов: вес ( $r_s = -0,51$ ;  $p < 0,01$ ), рост ( $r_s = -0,49$ ;  $p < 0,01$ ). Таким образом, чем выше уровень маркеров ПЭ, тем ниже характеристики (рост и вес) плода. Четкой связи с живорожденностью не выявлено.

Также была выявлена достоверная обратная связь между сроком родоразрешения и уровнем маркеров ПЭ ( $r_s = -0,58$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблица 11 – Корреляции уровня sFlt-1/ PlGF с лабораторными показателями и исходами родов

	Протеинурия: суточная / в разовой порции	Гемоглобин / эритроциты	Креатинин / мочевина	Вес / рост плода	Срок родоразрешения
sFlt-1 / PlGF	$p < 0,001$ $r_s = 0,64$	$p < 0,05$ $r_s = -0,60$	$p < 0,01$ $r_s = 0,62$	$p < 0,01$ $r_s = -0,51$	$p < 0,01$ $r_s = -0,58$
	$p < 0,01$ $r_s = 0,71$	$p < 0,05$ $r_s = -0,50$	$p < 0,05$ $r_s = 0,58$	$p < 0,01$ $r_s = -0,49$	

**Примечание:**  $p$  – показатель значимости;  $r_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена



### 3.3.2. МАГА и тромбоцитопения

Анемия и тромбоцитопения различной степени выраженности были отмечены в группах с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА. Тяжесть анемии была максимальной в первой группе (аГУС) пациенток (медиана 63,5 [55,0; 73,0] г/л), минимальный уровень гемоглобина составил 25 г/л. Во второй (HELLP-синдром) и третьей группах (ТТП и септическая форма ТМА) была зафиксирована анемия средней степени тяжести - медиана 90,0 [75,2; 103,5] г/л и 77,0 [66,5; 87,0] г/л соответственно. Самый низкий уровень гемоглобина из всех пациенток с ТМА был зафиксирован в группе с другими вариантами ТМА: у пациентки с ТТП минимальный уровень составил 22 г/л.

Таблица 12 – Средние значения гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в сыворотке крови у обследованных пациенток, Ме, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр.4б. Умеренн ая ПЭ; n = 35	Гр.5. Контроль; n = 35	p-value
Эритроциты, 3,22–4,37 x 10 <sup>12</sup> кл/мл	2,5 [2,1; 2,9]	3,6 [3,0; 4,1]	2,9 [2,5; 3,8]	4,1 [3,9; 4,3]	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,7; 4,2]	<i>p</i> 1,2; 1,4а;1,4б; 1,5; 2,4б; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001 <i>p</i> 2,4 < 0,003
Гемоглобин, 110–136 г/л	63,5 [55,0; 73,0]	90,0 [75,2; 103,5]	77,0 [66,5; 87,0]	119,0 [109,0; 128,3]	117,0 [107,8; 129,0]	119,0 [112,0; 129,5]	<i>p</i> 1,2; 1,4а;1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001
Гематокрит, 0,284–0,387%	0,198 [0,170; 0,218]	0,277 [0,236; 0,317]	0,239 [0,231; 0,257]	0,360 [0,335; 0,381]	0,354 [0,328; 0,382]	0,366 [0,336; 0,382]	<i>p</i> 1,2; 1,4а;1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001
Тромбоциты, 150–348 x 10 <sup>9</sup> кл/мл	36,5 [21,0; 55,5]	80,0 [46,0; 113,2]	59,5 [22,5; 153,7]	182,5 [146,0; 221,3]	192,5 [144,0; 243,2]	215,0 [176,5; 267,0]	<i>p</i> 1,2; 1,4а;1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001

Распределение количества эритроцитов соответствовало уровню гемоглобина. Минимальные значения были получены в первой и третьей группах 2,5 [2,1; 2,9] и 2,9 [2,5; 3,8]  $\times 10^{12}$  кл/мл соответственно.

Худшие показатели количества тромбоцитов были зафиксированы в первой группе пациенток (аГУС) – 36,5 [21,0; 55,5]  $\times 10^9$  кл/мл. Во второй группе (HELLP-синдром) медиана значений тромбоцитов составила – 80,0 [46,0; 113,2]  $\times 10^9$  кл/мл, а в третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА) – 59,5 [22,5; 153,7]  $\times 10^9$  кл/мл.

В четвертой (ПЭ) и пятой (контроль) группах анемии и тромбоцитопении зафиксировано не было. Средние значения гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов в сыворотке крови у обследованных пациенток представлены в таблице 12.

В первых трех группах отмечался повышенный уровень шизоцитов. В первой (аГУС) и третьей (ТТП и септическая форма ТМА) группах был отмечен значимый шизоцитоз:  $2,20 \pm 0,80\%$  (в подсчете среднего не учитывался анализ на шизоциты у 8 пациенток с аГУС, который выполнялся в качественном формате: результат был отмечен как положительный) и  $2,40 \pm 0,81\%$  соответственно. Во второй группе (HELLP-синдром) средние значения уровня шизоционов составили  $1,03 \pm 0,38\%$  ( $p < 0,001$ ). Анализ крови на шизоциты не проводился всем пациенткам рутинно, поэтому в четвертой и пятой группах этот показатель исследован не был.

Для подтверждения микроангиопатической анемии в первых трех группах был исследован уровень ЛДГ. Повышение различной степени выраженности (максимально 12780 Ед/л у пациентки с ТТП) было отмечено у всех пациенток. В группе с аГУС его медиана составила 2377,0 [1105,7; 3522,9] Ед/л, в группе с другими вариантами ТМА 2038,0 [580,1; 2874,9] Ед/л – преимущественно за счет пациенток с ТТП, в группе с HELLP-синдромом 1193,2 [653,9; 1331,0] Ед/л ( $p < 0,001$ ). Пациенткам из четвертой и пятой групп уровень ЛДГ исследован не был, так как не входит в рутинное обследование при беременности.

При анализе корреляций во всех группах выявлена положительная связь между гемоглобином и количеством тромбоцитов ( $r_s = 0,56; p < 0,001$ ).

Были выявлены обратные связи между уровнем шизоцитов: с количеством эритроцитов ( $r_s = -0,50; p < 0,001$ ) в первой группе (аГУС); с количеством тромбоцитов ( $r_s = -0,29; p < 0,001$ ) и гемоглобином ( $r_s = -0,33; p < 0,05$ ) во второй группе (HELLP-синдром).

Также выявлена отрицательная связь общего билирубина с количеством тромбоцитов в первой (аГУС) ( $r_s = -0,29; p < 0,01$ ), второй (HELLP-синдром) ( $r_s = -0,40; p < 0,001$ ) и четвертой группах (ПЭ) ( $r_s = -0,43; p < 0,01$ ). В первой и второй группах была отмечена схожая положительная связь между общим билирубином и АСТ/АЛТ ( $r_s = 0,41; p < 0,001 / r_s = 0,41; p < 0,001$ ).

Во второй группе (HELLP-синдром) была выявлена прямая связь между уровнем общего билирубина и ЛДГ ( $r_s = 0,42; p < 0,001$ ). При анализе корреляций ЛДГ в первых трех группах была выявлена обратная связь с уровнем гемоглобина ( $r_s = -0,71; p < 0,05$ ), а также обнаружена отрицательная достоверная связь ЛДГ с тромбоцитами во второй группе ( $r_s = -0,41; p < 0,001$ ).

При анализе гемостазиограммы (Таблица 13) было выявлено, что уровень фибриногена у всех пациенток был в референсном интервале, однако в первой группе пациенток (аГУС) отмечена тенденция к снижению (медиана 2,8 [1,9; 3,8] г/л).

Максимальное повышение уровня Д-димера было выявлено в первой (аГУС) группе пациенток. В третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА) уровень Д-димера был повышен преимущественно у пациенток с сепсисом (от 13800 до 82200 нг/л), тогда как у пациенток с ТТП уровень Д-димера не превышал 5000 нг/л (от 1542,00 до 4646,00 нг/л). Во второй группе (HELLP-синдром) также было отмечено значительное повышение Д-димера, что свидетельствует о более выраженной активации внутрисосудистого свёртывания по сравнению с четвертой (ПЭ) и пятой (контроль) группами, где средние значения уровня Д-димера незначительно превышали нормальные значения.

Таблица 13 – Средние значения гемостазиограммы у обследованных пациенток, Ме, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 53	Гр.2. HELLP- синдром; n = 106	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр.4б. Умеренная ПЭ; n = 35	Гр.5. Контроль; n = 35	p-value
Фибриноген, 2,5–5,5 г/л	2,8 [1,9; 3,8]	4,9 [3,3; 6,5]	4,6 [3,5; 5,9]	4,7 [3,8; 5,4]	5,5 [4,2; 6,1]	5,4 [4,7; 6,0]	<i>p</i> 1,2; 1,4а; 1,4б; 1,5; < 0,001
АЧТВ, 20–38 сек	35,2 [27,7; 50,4]	30,4 [27,7; 35, 4]	29,3 [26,8; 35,3]	28,0 [25,0; 31,0]	29,0 [25,0; 31,8]	27,0 [26,0; 28,0]	<i>p</i> 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,5 < 0,001 <i>p</i> 2,4а < 0,003
Протромбин по Квику, 77–125%	98,0 [70,2; 123,2]	117,8 [95,2; 128,2]	91,7 [86,0; 113,0]	121,5 [108,8; 126,3]	117,0 [105,0; 123,8]	112,0 [107,2; 118,0]	<i>p</i> 1,4а < 0,001 <i>p</i> 1,2; 3,4а < 0,003
Д-димер, 10–1550 нг/л	9100,0 [5497,0; 15614,0]	4497,0 [2618,5; 7250,5]	4646,0 [2801,5; 16900,0]	1139,0 [800,0; 1704,0]	1234,0 [998,0; 1778,0]	1505,0 [1174,0; 2001,5]	<i>p</i> 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,4а; 3,4б; < 0,001

В первых трех группах была обнаружена прямая связь уровня тромбоцитов с фибриногеном ( $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ). Также была выявлена обратная корреляция уровня тромбоцитов с Д-димером в первой (аГУС) ( $r_s = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ) и второй (HELLP-синдром) группах ( $r_s = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме этого, уровень Д-димера был положительно связан с уровнем ЛДГ во второй (HELLP-синдром) группе ( $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ).

При анализе почечной функции в третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА) была выявлена прямая связь между Д-димером и мочевиной ( $r_s = 0,83$ ;  $p < 0,05$ ), а в первой (аГУС) и второй (HELLP-синдром) группах прямая корреляция Д-димера с креатинином ( $r_s = 0,50$ ;  $p < 0,01$  и  $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

### 3.4. Клинические проявления у пациенток с ТМА

По результатам проведенного обследования во всех группах с признаками ТМА было отмечено поражение различных систем органов, в связи с чем проводилось необходимое дополнительное обследование (Рисунок 9).

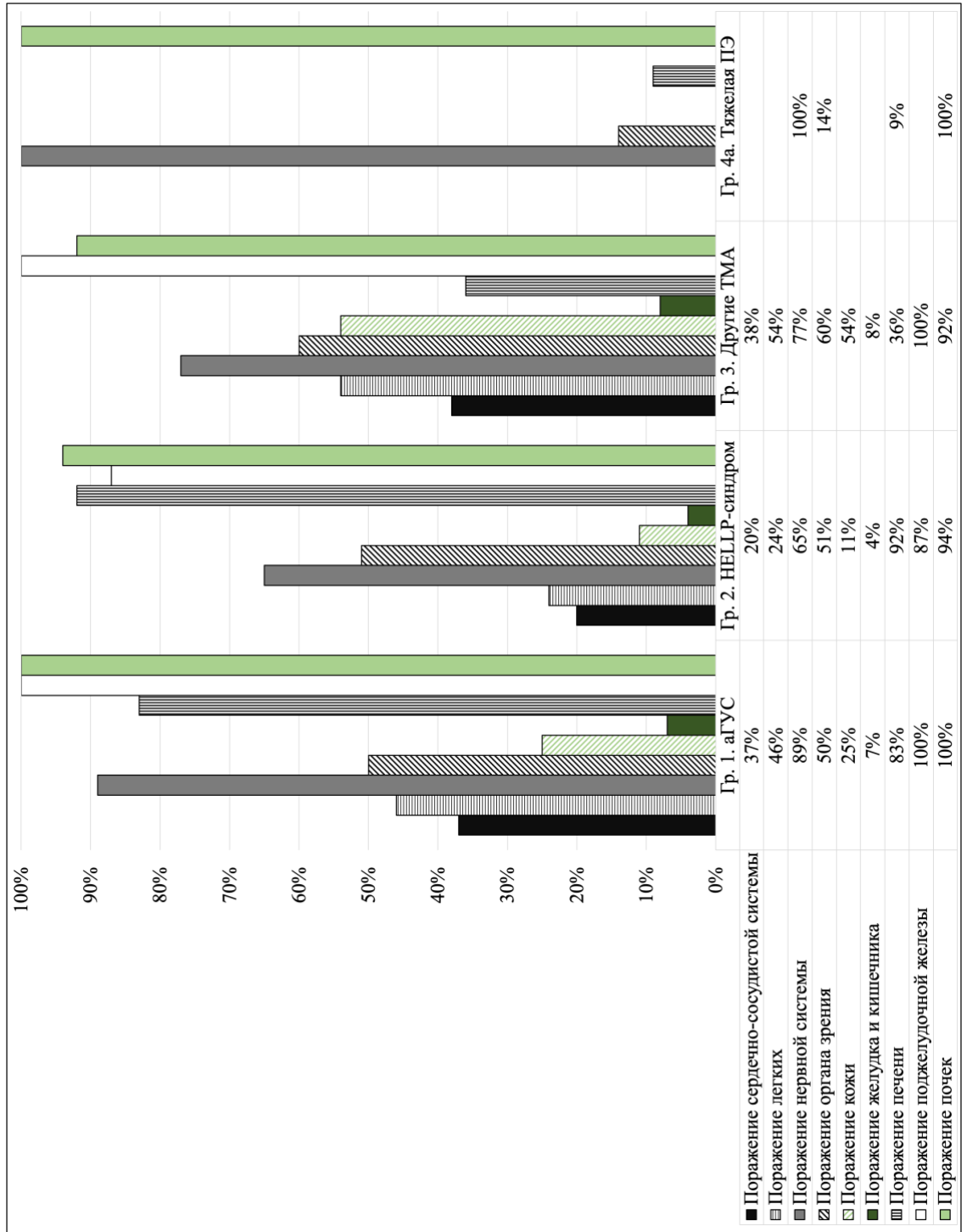


Рисунок 9 – Поражение различных систем и органов у пациенток с ТМА

### 3.4.1. Кожные проявления.

В первых трех группах были зарегистрированы различные варианты кожных проявлений ТМА (Рисунок 10).

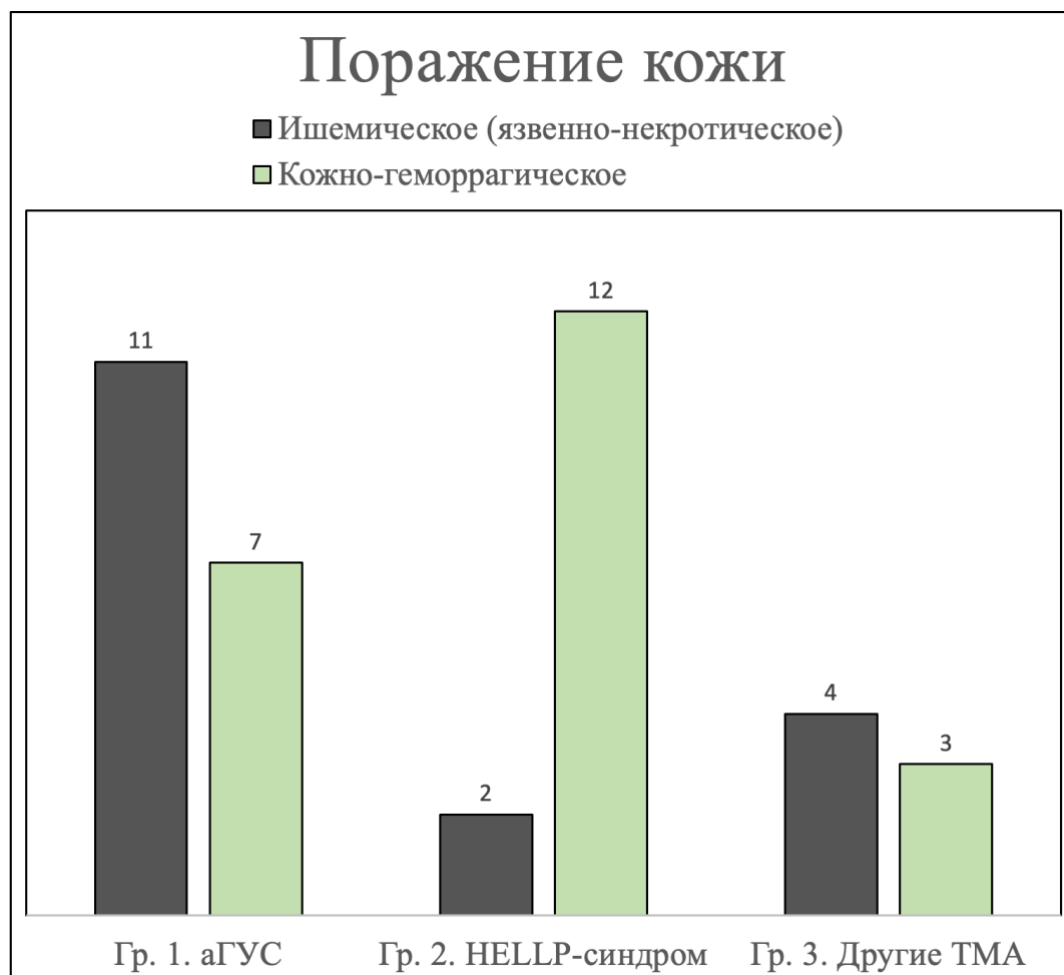


Рисунок 10 – Варианты поражения кожи у пациенток с ТМА

Кожно-геморрагический синдром в виде петехий и гематом различной степени выраженности (Рисунок 11–13) был отмечен у 11 из 71 пациенток (15,49%) из первой группы (аГУС), у 12 из 124 женщин (9,67%) из второй группы (HELLP-синдром), а также у 4 из 13 пациенток (30,77%) из третьей группы (ТТП и септическая форма ТМА). Важно отметить, что в рамках поражения кожи у 5 пациенток (4,03%) из второй группы (HELLP-синдром) было выявлено сетчатое ливедо, которое имело генерализованный характер.



Рисунок 11 – Скудный геморрагический синдром у пациентки с ТПБ без органичных проявлений (тромбоциты  $4 \times 10^9$  кл/мл, шизоциты 20%)



Рисунок 12 – Массивный геморрагический синдром у пациентки с аГУС (тромбоциты  $20 \times 10^9$  кл/мл, шизоциты 15%)



Рисунок 13 – Множественные гематомы у пациентки с сепсисом  
(тромбоциты  $17 \times 10^9$  кл/мл, шизоциты 22%)

Ишемические варианты поражения кожи были зафиксированы только у 7 пациенток (9,86%) из первой группы (аГУС) и 3 женщин (23,08%) с сепсисом из третьей группы и проявлялись в виде язвенно-некротических дефектов (Рисунок 14 и Рисунок 15).





Рисунок 14 – Некротический дефект носа у пациентки с сепсисом, ассоциированным с золотистым стафилококком (тромбоциты  $39 \times 10^9$  кл/мл, шизоциты 9%)



Рисунок 15 – *Purpura fulminans* у пациентки с сепсисом (тромбоциты  $32 \times 10^9$  кл/мл, шизоциты 2%)

### 3.4.2. Поражение нервной системы

Головная боль была отмечена у всех пациенток (100%) из четвертой «а» группы с тяжелой ПЭ, а также у 33 из 71 (46,48%) и 26 из 124 (20,97%) женщин из первой (аГУС) и второй (HELLP-синдром) групп соответственно. Также у 1 пациентки (2,86%) с тяжелой ПЭ и 2 пациенток (1,61%) с HELLP-синдромом был выявлен синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром) (Рисунок 16).

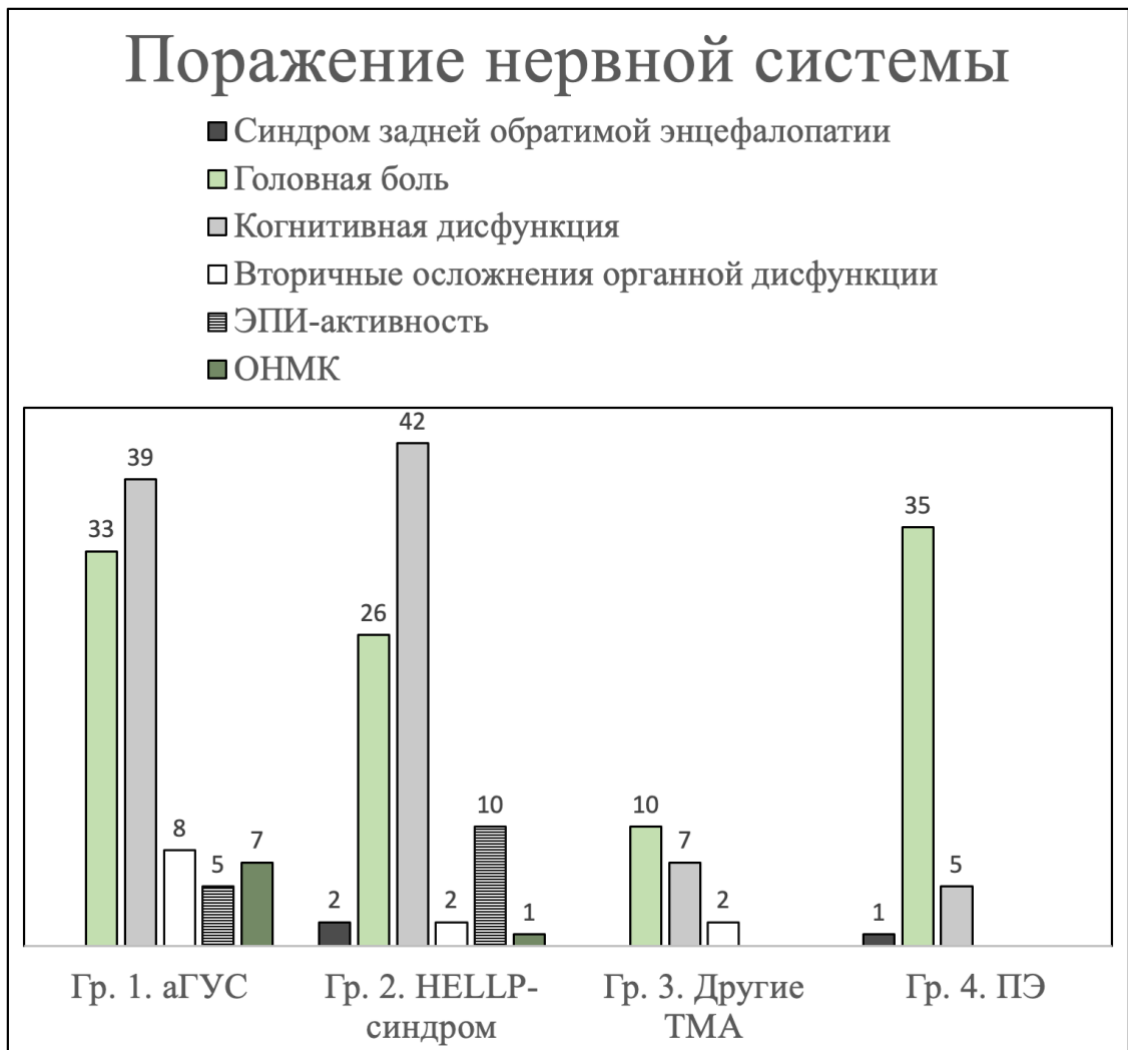


Рисунок 16 – Варианты поражения нервной системы у пациенток с ТМА

30 из 71 (42,25%) пациенток из первой (аГУС) группы, 42 из 124 (33,87%) пациентки из второй группы (HELLP-синдром), 7 из 13 (53,85%) из третьей группы (ТТП и септическая форма ТМА) и 5 из 35 (14,28%) пациенток из четвертой «а» группы с тяжелой ПЭ имели различные когнитивные нарушения,

такие как нарушение восприятия времени и личности, трудности при ориентации в пространстве и во времени, сонливость, «туман» или «мелькание мушек» перед глазами. У одной пациентки с аГУС был зафиксирован эпизод острого психоза.

У 8 из 71 (11,27%) пациенток из первой группы (аГУС), у 2 из 124 (1,61%) из второй (HELLP-синдром) и у 2 из 13 (15,38%) из третьей (ТТП и септическая форма ТМА) группы был диагностирован отек мозга, который развивался, как вторичное осложнение органной дисфункции (метаболические нарушения, артериальная гипертензия) (Рисунок 17).

При анализе данных ЭЭГ у 5 (7,04%) женщин из первой группы (аГУС) и 10 (8,06%) пациенток из второй группы (HELLP-синдром) была выявлена симптоматическая ЭПИ-активность.

У 6 (8,45%) пациенток из первой группы (аГУС) и у 1 (0,81%) пациентки из второй группы (HELLP-синдром) было инструментально подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне по ишемическому типу. Также у 1 (1,41%) женщины из первой группы (аГУС) было диагностировано ОНМК по геморрагическому типу аналогичной локализации.

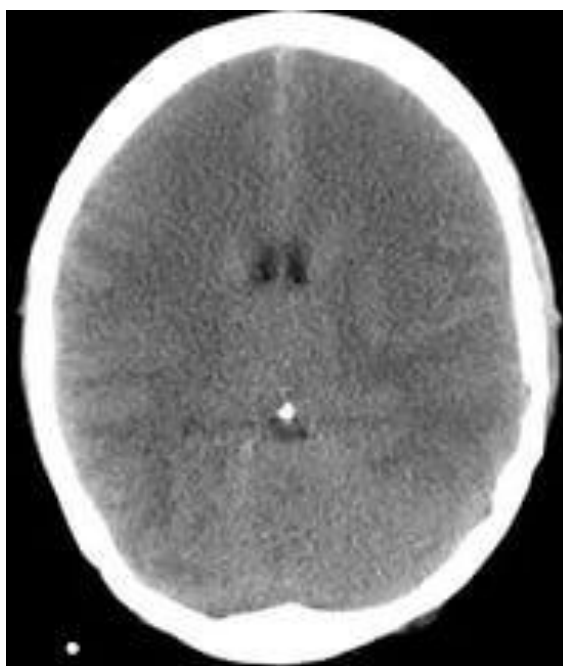


Рисунок 17 – Отек мозга у пациентки с HELLP-синдромом

### 3.4.3. Поражение органа зрения.

Поражение глаза было выявлено у 51,43% (18 из 35) пациенток (Рисунок 18) в первой и третьей группах (у 15 из 30 (50%) и 3 из 5 (60%) пациенток с аГУС и ТП и септической формой ТМА соответственно). В двух случаях по данным офтальмоскопии было диагностировано ретинальное кровоизлияние и отслойка сетчатки (Рисунок 19 и Рисунок 20).

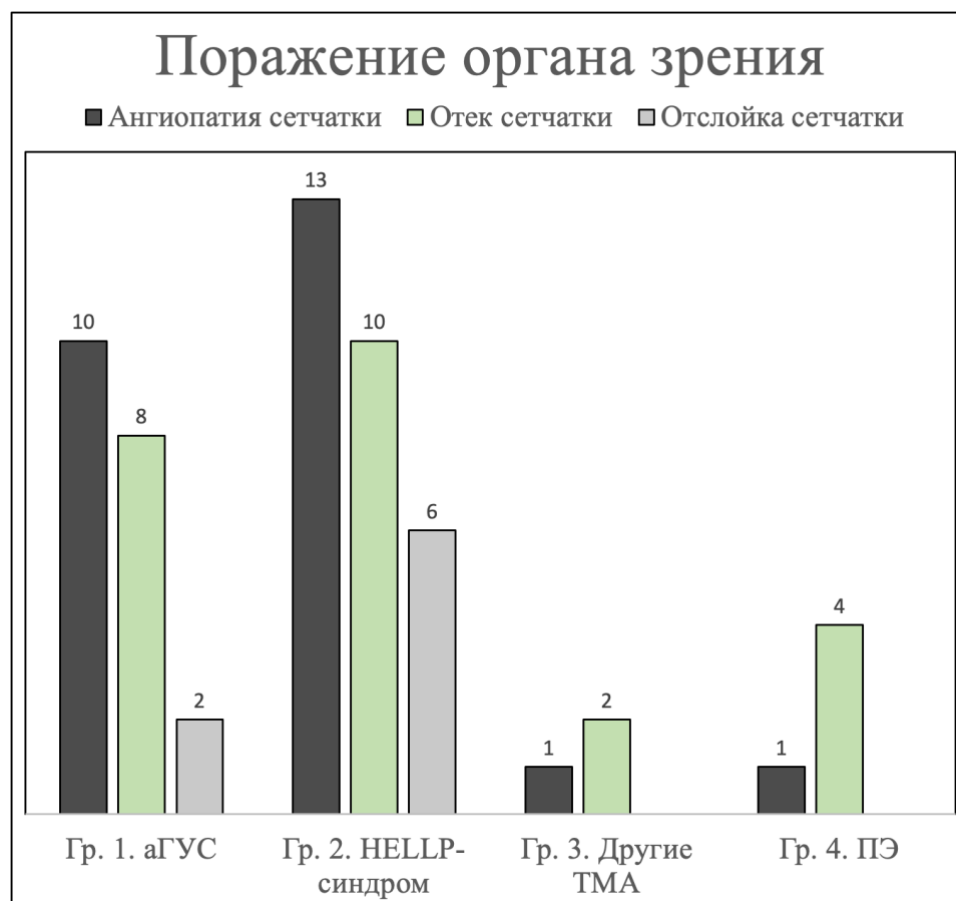


Рисунок 18 – Варианты поражения органа зрения у пациенток с ТМА

Поражение органа зрения в виде ангиопатии или отека сетчатки было отмечено у 51,11% всех осмотренных офтальмологом (23 из 45) пациенток из второй группы (HELLP-синдром), в четверти случаев с отслойкой сетчатки. Также у 4 пациенток (11,43%) из четвертой «а» группы с тяжелой ПЭ был установлен диагноз: Периферическая витреохориоретинальная дистрофия в связи с чем пациентки были экстренно родоразрешены. У одной пациентки с тяжелой

ПЭ было диагностировано выпадение полей зрения. Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки с аГУС с поражением органа зрения.



Рисунок 19 – Отслойка сетчатки у пациенток с аГУС

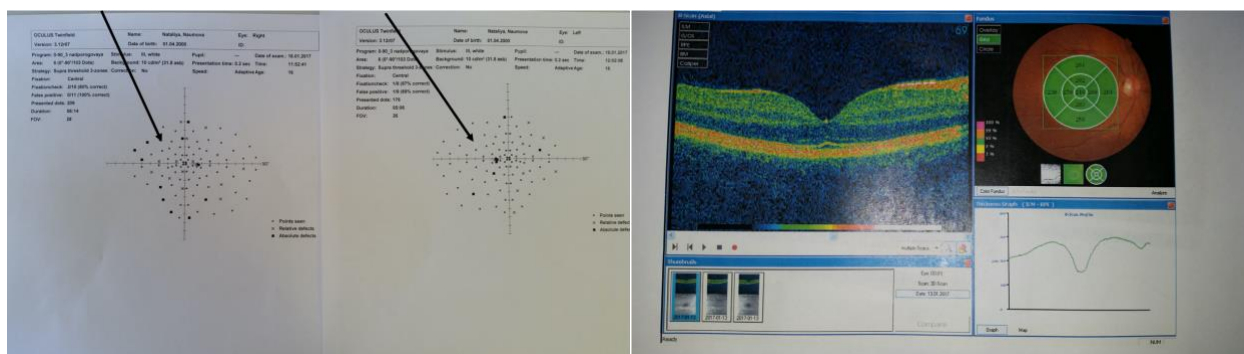


Рисунок 20 – Окулярная компьютерная томография у пациентки с аГУС (2000г.р.) без глазных симптомов - множественные скотомы

### Клиническое наблюдение, пациентка А., 32 года

*В анамнезе: узловой эутиреоидный зоб; терапия комбинированными оральными контрацептивами с содержанием этинилэстрадиола (20 мкг) и гестодена (75 мкг).*

*2010 год – первая беременность, самостоятельные роды в срок, родилась здоровая доношенная девочка 3510 г, 52 см.*

*2013 год – вторая беременность, многоплодная, саморедукция одного эмбриона. При втором скрининге был выявлен повышенный риск незаращения*

нервной трубки у плода, был выполнен амниоцентез и на 20 неделе выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям.

2017 год – третья беременность, протекала без особенностей, показатели АД были в пределах нормальных значений, протеинурия не выявлялась.

Пациентка поступила в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России в связи с начавшейся родовой деятельностью на сроке 38–39 недель. При поступлении: тромбоцитопения до 95 тыс в мкл, гемоглобин 123 г/л. Родился живой доношенный мальчик весом 3090г, 51см. В связи с отсутствием признаков отделения последа, было выполнено ручное отделение плаценты, выделение последа и баллонная тампонада матки. Пациентка получала утеротоническую и инфузионную терапию. Общая кровопотеря составила 800 мл. Гемодинамические показатели, дыхание, диурез оставались в пределах нормальных значений.

Через 6 часов после родоразрешения появились жалобы на общую слабость, «туман перед глазами», преходящую диплопию, озноб. При осмотре: лихорадка до 40°C, олигурия (120 мл мочи за 6 часов), АД 137/100 мм рт. ст. В общем анализе крови: анемия 84 г/л, тромбоцитопения 93 тыс в мкл, лейкоцитоз  $16,5 \times 10^9/\text{л}$  (абсолютный нейтрофилез – 90%, сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Произведена инфузия парацетамола 500 мг, температура снизилась до 37,8°C. Несмотря на объемную инфузию, сохранялось снижение диуреза: 100 мл в течение последующих 4 часов. Пациентка была переведена в ОРИТ.

1-ые сутки после родоразрешения – прогрессировала анемия до 56 г/л, тромбоцитопения до 7 тыс в мкл, лейкоцитоз  $29,53 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом влево (нейтрофилы 93,6%, лимфоциты 3,3%, моноциты 2,9%, базофилы 0,2%). В биохимическом анализе крови выявлено повышение ферментов цитолиза до 6–10 норм: АЛТ 221,3 Ед/л, АСТ 382,6 Ед/л., а также признаки острого почечного повреждения: креатинин 161,4 мкмоль/л, мочевины 9,5 мкм/л и изолированная ПУ 1,3 г/л. Общий белок снизился до 37,3 г/л, альбумин до 18,3 г/л. Уровень СРБ достиг 85,9 мг/л, выявлено незначительное повышение общего билирубина 26,7 мкмоль/л, уровень ЛДГ – 3082,8 Ед/л. При исследовании гемостаза выявлена

гипофибриногенемия до 0,9 г/л, АЧТВ 64 сек, уровень протромбина по Квику 57,1%, уровень Д-димера 39 000 мкг/мл, антитромбин III 61,5%.

Артериальное давление сохранялось стабильными в пределах 140–150/90–100 мм рт. ст. Было зафиксировано снижение сатурации до 85%, что потребовало оксигенотерапии. В связи со сниженным объемом диуреза произведена стимуляция 40 мг лазиксом без эффекта. На фоне дальнейшего нарастания уровня креатинина до 173,6 мкмоль/л и сниженного диуреза с признаками угрожающего отека легких и мозга была начата заместительная почечная терапия – среднепоточная гемодиализация. Проводилась коррекция гипоальбуминемии, была начата терапия антибиотиками. Учитывая развитие гемолитической анемии и тромбоцитопении в сочетании с признаками поражения почек и печени у пациентки, перенесшей осложненные роды, не вызывало сомнения развитие ТМА. Нозологический диагноз оставался неясным. С учетом такого бурного развития ТМА после родов со снижением тромбоцитов до 9 000 в мкл и при креатинине ниже 200 мкмоль/л, согласно критериям Сорро и шкале PLASMIC, первым обсуждаемым диагнозом стала ТТП. Были взяты образцы крови для исследования активности ADAMTS-13 и наличия антифосфолипидных антител. До получения результатов, начата процедура плазмообмена, проводилась антикоагулянтная терапия.

2-ые сутки после родоразрешения – при контроле лабораторных показателей тромбоцитопения достигла 4 тыс в мкл, гемоглобин 56 г/л, сохранялся цитолиз (АЛТ 380,1 Ед/л, АСТ 455,8 Ед/л). На фоне проводимой терапии уменьшились слабость и спутанность сознания, восстановился почасовой диурез и снизилась азотемия до 120 мкмоль/л, а затем до 100 мкмоль/л, появилась тенденция к увеличению уровня тромбоцитов, выявлено 19% шизоцитов. Отмечалась гипергликемия до 9,6–10,3 ммоль/л.

В связи с сохраняющимися жалобами на туман перед глазами, пациентка была осмотрена окулистом. По данным офтальмоскопии выявлены признаки выраженной ишемии обоих глаз: диски зрительных нервов бледно-розовые, артерии резко сужены, вены умеренно расширены, макулярный рефлекс ослаблен,

множественные артериоло-венулярные окклюзии, с легкой транссудацией в макулярную зону обоих глаз (Рисунок 21). По данным периметрии обнаружены множественные дефекты поля зрения обоих глаз в виде абсолютных и относительных скотом, большие справа. Оптическая когерентная томография выявила участки отслойки нейроэпителия, соответствующие выявленным изменениям в поле зрения (скотомам по данным периметрии). В результате инъекции дексаметазона по 0,5 мл парабульбарно в оба глаза, отмечена незначительная положительная динамика (прилегание отслойки нейроэпителия сетчатки).

При ЭХО-КГ выявлены признаки незначительного расширения полостей сердца (КДО 107 мл при N до 103 мл) со снижением ФВ до 48%, выпот в перикарде до 0,5 см. Исследован уровень тропонина-I, который составил 1,05 нг/мл (при норме менее 0,02).

3-ьи сутки после родоразрешения – объем плазмообмена составил 9200 мл. Впервые появилась отчетливая положительная динамика: уровень ЛДГ снизился до 1200 Ед/л, нормализовались показатели АЛТ, АСТ, СРБ, уровень сывороточного креатинина составил 89 мкмоль/л, СПУ 0,5 г, тромбоциты 40 тыс в мкл, гемоглобин 80 г/л, шизоцитоз снизился до 2%, нормализация показателей коагулограммы. Ежедневно мониторировались уровни СРБ – 65 и 19 мг/л соответственно, лейкоцитоз снизился до  $11 \times 10^9$ /л.

К концу третьего дня был получен результат активности ADAMTS-13, он составил 48%, что позволило исключить ТТП. Также были получены результаты антифосфолипидных антител: волчаночный антикоагулянт 0,92 (норма), антитела к В2 гликопротеину (Ig G 3,5 Ед/мл, Ig M 2,1 Ед/мл (N < 5Ед/мл) и кардиолипину (IgG 3,2ед/мл, IgM 2,6ед/мл (N < 7 Ед/мл) в пределах нормы, что исключило катастрофический антифосфолипидный синдром. В связи со всем вышеперечисленным диагностическая концепция сузилась до атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с беременностью. Обсуждалась терапия комплемент-блокирующим Экулизумабом, от которого на



данный момент решено было воздержаться в связи с четкой положительной клинико-лабораторной динамикой на фоне плазмообмена.

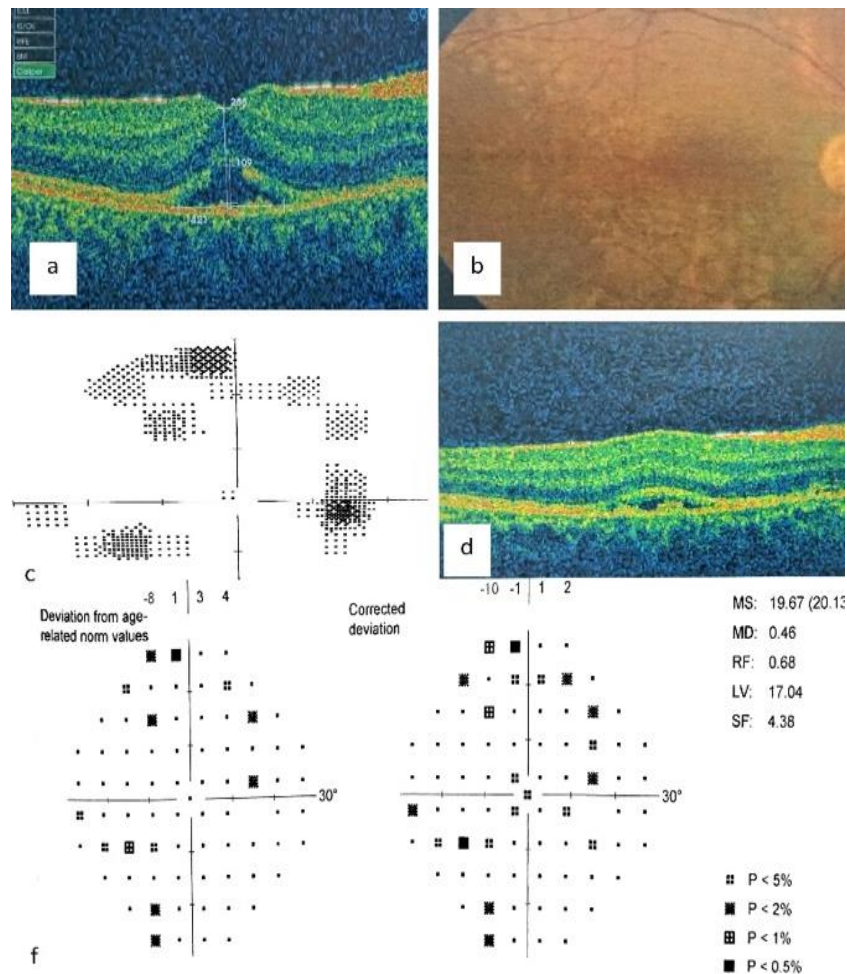


Рисунок 21. a,d – диффузный ишемический отек сетчатки, локальная отслойка нейроретина, дефекты пигментного эпителия сетчатки с разрывом в слое фоторецепторов; b – ишемический макулярный отек; c,f – множественные абсолютные и относительные мелкие скотомы преимущественно в верхних отделах у пациентки с HELLP-синдромом

5-ые сутки после родоразрешения – объем плазмообмена составил 14 820 мл, отмечена полная нормализация гематологических показателей (ЛДГ снизилось до 518 Ед/л, тромбоциты 156 000 в мкл). Проведено контрольное ЭХО-КГ, фракция выброса увеличилась до 60%. На фоне парабульбарных инъекций дексаметазона была отмечена положительная динамика: улучшилось зрение вблизи, регрессировала расплывчатость зрения и жалобы на туман перед глазами.

*При динамическом наблюдении в анализах крови биохимические параметры нормализовались (сахар, трансаминазы и креатинин), протеинурия отсутствовала. Выписана в удовлетворительном состоянии на 17 сутки. Через три недели было выполнено контрольное ЭХО-КГ: глобальная сократимость ЛЖ в норме, диастолическая функция левого желудочка не нарушена, ФВ 68% [193].*

#### **3.4.4. Поражение ЖКТ**

Язвенно-некротическое поражение желудка по данным ЭГДС было диагностировано у 3 из 71 (4,22%) пациенток из первой группы (аГУС), в одном случае с выраженным желудочно-кишечным кровотечением, сопровождающимся рвотой кофейной гущей. Язвенное поражение желудка с элементами некроза было эндоскопически подтверждено у 1 из 13 (7,69%) пациентки из третьей группы.

Клинические признаки поражения поджелудочной железы были отмечены у 5 из 124 (4,03%) пациенток из второй группы (HELLP-синдром). У 2 из 124 (1,61%) пациенток было зарегистрировано повышение уровня амилазы. У 1 из 71 (1,41%) пациентки из первой группы (аГУС) был диагностирован острый панкреатит.

Повышение глюкозы более 8 ммоль/л было выявлено у 9 (12,68%) женщин с аГУС, у 5 (4,03%) пациенток с HELLP-синдромом, максимально до 18 ммоль/л, и у 3 (23,08%) пациенток с другими вариантами ТМА. Варианты поражения ЖКТ представлены на рисунке 22.

Всем женщинам из первых трех групп было выполнено УЗИ органов брюшной полости, где были выявлены признаки диффузного изменения структуры паренхимы и увеличение размеров поджелудочной железы (Рисунок 23). Кроме того, у 2 из 71 (2,81%) пациенток из первой группы (аГУС) был диагностирован мезентериальный тромбоз.

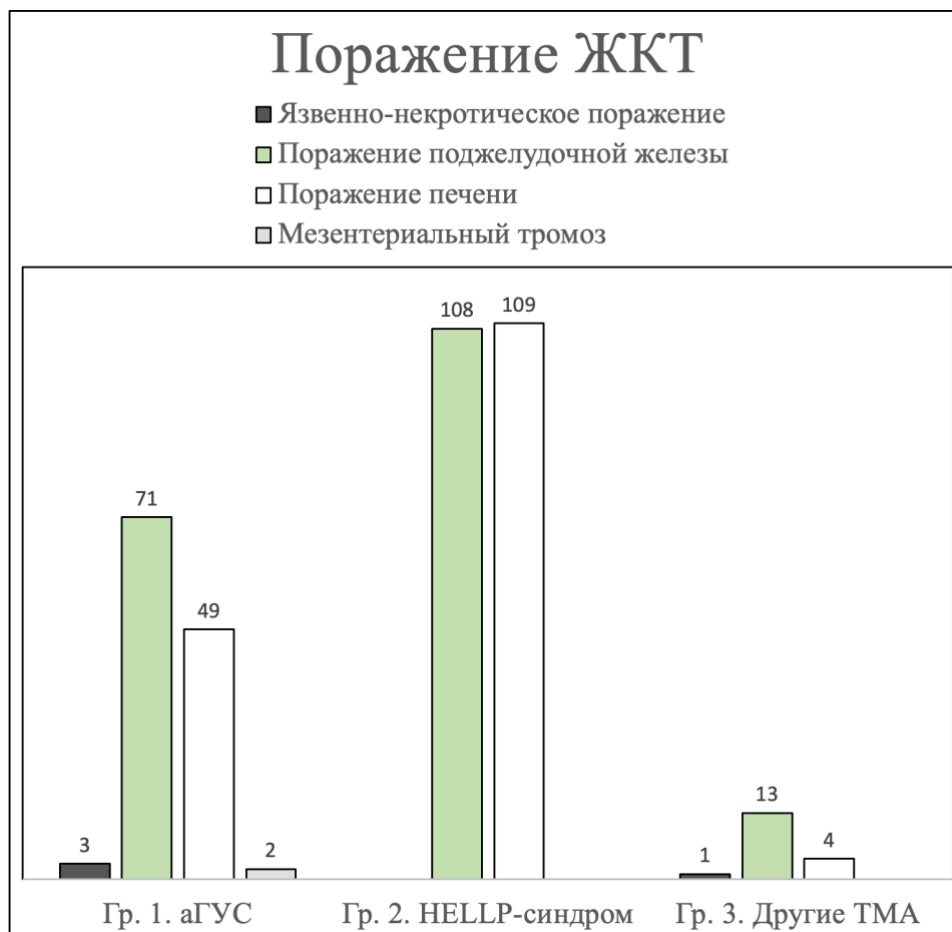


Рисунок 22 – Варианты поражения ЖКТ у пациенток с ТМА



Рисунок 23 – Диффузные изменения поджелудочной железы у пациенток с HELLP-синдромом

### 3.4.5. Поражение печени

Признаки поражения печени в виде выраженного цитолиза были выявлены при всех вариантах ТМА. Максимальные средние значения были зафиксированы в первой группе (аГУС): АСТ 174,5 [61,7; 351,9] Ед/л и АЛТ 163,2 [82,5; 330,1]

Ед/л. Повышение трансаминаз отмечалось у 49 из 59 (83,05%) пациенток, максимальные значения достигали 3969 Ед/л.

Во второй (HELLP-синдром) и третьей группах (ТТП и септическая форма ТМА) пациенток было зафиксировано нарастание цитолиза в среднем до 6–5N. Повышение трансаминаз, достигающее максимально 50N АСТ и 65N уровня АЛТ было выявлено у 109 из 118 (92,38%) пациенток во второй группе (HELLP-синдром). В третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА) признаки цитолиза были отмечены у 4 из 11 (36,36%) пациенток. У 3 пациенток из четвертой «а» группы с тяжелой ПЭ также было выявлено повышение уровня трансаминаз до 1,5–2 норм с последующей нормализацией показателей в течение 3–4 дней.

Результаты биохимического анализа крови у пациенток с ТМА представлены в таблице 14.

Учитывая физиологическое повышение активности щелочной фосфатазы в третьем триместре, во всех исследуемых группах не было зафиксировано превышения нормальных значений для этого фермента.

У пациенток из первой группы (аГУС) было отмечено повышение уровня билирубина (21,5 [13,4; 36,8] мкмоль/л, максимально до 332 мкмоль/л). Стоит отметить, что полученные средние значения билирубина у пациенток из второй (HELLP-синдром) и третьей (ТТП и септическая форма ТМА) групп не выходят за референсные значения нормы, хотя была отмечена тенденция к их нарастанию. Во второй группе (HELLP-синдром) у 2 пациенток было зафиксировано повышение общего билирубина до 150 мкмоль/л. В четвертой (ПЭ) группе уровень ЩФ и общего билирубина не повышался.

Таблица 14 – Результаты биохимического анализа крови у пациенток с ТМА, Ме, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. Тяжела я ПЭ; n = 35	Гр.4б. Умеренн ая ПЭ; n = 35	Гр.5. Контр оль; n = 35	p-value
Общий билирубин, 3,4–21,0 мкмоль/л	21,5 [13,4; 36,8]	9,5 [6,5; 18,1]	13,5 [9,2; 32,7]	8,1 [6,1; 10,5]	9,1 [7,4; 12,0]	9,6 [6,7; 11,2]	p 1,2; 1,4а; 1,4б; 1,5 < 0,001
Глюкоза, 3,90–5,00 ммоль/л	5,2 [4,4; 8,1]	4,8 [4,1; 6,0]	5,2 [4,4; 8,0]	4,5 [4,1; 5,4]	4,1 [3,1; 5,3]	4,4 [4,1; 4,8]	P 1,4б; 1,5 < 0,001
АСТ, 0–40,00 Ед/л	174,5 [61,7; 351,9]	134,4 [79,9; 304,7]	158,0 [30,5; 280,3]	26,8 [18,1; 35,4]	27,2 [17,0; 35,2]	23,0 [17,7; 28,1]	p 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,5 < 0,001 p 3,4а; 3,4б < 0,003
АЛТ, 0–40,00 Ед/л	163,2 [82,5; 330,1]	111,6 [31,7; 217,8]	62,3 [23,5; 156,5]	26,4 [14,8; 35,5]	22,4 [12,6; 32,2]	17,8 [11,0; 25,4]	p 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,5 < 0,001 p 3,4а; 3,4б < 0,003
ЩФ, 85,60–304,20 Ед/л	100,5 [75,9; 162,5]	140,8 [101,5; 212,5]	118,0 [105,7; 129,1]	130,0 [101,4; 161,8]	151,7 [117,0; 184,9]	150,2 [112,1; 176,5]	p 1,5; 2,5; 4а,5; 4б,5 < 0,001

У пациенток из пятой группы (контроль) по результатам биохимического анализа отклонений зафиксировано не было.

### 3.4.6. Поражение сердечно-сосудистой системы и легких

У 3 из 71 (4,23%) пациенток из первой группы (аГУС) были выявлены изменения кардиограммы в виде депрессии сегмента ST до 1,5 мм. У 3 (4,23%) пациенток из той же группы по данным ЭХО-КГ были выявлены признаки дилатации полостей сердца со снижением фракции выброса, в одном случае (1,41%) ниже 50%. На 18-ые сутки после родоразрешения показатели нормализовались. Также по данным ЭХО-КГ у 8 (11,27%) женщин были зафиксированы признаки гидроперикарда до 1 см толщиной; у 4 (5,63%) пациенток признаки легочной гипертензии (Рисунок 24). У 2 (2,82%) пациенток

на митральном и аортальном клапанах были выявлены вегетации, что при отрицательных бактериальных посевах крови в аэробной и анаэробной средах, расценивалось как тромботический неинфекционный эндокардит.

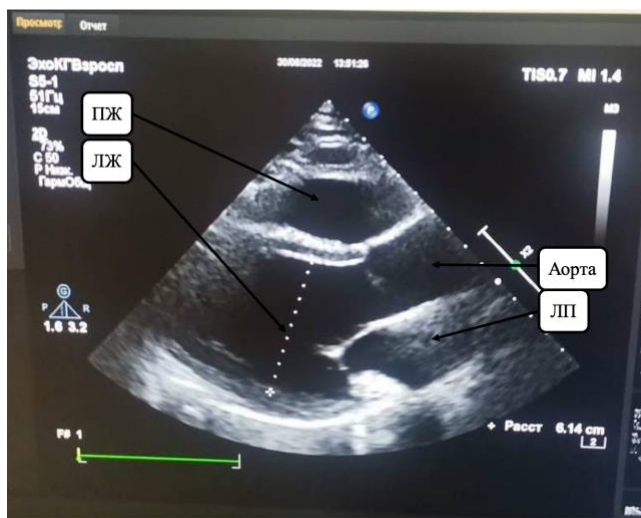


Рисунок 24 – Расширение полостей сердца у пациентки с аГУС

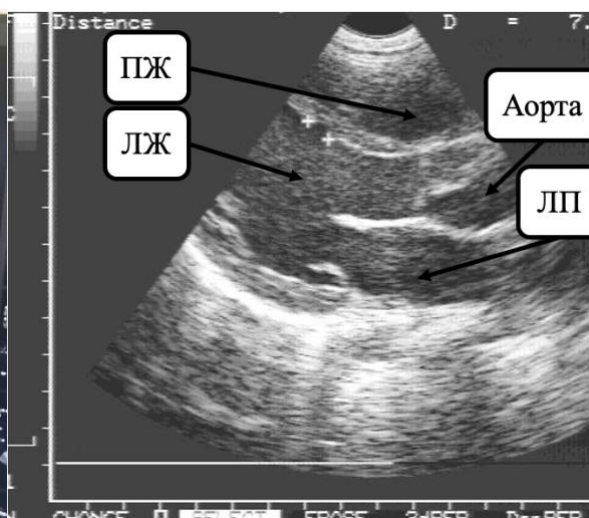


Рисунок 25 – Расширение полостей сердца у пациентки с HELLP-синдромом

**Во второй группе (HELLP-синдром)** по данным ЭХО-КГ у 6 (4,84%) женщин были отмечены признаки дилатации полостей сердца (Рисунок 25) со снижением фракции выброса минимально до 40%. У 2 (1,61%) пациенток был диагностирован выпот в перикарде до 1 см толщиной.

Варианты поражения сердечно-сосудистой системы у пациенток с ТМА представлены на рисунке 26.

**В третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА)** у 3 пациенток (23,08%) выявлен гидроперикард. Фракция выброса в третьей группе была сохранна, колебалась в референсном интервале от 60 до 62%. Однако у 2 (15,38%) пациенток были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности на фоне снижения ФВ более, чем на 15% от исходного. У 1 (7,69%) женщины по данным ЭХО-КГ было выявлена митральная недостаточность III–IV степени, ранее не зарегистрированная.

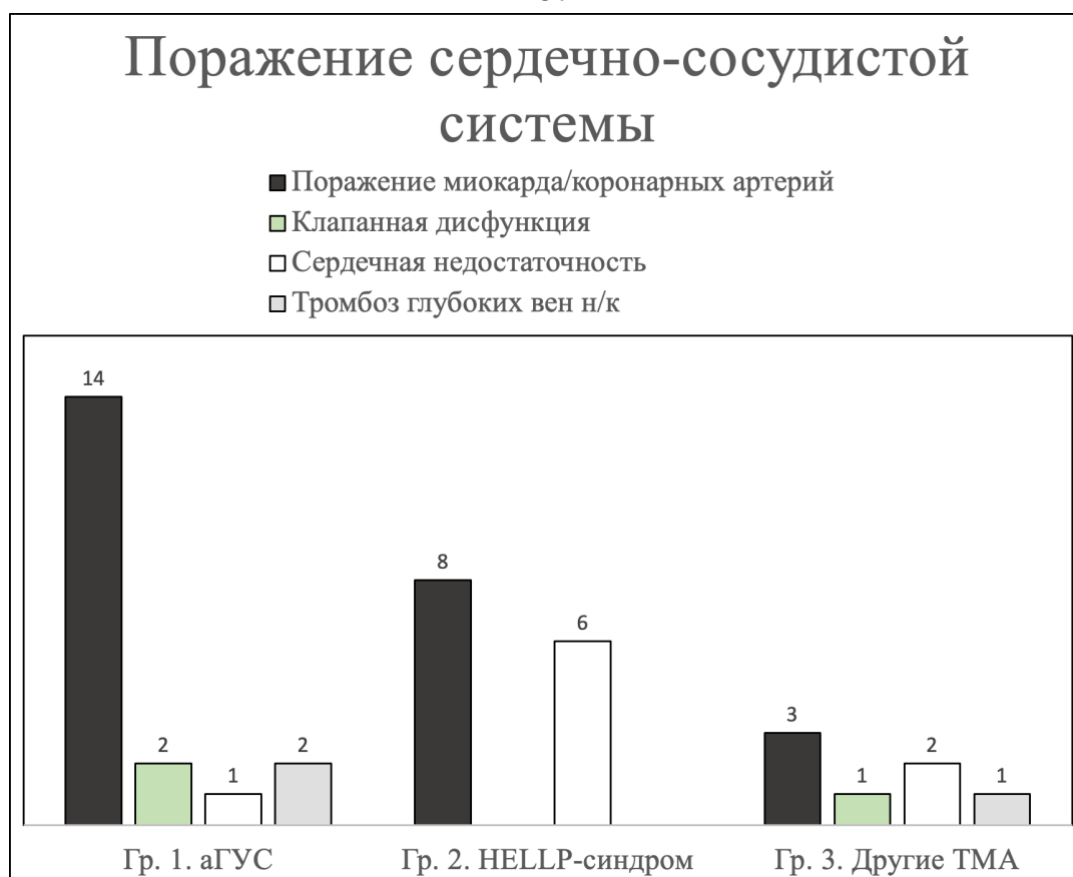


Рисунок 26 – Варианты поражения сердечно-сосудистой системы у пациенток с ТМА

Несмотря на то, что для ТМА характерно **тромботическое поражение** мелких сосудов, у 2 из 71 (2,82%) пациенток из первой группы (аГУС) и 1 из 13 (7,69%) – из третьей (ТТП и септическая форма ТМА) по данным УЗДГ вен нижних конечностей был диагностирован тромбоз глубоких вен. Кроме того, у 2 (2,81%) пациенток из первой группы (аГУС) был диагностирован мезентериальный тромбоз.

У пациенток с аГУС и HELLP-синдромом была выявлена **ТЭЛА** в послеродовом периоде. По результатам КТ ОГК в первой группе у 3 (4,22%) пациенток была достоверно диагностирована ТЭЛА (в одном случае мелких ветвей), во второй группе – у 1 (0,81%) женщины (Рисунок 27).

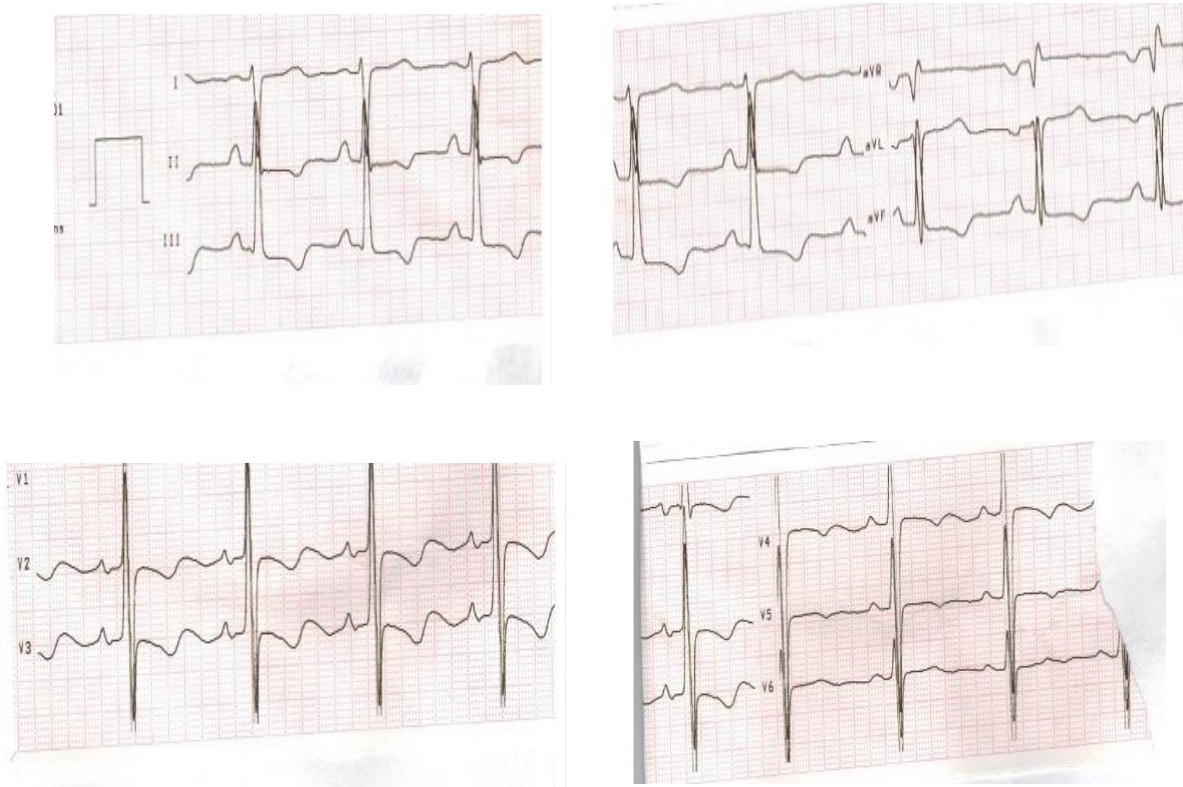


Рисунок 27 – ЭКГ пациентки с HELLP-синдромом: ритм синусовый, электрическая ось сердца резко вправо

У 13 из 71 (18,31%) пациенток **из первой группы (аГУС)** по данным КТ ОГК были диагностированы интерстициальные изменения по типу ОРДС. У 17 из 71 (23,94%) женщин были выявлены признаки гидроторакса с формированием отека легких в 12 случаях (16,90%). У 1 из 71 (1,41%) пациентки из первой группы отеки достигали степени анасарки.

**Во второй группе (HELLP-синдром)** у 21 из 124 (16,93%) пациенток были выявлены признаки легочной гипертензии от минимальной до тяжелой степени. Интерстициальные изменения по типу ОРДС были выявлены у 8 из 124 (6,45%) женщин. У 3 из 124 (1,61%) пациенток с HELLP-синдром был диагностирован асцит. У 2 (1,61%) женщин был зафиксирован клинически значимый отек легких.

**В третьей группе (ТТП и септическая форма ТМА)** у 5 из 13 (38,46%) пациенток была выявлена легочная гипертензия. Также у 4 из 13 (30,77%) женщин по рентгенологическим данным были выявлены интерстициальные изменения и признаки гидроторакса. У 3 из 13 (23,08%) пациенток был



диагностирован отек легких. Варианты поражения легких у пациенток представлены на рисунке 28.

Также стоит отметить, что у 5 из 71 (7,04%) пациенток из первой группы (аГУС) и 13 из 124 (10,48%) женщин из второй (HELLP-синдром) группы было выявлено изолированное снижение сатурации (89–92%) при отсутствии клинических данных.

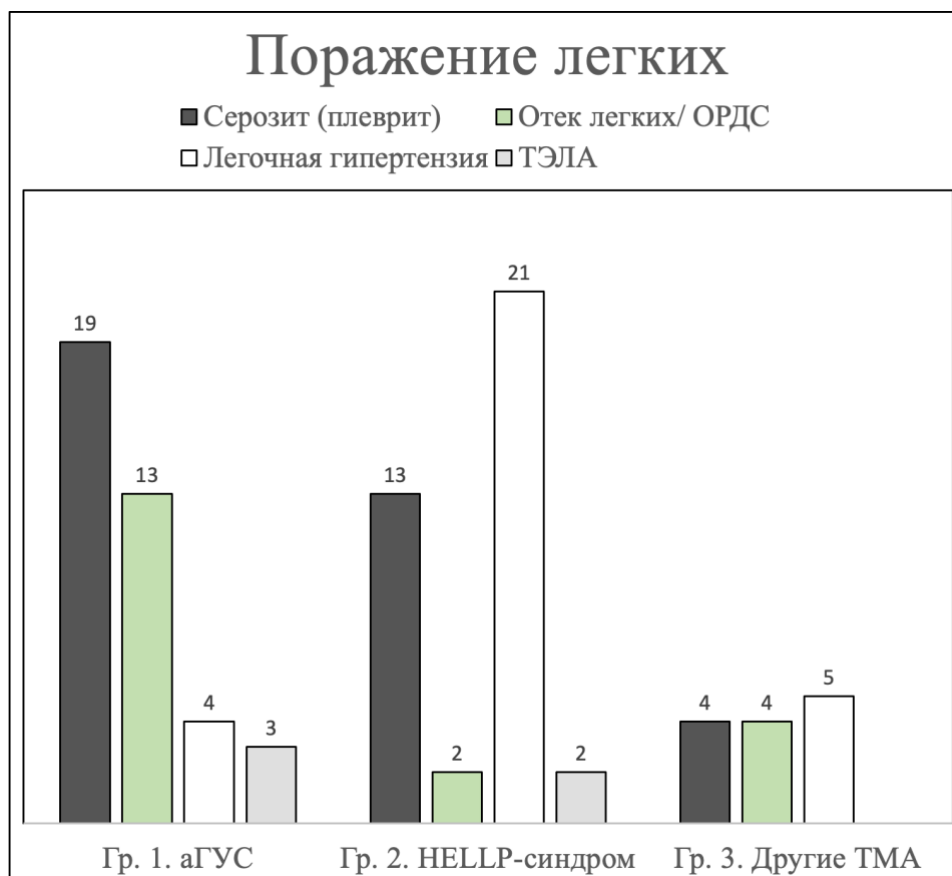


Рисунок 28 – Варианты поражения легких у пациенток с ТМА

### 3.4.7. Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения были выявлены у 3 из 71 (4,22%) пациенток из первой (аГУС) и у 8 из 13 (61,54%) из третьей (ТТП и септическая форма ТМА) групп. Лихорадочный синдром был выявлен у 8 из 13 (61,54%) пациенток из третьей группы (с сепсисом); пневмония у 3 из 13 (23,08%) пациенток (с сепсисом) из той же группы. У 1 из 71 (1,41%) пациентки из первой группы (аГУС) было подтверждено при помощи МРТ формирование абсцесса головного

мозга, еще у 1 (1,41%) пациентки по данным бронхоскопии был выявлен бронхит с гнойно-язвенными изменениями. Также у другой пациентки из этой же группы (1,41%) в связи с длительным пребыванием в ОРИТ сформировался кожно-некротический дефект в виде пролежня.

Уровень СРБ был исследован только у пациенток с аГУС (n = 25), HELLP-синдромом (n = 36) и сепсисом (n = 9). В первой группе медиана составила 80,0 [24,0; 130,0] мг/л, во второй группе – 37,9 [15,8; 117,6] мг/л. В третьей группе СРБ оценивался только пациентам с сепсисом, медиана составила 167,6 [90,0; 232,3] мг/л, для этой же группы был проанализирован уровень прокальцитонина, который составил 7,4 [3,7; 20,5] нг/мл. Максимальный лейкоцитоз был отмечен в первой группе пациенток, уровень лейкоцитов у всех пациенток представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Средние значения уровня лейкоцитов в сыворотке крови у пациенток с различными вариантами ТМА, Ме, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр.4б. Умеренная ПЭ; n = 35	Гр.5. Контроль; n = 35	p-value
Лейкоциты, 3,22–4,37 x 10 <sup>9</sup> кл/мл	17,0 [12,1; 22,2]	12,1 [9,1; 15,8]	12,3 [9,2; 18,5]	9,9 [7,9; 11,8]	9,7 [7,9; 11,4]	9,9 [9,1; 11,1]	p 1,2; 1,4;1,5; 1,6; 2,4 < 0,001 p2,5, 2,6 < 0,003

### 3.5. Поражение почек

Признаки поражения почек различной степени выраженности отмечались во всех группах (Таблица 16). Повышение уровня креатинина было отмечено у всех (100%) пациенток из первой группы (аГУС), у 49 (39,52%) пациенток из второй группы (HELLP-синдром), у 7 (53,85%) женщин из третьей группы (ТТП и септическая форма ТМА) и 4 (11,43%) пациенток из четверной «а» группы (с тяжелой ПЭ). Для пациенток из 1–4 групп было характерно снижение темпа диуреза от олигурии до анурии (10–30 мл в час), тогда как у пациенток из группы контроля темп диуреза оставался нормальным. Протеинурия была выявлена во всех группах пациенток, кроме группы контроля.

Таблица 16 – Клинические проявления поражения почек у пациенток с различными вариантами ТМА

<b>Клинические проявления</b>	Гр.1 аГУС; n = 71	Гр.2 HELLP- синдром; n = 124	Гр.3 Другие ТМА; n = 13	Гр. 4а Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр. 4б Умеренная ПЭ; n = 35
<b>Олигурия / Анурия</b>	100,0%	19,4%	61,5%	8,6%	0%
<b>Артериальная гипертензия</b>					
более 160/ 00 мм рт. ст.	74,65%	63,71%	15,38%	100,0%	0,0%
140–160/90–100 мм рт. ст.	25,35%	36,29%	38,46%	0,0%	100,0%
<b>Нарушение функции почек</b>					
Креатинин более 90 мкмоль/л	100,0%	39,5%	54,0%	11,0%	0,0%
<b>Мочевой синдром</b>					
Протеинурия	100,0%	94,4%	92,0%	100,0%	100,0%
Гематурия	69,7%	32,0%	60,0%	0,0%	0,0%
Лейкоцитурия	39,4%	6,4%	20,0%	0,0%	0,0%

Альбумин у пациенток исследован не был. Значимая гипопроteinемия была выявлена только в группе пациенток с аГУС и составила 47,4 [43,2; 52,3] г/л, что вероятнее всего связано не только с поражением почек, но и с увеличением проницаемости сосудистой стенки. В группе пациенток с HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА также отмечается тенденция к снижению общего белка, что может быть обусловлено физиологической гипопроteinемией в

третьем триместре беременности, однако при сравнении с группой контроля и пациентками с ПЭ отмечается значимое различие, где уровень общего белка был в пределах референсных значений.

Средние значения лабораторных данных биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, общий белок, протеинурия) у пациенток с различными вариантами ТМА представлены в таблице 17 и таблице 18.

Таблица 17 – Лабораторные данные (креатинин, мочевины, общий белок) у пациенток с различными вариантами ТМА, Me, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр.4б. Умеренная ПЭ; n = 35	Гр.5. Контроль; n = 35	p-value
Креатинин, 53,0–97,0 мкмоль/л	333,9 [209,0; 500,0]	104,3 [87,6; 118,7]	159,0 [94,0; 335,5]	72,3 [58,7; 88,5]	71,3 [63,7; 79,8]	69,1 [60,7; 78,1]	p 1,2; 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001
Мочевина, 1,3–5,2 ммоль/л	15,9 [10,6; 22,7]	6,0 [4,5; 7,7]	13,2 [6,0; 21,2]	4,6 [3,5; 5,8]	4,1 [3,1; 5,2]	3,9 [3,2; 4,4]	p 1,2; 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,3; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001
Общий белок, 56,4–71,7 г/л	47,4 [43,2; 52,3]	52,5 [47,2; 58,5]	53,0 [46,1; 65,9]	57,6 [54,0; 62,4]	58,9 [56,4; 63,4]	63,0 [59,9; 64,3]	p 1,2; 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4б; 2,6 < 0,001 p 2,4а < 0,003

Таблица 18 – Значения протеинурии у пациенток с различными вариантами ТМА, Me, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. Тяжелая ПЭ; n = 35	Гр.4б. Умеренная ПЭ; n = 35	Гр.5. Контроль; n = 35	p-value
Белок в моче, г/л	4,48 [2,93; 5,39]	2,19 [0,42; 3,34]	2,07 [1,67; 3,02]	3,09 [2,69; 4,15]	1,07 [0,29; 2,01]	0,00	p 1,5; 2,5, 4а,5; 4б,5 < 0,001 p 1,4б; 3,5 < 0,003
ПУ суточная, г/сут	2,96 [0,75; 6,22]	2,93 [0,55; 4,89]	2,47 [1,13; 4,24]	3,30 [1,09; 5,02]	1,11 [0,29; 2,41]	0,00	p 1,5; 2,5, 3,5; 4а,4б; 4а,5; 4б,5 < 0,001

Повышение уровня АД было зарегистрировано во всех группах пациенток, кроме контрольной. В группе с умеренной ПЭ уровень АД не превышал 160/110 мм рт. ст. (средние значения  $150 \pm 10 / 96 \pm 7$  мм рт. ст.), в группе с тяжелой ПЭ уровень АД в среднем составил  $165 \pm 10 / 104 \pm 8$  мм рт. ст. В группе с HELLP-синдромом у 23% пациенток отмечалось повышение АД выше 180/110 мм рт. ст., у 35% от 160/100 до 180/110 мм рт. ст., у 37% уровень АД колебался от 140/90 до 160/100 мм рт. ст. У пациенток с другими вариантами ТМА фиксировались эпизоды как гипертонии, так и гипотонии. У всех пациенток с аГУС выявлялись признаки стойкой АГ.

Стоит отметить, что при наличии ОПП процент неблагоприятных исходов родов у всех пациенток с ТМА увеличивался с 10,38% до 32,54% ( $p < 0,01$ ). Также во всех группах с ТМА были выявлены достоверные различия по уровню креатинина между пациентками с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности ( $p < 0,01$ ).

Методом логистической регрессии (анализ параметров: ОПП, тромбоцитопения, анемия, цитолиз, протеинурия, повышение Д-димера) было установлено, что ОПП является значимым предиктором неблагоприятного исхода беременности (ОШ 20,875 [95% ДИ 10,159 – 59,131],  $p < 0,001$ ). Качественная оценка модели получена путем определения коэффициента детерминации  $R_2 = 74,2\%$ .

### **3.5.1. Первая группа (аГУС)**

#### **Функция почек**

Все пациентки с аГУС имели ОПП различной степени выраженности (Таблица 19). При этом 96% (68 из 71) пациенток с диагнозом аГУС потребовались сеансы заместительной почечной терапии. Медиана значений креатинина была значимо выше, чем в других группах и составила 333,9 [209,0; 500,0] мкмоль/л. Максимальное значение креатинина у пациентки с аГУС составило 1078 мкмоль/л.

Также стоит отметить, что в группе с аГУС у всех пациенток отмечалась олигурия или анурия.

При анализе корреляций выявлена положительная связь между креатинином и АЧТВ ( $r_s = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ). Данная зависимость, по-видимому, может свидетельствовать о гепаринизации пациенток, а также о возможном наличии ДВС-синдрома.

На фоне лечения Экулизумабом функция почек улучшилась у 19 из 24 пациенток. У 5 из них сохранилась почечная дисфункция, соответствующая хронической болезни почек 2–3Б стадии. Например, у пациентки, перенесшей аГУС в 2016 году с максимальным уровнем креатина 560 мкмоль/л, получавшей терапию Экулизумабом, при контрольном анализе крови в 2021 году уровень креатинина составил 90 мкмоль/л. Тогда как другая пациентка, перенесшая аГУС (максимальный уровень креатинина 365,6 мкмоль/л) и не получавшая терапию Экулизумабом, через 5 лет имеет ХБП 3Б (уровень креатинина 140 мкмоль/л). Среди остальных пациенток (47 женщин), получавших только терапию плазмообменом, только одна пациентка полностью восстановила функцию почек. Две женщины достигли терминальной почечной недостаточности, одной из них через 2 года была выполнена трансплантация почки, функция трансплантата своевременная, признаков отторжения выявлено не было.

Так как все пациентки из этой группы имели признаки ОПП, соответственно, все неблагоприятные перинатальные исходы сопровождались поражением почек. При анализе уровня креатинина у пациенток с антенатальной гибелью плода у всех были отмечены наиболее высокие значения азотемии. Медиана креатинина у пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами составил 478,7 [340,4; 532,8] мкмоль/л.

Таблица 19 – Клинические проявления поражения почек у пациенток с аГУС

1 группа, аГУС; n = 71	Min	Max	Средние значения
Креатинин, мкмоль/л	94,60	1078,00	378,91 ± 52,86
Суточная протеинурия, г/сут	0,07	10,00	2,96 ± 0,75
Белок в разовой порции мочи, г/л	0,04	17,90	4,26 ± 2,03
Лейкоцитурия, кл/ в п.з.	0,00	> 200	–
Эритроцитурия, кл/ в п.з.	0,00	> 700	–

### Протеинурия

Максимальные значения протеинурии в разовой порции мочи были зафиксированы у пациенток с аГУС. У всех исследуемых женщин была выявлена протеинурия выше референсного интервала – от 0,7 г/л до 17,9 г/л, медиана составила 4,48 [2,93; 5,39] г/л.

### Эритроцитурия, лейкоцитурия

Из 33 пациенток с аГУС, у которых помимо оценки протеинурии исследовался мочевой осадок, 23 (69,7%) имели эритроцитурию различной степени выраженности, а 13 (39,4%) – лейкоцитурию. Цилиндры были выявлены у 4 пациенток (12,1%). Мочу забирали в условиях стояния постоянного катетера.

Четырем умершим пациенткам с аГУС было выполнено детальное **морфологическое исследование ткани почки** посмертно (Таблица 20).

В одном случае (смерть произошла от ТЭЛА) в препарате, представленном 2 фрагментами коркового и мозгового слоя и содержащем более 100 клубочков, было выявлено увеличение клубочков в размерах, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, с сужением просвета капилляров за счет набухания эндотелиальных клеток без сопутствующей эндотелиальной пролиферации (эндотелиоз), элементы кровоизлияний, а также выраженное повреждение канальцевого эпителия с его дистрофией, полной либо частичной утратой «щеточной каймы» с неравномерным снижением высоты канальцевого

эпителия канальцевого эпителия и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны.

Таблица 20 – Морфологические изменения у пациенток с аГУС

Поражение клубочкового аппарата				
	Отек и отслойка эндотелия сосудов	Тромбы в просвете сосудов	Ишемия/ дистрофия/ некроз	Кровоизлияния
Пациентка 1	++	+++	+	+
Пациентка 2	++	+	+++	–
Пациентка 3	+++	++	+++	+++
Пациентка 4	–	–	+++	+++
Поражение канальцевого аппарата				
	Отек и отслойка эндотелия сосудов	Тромбы в просвете сосудов	Ишемия/ дистрофия/ некроз	Кровоизлияния
Пациентка 1	+	+++	+++	–
Пациентка 2	+	++	++	–
Пациентка 3	+++	++	+++	+
Пациентка 4	–	+	+++	++

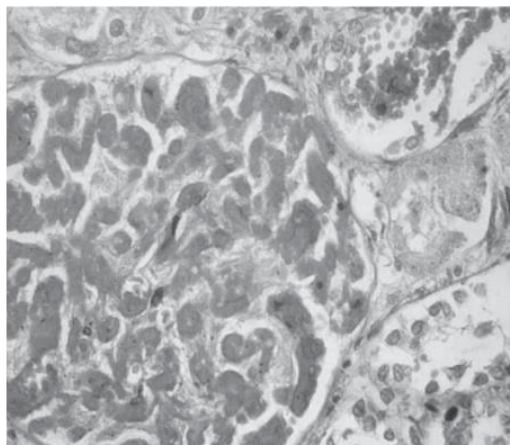
В остальных случаях смерть наступила от прогрессирования полиорганной недостаточности в связи с генерализованной ТМА. При исследовании препарата почки у второй пациентки 20% клубочков находились в состоянии ишемического сморщивания, остальные клубочки с раскрытыми капиллярными петлями, в приносящих артериолах обнаружен фибриноидный некроз интимы, очаговая вакуольная дистрофия эпителия канальцев, в нескольких канальцах зернистые цилиндры, в интерстиции очаговый периваскулярный фиброз.

У третьей пациентки при анализе гистологического материала выявлены признаки ТМА с отеком и отслойкой эндотелия сосудов, увеличением субэндотелиального пространства с формированием в нем аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин. В капиллярах клубочков были выявлены множественные зоны повреждения эндотелия в виде отека эндотелия, множественные тромбы и сладжи эритроцитов и элементы кровоизлияний. В прилегающей строме кровоизлияния,

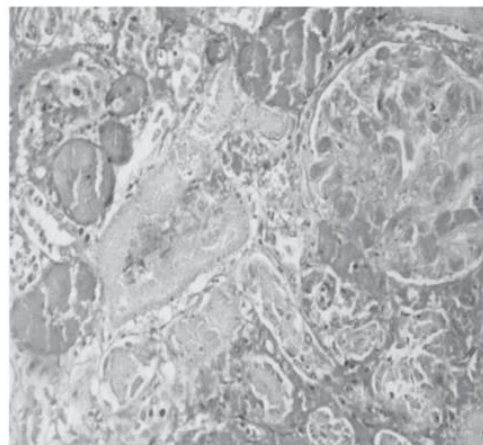


почечные каналцы с выраженными дистрофическими изменениями, зонами некрозов.

У четвертой пациентки, у которой почки макроскопически имели «лоскутный» вид с чередованием зон ишемии и кровоизлияний, выявлены обширные некротические изменения с субтотальным некрозом многих клубочков, очаговые выраженные периваскулярные кровоизлияния. Небольшая очаговая инфильтрация лимфоцитами и гранулоцитами как в строме, так и в стенках лоханок. Эпителий извитых канальцев местами полностью некротизирован, в эпителии прямых канальцев резкие дистрофические изменения, а также тромбы в просветах сосудов. На рисунке 29 представлено посмертное гистологическое исследование почки у пациентки с аГУС [101], а на рисунке 30 макроскопический препарат с множественными субкапсулярными инфарктами почек и кровоизлияниями у пациентки с аГУС.



Почка. В капиллярах клубочка тотальный некроз эндотелия сосудов и 100% тромбоз их просветов. В прилегающей строме кровоизлияния, почечный каналец с тотальным некрозом эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.



Почка. В сосудах микроциркуляторного русла стромы обтурирующая тромботическая микроангиопатия. В капиллярах клубочков тотальный некроз эндотелия и диффузный тромбоз их просветов. В строме кровоизлияния. В эпителии канальцевого аппарата субтотальный некроз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Рисунок 29 – Посмертное гистологическое исследование почки у пациентки с аГУС [112]

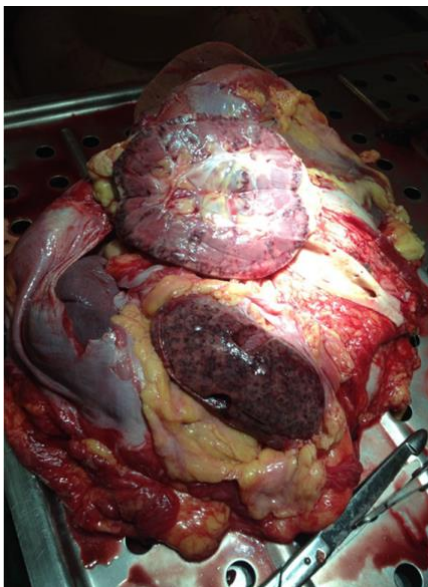


Рисунок 30 – Множественные субкапсулярные инфаркты почек/кровоизлияния у пациентки с аГУС

### 3.5.2. Вторая группа (HELLP-синдром)

#### Функция почек

У 48 из 124 (38,71%) пациенток с HELLP-синдромом развилось ОПП. В группе с HELLP-синдромом уровень креатинина был в 3,5 раза ниже, чем в группе с аГУС, но также превышал нормальные значения. Медиана значений креатинина составила 104,3 [87,6; 118,7] мкмоль/л, максимальное значение креатинина составило 355 мкмоль/л. В группе с HELLP-синдромом у 2,44% пациенток (3 из 124 женщины) отмечалась анурия, у 22 из 124 пациенток (19,00%) олигурия.

Двум пациенткам проводилась заместительная почечная терапия. У всех пациенток с HELLP-синдромом функция почек полностью восстановилась к моменту выписки.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие множественных достоверных связей: положительная для уровня ЛДГ и креатинина ( $r_s = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ) и мочевины ( $r_s = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), обратная гемоглобина и креатинина и мочевины соответственно ( $r_s = -0,57$ ;  $p < 0,01$  и  $r_s = -0,49$ ;  $p < 0,01$ ). Аналогично первой группе выявлена прямая корреляция АЧТВ и креатинина ( $r_s = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ).

Результаты пробы Реберга, проведенной 38 пациенткам с HELLP-синдромом (Таблица 21), демонстрируют снижение клиренса креатинина. Средние значения клиренса креатинина составили  $75,24 \pm 9,53$  мл/мин.

Таблица 21 – Результаты пробы Реберга у пациенток с HELLP-синдромом,  $m \pm \sigma$

	Гр. 2. HELLP-синдром; n = 38	Нормальные значения
Креатинин сыворотки крови	$94,43 \pm 33,67$	53–87 мкмоль/л
Экскреция креатинина	$10,11 \pm 2,90$	4,4–10 ммоль/сут
Клубочковая фильтрация	$75,24 \pm 9,53$	80–105 мл/мин
Канальцевая реабсорбция	$97,16 \pm 2,07$	98–99 %
Суточный диурез	$3025,35 \pm 684,27$	1000–1600 мл
Минутный диурез	$1,99 \pm 0,95$	0,69–1,11 мл/мин
Креатинин в моче	$3950,63 \pm 924,55$	5300–15900 мкмоль/сут

Минимальное значение скорости клубочковой фильтрации равнялось 22,03 мл/мин при уровне креатинина 93,9 мкмоль/л, что еще раз подтверждает известный факт о том, что расчётная формула СКФ по сравнению с пробой Реберга для акушерской практики является неприменимой и искажает результат, а также, что уровень сывороточного креатинина зачастую не отражает почечную функцию полностью и не является универсальным показателем для оценки работы почек.

Среди женщин с HELLP-синдромом у 19 из 30 (63,33%) пациенток с неблагоприятным перинатальным исходом (анте- или ранняя неонатальная смерть плода) отмечались признаки ОПП. Также при уровне креатинина более 90 мкмоль/л, процент неблагоприятного перинатального исхода составил 39,58%, тогда как при уровне менее 90 мкмоль/л – 14,47%. Гибель плода в позднем неонатальном периоде была отмечена у пациенток без признаков ОПП. (с ее учетом процент неблагоприятного исхода родов при уровне креатинина менее 90 мкмоль/л составил 21,05%).

Клинические проявления поражения почек у пациенток с HELLP-синдромом представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Клинические проявления поражения почек у пациенток с HELLP-синдромом

2 группа, HELLP-синдром; n = 124	Min	Max	Средние значения
Креатинин, мкмоль/л	50,00	355,00	104,26 ± 9,79
Суточная протеинурия, г/сут	0,00	13,20	2,93 ± 0,55
Белок в разовой порции мочи, г/л	0,00	11,00	2,19 ± 0,42
Лейкоцитурия, кл/ в п.з.	0,00	> 300	–
Эритроцитурия, кл/ в п.з.	0,00	> 250	–

### Протеинурия

Протеинурия была зарегистрирована у 117 пациенток (94,35%). Максимальный уровень протеинурии у некоторых пациенток превышал 13 г/сутки или 11 г/литр, однако средние значения продемонстрировали более низкий результат по сравнению с тяжелой ПЭ, аГУС и другими вариантами ТМА (медиана 2,19 [0,42; 3,34] г/л). Значения суточной потери белка составили 2,93 [0,55; 4,89] г/сутки. Однако необходимо учитывать тот факт, что суточный анализ проводился не всем пациенткам из второй группы.

### Эритроцитурия, лейкоцитурия

В группе пациенток с HELLP-синдромом мочевого осадок был исследован у всех женщин. Значимая эритроцитурия и гемоглобинурия была зарегистрирована у 40 из 124 (32%) пациенток, и только у 8 из 124 (6%) лейкоцитурия.

### 3.5.3. Третья группа (ТТП и септическая форма ТМА)

#### Функция почек

Нарушение функции почек соответствовало критериям ОПП у 7 из 13 (53,85%) пациенток в группе с иными вариантами ТМА (медиана 159,0 [94,0; 335,5] мкмоль/л). Уровень креатинина в третьей группе был преимущественно повышен за счет пациенток с сепсисом, значения находились в интервале от 142 до 858 мкмоль/л. У пациенток с ТТП уровень креатинина был повышен только у одной женщины и составил 100,1 мкмоль/л. Полученные значения креатинина у

пациенток с ТТП варьировались от 84,7 до 101,1 мкмоль/л. 6 из 13 пациенткам (46%) с другими вариантами ТМА (с сепсисом) потребовались сеансы заместительной почечной терапии. В течение месяца функция почек у всех пациенток полностью восстановилась.

В третьей группе пациенток была выявлена достоверная отрицательная связь креатинина с уровнем гемоглобина ( $r_s = -0,72$ ;  $p < 0,01$ ) и эритроцитов ( $r_s = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ). Положительные корреляции выявлены между двумя парами: ЛДГ – креатинин ( $r_s = 0,77$ ;  $p < 0,01$ ) и ЛДГ – мочевины ( $r_s = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ), аналогично второй группе пациенток (HELLP-синдром). Также выявлена прямая связь между креатинином и АЧТВ ( $r_s = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ), схожая тенденция была выявлена в первых двух группах (аГУС и HELLP-синдром).

Из 3 пациенток с антенатальной гибелью плода в данной группе признаки ОПП были отмечены у 1 пациентки с сепсисом и у 1 пациентки из группы ТТП с максимальным уровнем креатинина 101,1 мкмоль/л. Таким образом, при уровне креатинина более 90 мкмоль/л процент неблагоприятного исхода родов составил 28,57%, тогда как при уровне менее 90 мкмоль/л – 16,67%.

Клинические проявления поражения почек у пациенток с ТТП и сепсис-ассоциированной ТМА от максимального до минимального уровня представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Клинические проявления поражения почек у пациенток с другими вариантами ТМА

3 группа, другие ТМА; n = 13	Min	Max	Средние значения
Креатинин, мкмоль/л	84,70	858,00	269,06 ± 139,99
Суточная протеинурия, г/сут	0,00	7,13	2,47 ± 1,13
Белок в разовой порции мочи, г/л	0,00	5,39	2,07 ± 1,67
Лейкоцитурия, кл/ в п.з.	0,00	> 2000	–
Эритроцитурия, кл/ в п.з.	0,00	> 20000	–

### Протеинурия

Протеинурия была выявлена у 12 из 13 (92,31%) пациенток (у одной пациентки с ТТП уровень белка в моче не превышал 0,03 г/л). Медиана

составила 2,07 [1,67; 3,02] г/л и 2,47 [1,13; 4,24] г/сутки. Максимальный уровень белка составлял около 6 г/сутки и выявлялся как у пациенток с сепсисом, так и с ТТП.

### Эритроцитурия, лейкоцитурия

В третьей группе мочевой осадок был исследован только 5 пациенткам (2 пациентки с ТТП и 3 с сепсисом), у 3 из них была выявлена минимальная эритроцитурия, а у 1 пациентки – выраженная эритроцитурия и лейкоцитурия.

### 3.5.4. Четвертая группа (ПЭ)

#### Функция почек

В группе с тяжелой ПЭ у 4 из 35 пациенток были отмечены признаки ОПП (11,43%). Уровень азотемии нормализовался после родоразрешения в течение 1–2 недель у всех пациенток. Олигурия была у трех пациенток. У женщин с умеренной ПЭ признаков ОПП выявлено не было (Таблица 24).

Для группы пациенток с умеренной ПЭ отмечалась обратная корреляция уровня гемоглобина с креатинином ( $r_s = -0,37; p < 0,05$ ) и мочевиной ( $r_s = -0,37; p < 0,05$ ). Также у пациенток с ПЭ выявлена положительная корреляция маркеров ПЭ с уровнем креатинина ( $r_s = 0,61; p < 0,01$ ) и с мочевиной ( $r_s = 0,58; p < 0,05$ ).

Таблица 24 – Клинические проявления поражения почек у пациенток с ПЭ

4 группа, тяжелая ПЭ / умеренная ПЭ; n = 35/ n = 35	Min	Max	Средние значения
Сыв. Креатинин, мкмоль/л	54,1 / 54,9	117,0 / 88,7	73,26 ± 5,55 / 71,73 ± 6,16
Суточная протеинурия, г/сут	0,34 / 0,3	10,0 / 4,0	3,30 ± 1,09 / 1,11 ± 0,29
Белок в разовой порции мочи, г/л	0,3 / 0,1	5,1 / 3,8	3,09 ± 0,42 / 1,07 ± 0,29
Лейкоцитурия, кл/ в п.з.			–
Эритроцитурия, кл/ в п.з.			–

У 1 из 3 (33,3%) пациенток с тяжелой ПЭ и гибелью плода в раннем послеродовом периоде были выявлены признаки ОПП – уровень сывороточного креатинина 117 мкмоль/л, что было отмечено как максимальное значение среди

всех пациенток с ПЭ. Для пациенток с тяжелой ПЭ процент неблагоприятного исхода родов при уровне креатинина более 90 мкмоль/л составил 25,00%, тогда как при уровне менее 90 мкмоль/л – 6,45%.

### Протеинурия

В группе с ПЭ протеинурия была зафиксирована у всех пациенток. У 30 из 35 (85,71%) пациенток с тяжелой ПЭ протеинурия соответствовала нефротическому уровню, медиана составила 3,09 [2,69; 4,15] г/л и 3,30 [1,09; 5,02] г/сутки. В группе с умеренной ПЭ у всех пациенток уровень протеинурии превышал 0,3 г/л белка в суточной пробе мочи, медиана 1,07 [0,29; 2,01] г/л и 1,11 [0,29; 2,41] г/сутки.

### Эритроцитурия, лейкоцитурия

При исследовании мочевого осадка у пациенток с ПЭ отклонений выявлено не было.

Результаты корреляционного анализа между уровнем креатинина с лабораторными показателями (АЧТВ, ЛДГ, гемоглобин) и исходами беременности для пациенток с ТМА представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Корреляции уровня креатинина с лабораторными показателями и исходами беременности для пациенток с ТМА

	АЧТВ	ЛДГ	Гемоглобин
Гр. 1 аГУС			
Креатинин	$p < 0,05$ $r_s = 0,61$	–	–
Гр. 2. HELLP-синдром			
Креатинин	$p < 0,01$ $r_s = 0,51$	$p < 0,01$ $r_s = 0,55$	$p < 0,01$ $r_s = -0,57$
Гр. 3 Другие ТМА			
Креатинин	$p < 0,05$ $r_s = 0,79$	$p < 0,01$ $r_s = 0,77$	$p < 0,01$ $r_s = -0,72$
Гр. 4. ПЭ			
Креатинин	–	–	$p < 0,05$ $r_s = -0,37$

Примечание:  $p$  – показатель значимости;  $r_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

### 3.5.5. Маркеры ОПП

Также 9 пациенткам с аГУС (n = 3) и HELLP-синдромом (n = 6) выполнялось исследование на маркеры острого почечного повреждения: ретинол-связывающий белок,  $\alpha$ 1-микроглобулин, цистатин С, подокаликсин, NGAL и КИМ-1. В связи с маленькой выборкой пациенток, которым проводился анализ на маркеры ОПП, трактовать полученные результаты однозначно представляется затруднительным, анализ носит скорее описательный характер.

Несмотря на то, что клинически ОПП диагностировано только у 6 из 9 (66,6%) пациенток, у всех включенных в исследование пациенток было повышение как минимум трех биомаркеров (Рисунок 31). Также была выявлена прямо пропорциональная связь между количеством повышенных биомаркеров с клиническими признаками ОПП. Таким образом, у 2 пациенток с максимально выраженными клиническими признаками ОПП (1 с аГУС и 1 с HELLP-синдромом) было отмечено повышение всех шести маркеров ОПП одновременно.

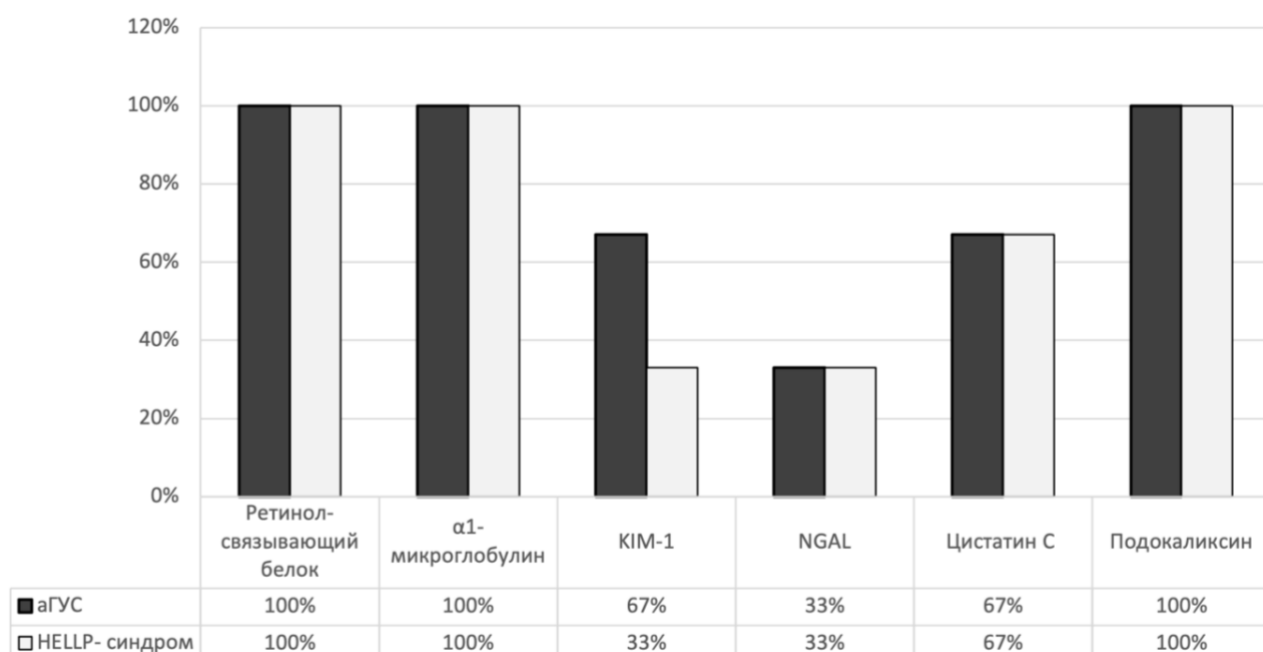


Рисунок 31 – Частота встречаемости повышенных уровней биомаркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом

Уровни **ретинол-связывающего белка** и  **$\alpha$ 1-микроглобулина**, которые свидетельствуют о поражении проксимальных почечных канальцев, были повышены у всех (100%) пациенток и с аГУС и с HELLP-синдромом (Рисунок



32). Средние значения в обеих группах составили  $348,64 \pm 151,38$  мг/л;  $20,89 \pm 2,19$  мг/л соответственно (Таблица 26). В группе с аГУС уровень ретинол-связывающего белка был повышен у всех пациенток, однако у двух пациенток результаты приближались к 400 мг/л (более 1000N), тогда как у третьей пациентки не превышали 60 мг/л (более 100N). Уровень  $\alpha 1$ -микроглобулина был повышен и сопоставим у всех пациенток в диапазоне от 16 до 24 мг/л (1,5–2N). Корреляционный анализ продемонстрировал умеренную прямую связь  $\alpha 1$ -микроглобулина с протеинурией ( $r_s = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ).

Молекула **KIM-1** экспрессируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев только во время повреждения почек и сохраняется до полного восстановления функции почек. По результатам, полученным в данном исследовании, отмечается повышенный уровень KIM-1 ( $6685,33 \pm 2915,03$  нг/мл) у 4 (44%) пациенток: 2 пациентки с аГУС и 2 – с HELLP-синдромом (Таблица 26 и таблица 27). Более высокие результаты продемонстрировали пациентки с аГУС. Данные результаты подтверждают факт поражения проксимальных отделов канальцевой системы нефрона. При сопоставлении уровней KIM-1 и цистатина С мочи мы получили схожие результаты: уровни этих маркеров были повышены у трех (одних и тех же) пациенток (Рисунок 32).

**NGAL** является ранним маркером ОПП любой этиологии. По нашим данным уровень NGAL в моче ( $33,22 \pm 29,92$  нг/мл) был повышен у 3 (33%) пациенток: одной с аГУС и двух пациенток с HELLP-синдромом (Таблица 26 и таблица 27). Во второй группе повышение уровня NGAL достигало 5–11N. Противоречивые значения продемонстрировал уровень NGAL в первой группе: при повышенных средних значениях, у одной пациентки полученный результат превышал 10N, тогда как результаты у двух других пациенток не превышали нормальных значений, хотя признаки ОПП были отмечены у всех этих пациенток (Рисунок 32). Средние значения NGAL в группе пациенток с аГУС превосходили таковые в группе пациенток с HELLP-синдромом. Полученные результаты

подтверждают факт острого почечного повреждения у пациенток с ТМА и поражение проксимальных и дистальных канальцев нефрона.

Была выявлена умеренная обратная корреляция NGAL с уровнем протеинурии ( $r_s = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ).

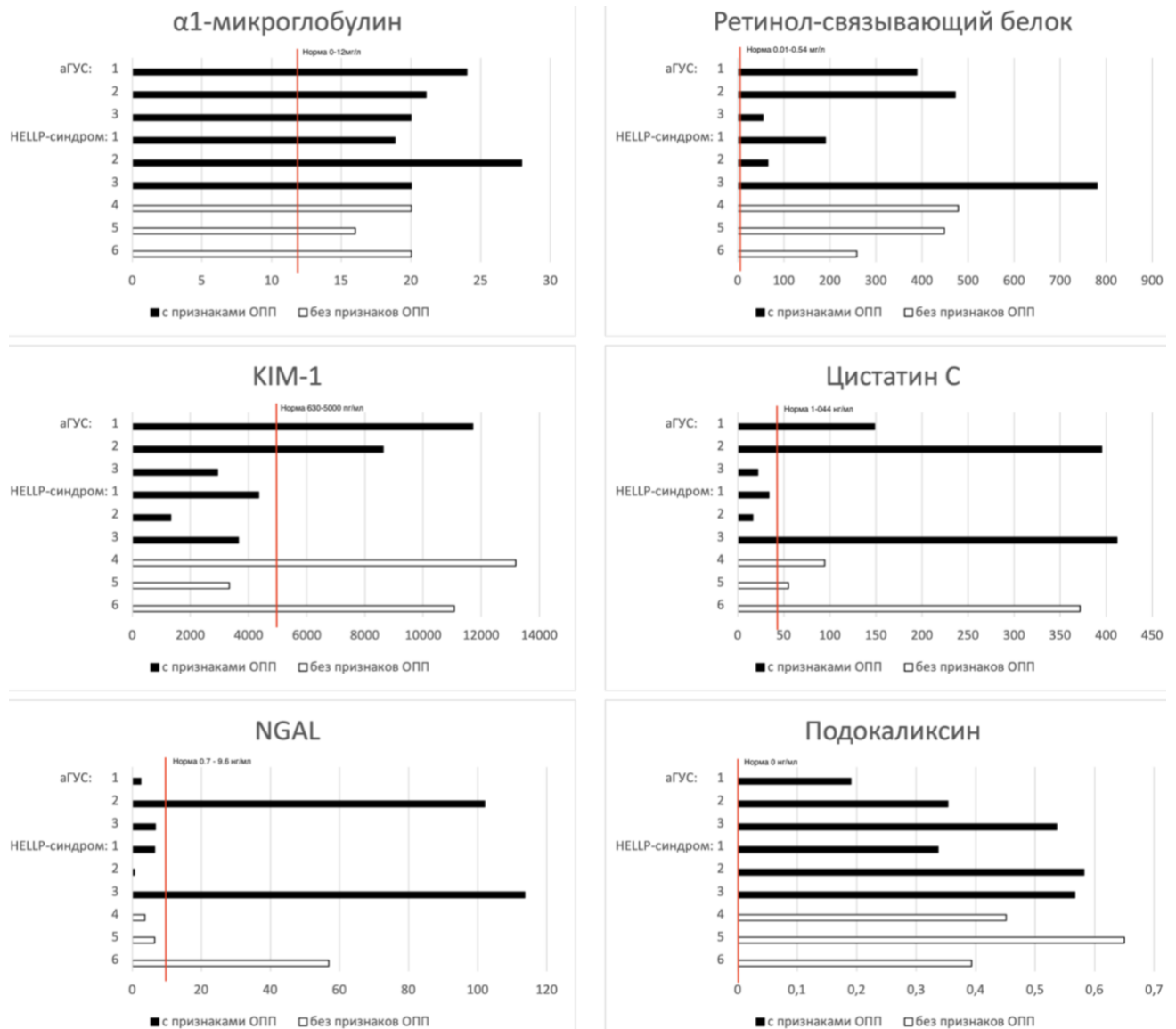


Рисунок 32 – Содержание в моче маркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом

Уровень **цистатина С** был повышен у 6 пациенток (67%), у 5 из них значение колебалось от 2,5 до 9 норм, средние значения  $172,08 \pm 111,54$  нг/мл (Таблица 26). Наиболее высокие значения данного маркера ОПП в моче были зафиксированы у пациенток с аГУС. По данным мировой литературы цистатин С полностью фильтруется в почечных клубочках и метаболизируется в

проксимальных канальцах нефрона, таким образом обнаружение цистатина С в моче является маркером нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах.

При анализе уровня цистатина С в моче у пациенток с АГУС были получены повышенные значения у двух пациенток, у третьей пациентки результаты были зафиксированы в референсных интервалах. В группе пациенток с HELLP-синдромом уровень цистатина С был повышен у 4 пациенток: у двух пациенток ниже 100 нг/мл (более 2N), у двух других около 400 нг/мл (более 9N). Полученные результаты демонстрируют нам повреждение проксимальных канальцев в обеих группах пациенток с ТМА, более выраженное у пациенток с аГУС (Рисунок 32).

**Подокаликсин** определялся в моче у всех (100%) пациенток с аГУС и HELLP-синдромом (средние значения  $0,45 \pm 0,9$  нг/мл), что свидетельствует о поражении подоцитов у всех пациенток с ТМА (Таблица 26). Большие значения продемонстрировали пациентки с HELLP-синдромом (Рисунок 32).

Таблица 26 – Содержание маркеров ОПП в моче у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом, Ме, [Q1; Q3]

	Гр. 1. аГУС; n = 3	Гр. 2. HELLP-синдром; n = 6
Ретинол-связывающий белок, 0,01–0,54 мг/л	388,67 [54,69; 472,19]	353,69 [159,40; 554,04]
$\alpha$ 1-микроглобулин, 0–12 мг/л	21,08 [20,00; 24,00]	20,04 [18,15; 22,02]
KIM-1, 630–5600 пг/мл	8627,50 [2929,00; 11712,50]	6149,83 [2836,75; 11597,50]
NGAL, 0,7–9,6 нг/мл	6,68 [2,42; 102,03]	31,31 [2,88; 71,12]
Подокаликсин, 0 нг/мл	0,36 [0,19; 0,54]	0,51 [0,38; 0,60]
Цистатин С, 10–44 нг/мл	148,64 [21,59; 395,12]	74,84 [29,55; 381,61]
Креатинин, 53–90 мкмоль/л	474,40 [187,00; 617,00]	100,20 [66,60; 282,52]
Протеинурия, 0–0,3 г/л	1,67 [0,68; 2,34]	1,87 [0,89; 2,75]

Сопоставить полученные результаты с данными мировой литературы затруднительно в связи с тем, что в большинстве случаев этот показатель рассчитывается как отношение подокаликсина к креатинину в моче, который не был анализирован у пациенток с аГУС. Креатинин в моче был анализирован только трем пациенткам с HELLP-синдромом, что позволило рассчитать соотношение подокаликсина к креатинину в моче. Полученные результаты: 38,47; 75,45 и 61,72. Таким образом, поражение нефрона было выявлено не только на уровне канальцев, но и в почечных клубочках.

Одна пациентка из первой группы продемонстрировала хоть и повышенный, но значимо меньший уровень ретинол-связывающего белка (54,69 мг/л, тогда как результаты у других пациенток варьировались в диапазоне от 190 до 780 мг/л). Также у этой женщины не было отмечено повышения н цистатина С, NGAL и KIM-1, что, по-видимому, свидетельствует о меньшей степени почечного повреждения.

Таблица 27 – Признаки поражения почек и содержание маркеров ОПП в моче у каждой из обследованных пациенток с аГУС и HELLP-синдромом

№	Олигурия	креатинин	ПУ	RBP	$\alpha$ 1-микроглобулин	KIM-1	NGAL	цистатин С	Подокаликсин
Пациентки с HELLP- синдромом									
1	+/-	282,3	2,6	258,7	20,0	11070,0	56,9	371,5	0,39
2	+/-	210,6	0,7	448,7	16,0	3343,0	6,5	55,2	0,65
3	-/-	121,8	2,8	478,7	20,0	13180,0	3,6	94,5	0,45
4	-/-	78,6	1,0	780,0	20,0	3648,0	113,6	411,8	0,57
5	-/-	77,2	2,7	65,4	27,9	1318,0	0,7	16,4	0,58
6	-/-	66,6	1,1	190,7	18,9	4340,0	6,5	33,9	0,34
Пациентки с аГУС									
1	+/+	617,0	2,3	54,7	20,0	2929,0	6,7	21,6	0,54
2	+/+	474,4	0,7	472,2	21,1	8627,5	102,0	395,1	0,35
3	+/+	187	1,7	388,7	24,0	11712,5	2,4	148,6	0,19

\*цветом показаны результаты, превышающие референсные значения

Также в группе с HELLP-синдромом была зафиксирована аналогичная картина повышения маркеров ОПП: уровень ретинол-связывающего белка составил 65,39 мг/л, а результаты анализов мочи на цистатин С, NGAL и KIM-1 соответствовали минимальным значениям в данной группе. Однако уровень  $\alpha$ 1-микроглобулина в моче у этой пациентки был максимальным из всех протестированных образцов (27,94 пг/мл).

Учитывая тот факт, что проанализированные нами биомаркеры отражают поражение различных отделов нефрона, мы оценили их возможные связи между собой. Выявлены прямые корреляции между маркерами, отражающими повреждение проксимальных отделов нефрона: RBP и цистатином С ( $r_s = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ); NGAL и цистатином С ( $r_s = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ), а также цистатина С и KIM-1 ( $r_s = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о максимальном поражении именно этого отдела нефрона. Выявлена сильная обратная связь между подокаликсином и KIM-1 ( $r_s = -0,78$ ;  $p < 0,01$ ) и подокаликсином и цистатином С ( $r_s = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что сложно трактовать однозначно. Однако, вероятно, данная связь может свидетельствовать о первоэтапности поражения канальцев, чувствительных к ишемии, а затем уже развитию гломерулярного поражения.

Были выявлены связи креатинина с цистатином С ( $r_s = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и подокаликсином ( $r_s = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Также мы проанализировали связи других лабораторных показателей с уровнем биомаркеров ОПП. Были выявлены множественные корреляции: прямые значимые связи между ЛДГ и RBP ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ); ЛДГ и NGAL ( $r_s = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ); ЛДГ и цистатином С ( $r_s = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ), что также было ожидаемым результатом. Вероятно, гемоглинурийное поражение канальцев связано с большей выраженностью микроангиопатического гемолиза. Кроме этого, были выявлены обратные корреляции: гемоглобина с цистатином С ( $r_s = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ); уровня тромбоцитов с RBP ( $r_s = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ) и KIM-1 ( $r_s = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание сильная прямая связь между подокаликсином и уровнем тромбоцитов ( $r_s = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ) (Таблица 28).

Таблица 28 – Корреляции уровней маркеров ОПП между собой и с лабораторными показателями

	Цистатин С	Подокаликсин	ЛДГ	Гемоглобин	Тромбоциты
RBP	$p < 0,05$ $r_s = 0,66$	–	$p < 0,05$ $r_s = 0,63$	$p < 0,05$ $r_s = -0,5$	$p < 0,05$ $r_s = -0,57$
NGAL	$p < 0,05$ $r_s = 0,53$	–	$p < 0,01$ $r_s = 0,60$	–	–
Цистатин С	–	$p < 0,05$ $r_s = -0,61$	$p < 0,05$ $r_s = 0,54$	$p < 0,05$ $r_s = -0,52$	–
KIM-1	$p < 0,05$ $r_s = 0,56$	$p < 0,01$ $r_s = -0,78$	–	–	$p < 0,05$ $r_s = -0,65$
Креатинин	$p < 0,05$ $r_s = 0,48$	$p < 0,05$ $r_s = -0,51$	–	–	–
Подокаликсин	$p < 0,05$ $r_s = -0,61$	–	–	–	$p < 0,05$ $r_s = 0,74$

Примечание:  $p$  – показатель значимости;  $r_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

### 3.5.6. Параметры внутрипочечной гемодинамики

Скоростные показатели венозного кровотока и периферического сопротивления на уровне магистральных почечных сосудов не отличались у пациенток из всех групп. У всех пациенток из первой, второй и четвертой групп было отмечено обеднение дистального почечного кровотока. Минимальные значения систолических скоростей были зафиксированы у пациентки с аГУС и составили на уровне дуговых артерий 0,11 м/с, междольевых артерий 0,17 м/с. В первой ( $0,36 \pm 0,07$  м/с для МА и  $0,25 \pm 0,08$  м/с для ДА) и второй ( $0,35 \pm 0,05$  м/с для МА и  $0,24 \pm 0,05$  м/с для ДА) группах минимальные систолические скорости на уровне МА и ДА были значимо снижены по сравнению с пациентками из четвертой группы ( $0,39 \pm 0,03$  м/с для МА и  $0,32 \pm 0,04$  м/с для ДА) и здоровыми беременными женщинами ( $0,44 \pm 0,07$  для МА и  $0,41 \pm 0,14$  м/с для ДА) ( $p < 0,005$ ).

Также у всех больных с ТМА была выявлена мозаичность кровотока, которая проявлялась чередованием различных форм спектров кровотока на уровне МА и ДА (низко-, нормо- и высокорезистивных) и значительными колебаниями RI от 0,40 до 0,75 в различных исследуемых точках в обеих почках на одном

сосудистом уровне (при сравнении этого показателя у здоровых женщин во всех точках были получены одинаковые значения) (Таблица 29).

Таблица 29 – Колебания RI у пациенток с различными вариантами ТМА (норморезистивные спектры при RI от 0,55 до 0,65)

	Междолевые артерии		Дуговые артерии	
	RI max	RI min	RI max	RI min
Группа 1. Пациентки с аГУС; (n = 13)	0,82 ± 0,02	0,71 ± 0,08	0,80 ± 0,05	0,68 ± 0,09
Группа 2. Пациентки с HELLP-синдромом; (n = 20)	0,70 ± 0,04	0,55 ± 0,06	0,74 ± 0,06	0,56 ± 0,08
Группа 4. Пациентки с ПЭ; (n = 16)	0,65 ± 0,02	0,53 ± 0,01	0,63 ± 0,02	0,51 ± 0,03
Группа 5. Контрольная группа; (n = 6)	0,61 ± 0,05	0,56 ± 0,03	0,61 ± 0,3	0,56 ± 0,03
	<i>p</i> 1,2;1,4 < 0,005	<i>p</i> 1,2;1,5 < 0,005	<i>p</i> 1,2;1,5 < 0,005	<i>p</i> 1,2;1,5 < 0,005
	<i>p</i> 1,5 < 0,001	<i>p</i> 1,4 < 0,001	<i>p</i> 1,4 < 0,001	<i>p</i> 1,4 < 0,001
	<i>p</i> 2,4 < 0,005	<i>p</i> 2,4 < 0,005	<i>p</i> 2,4;2,5 < 0,005	<i>p</i> 2,4 < 0,005
	<i>p</i> 2,5 < 0,001	<i>p</i> 2,5 < 0,001		<i>p</i> 4,5 < 0,005

У 7 (53,85%) пациенток с аГУС было выявлено наличие артериовенозных шунтов. У 9 (45,00%) пациенток с HELLP синдромом (у 3 из них было выявлено множественное наличие ав-шунтов) и у 10 (62,50%) пациенток с ПЭ были выявлены артериовенозные (АВ) шунты на уровне МА (Рисунок 33). Наличие спленоренальных шунтов отмечалось у 3 пациенток (23,08%) из первой группы, 4 (20%) женщин из второй группы и 2 (12,5%) из четвертой (Рисунок 34). У контрольной группы артериовенозные или спленоренальные шунты зафиксированы не были. Инфаркт почки был выявлен только у 1 пациентки с аГУС.

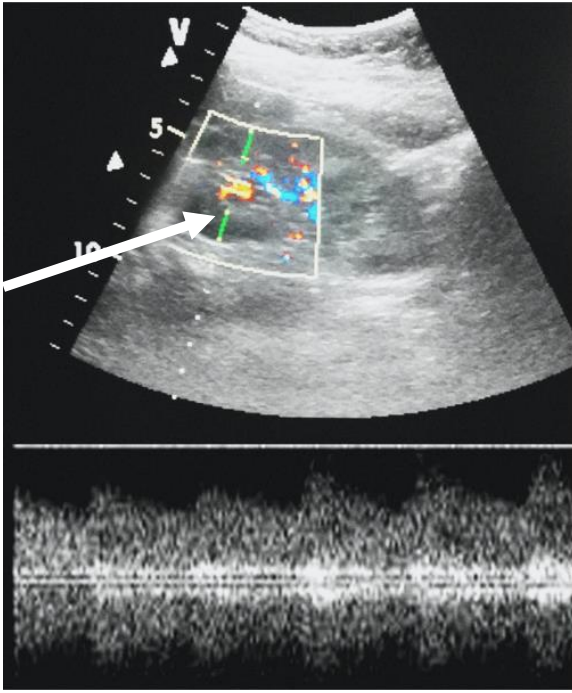


Рисунок 33 – УЗДГ почечных артерий. Артерио-венозный шунт у пациентки с аГУС

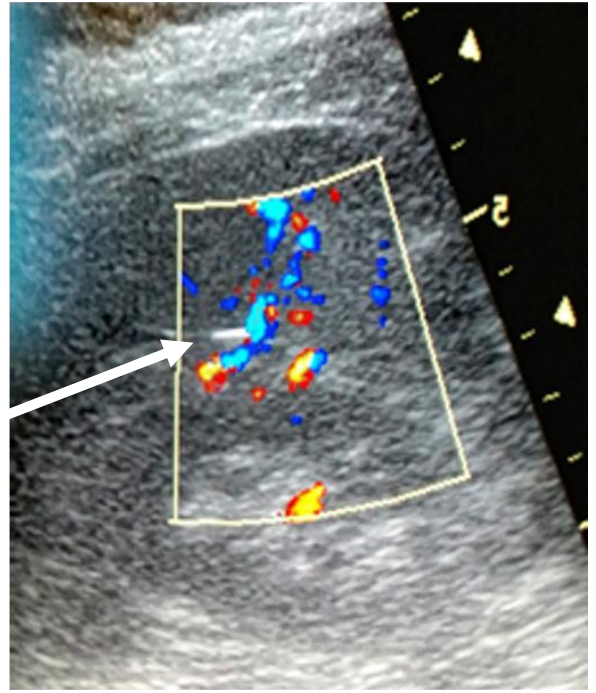


Рисунок 34 – УЗДГ почечных артерий. Сплено-ренальный шунт у пациентки с аГУС



### 3.6. Лечение

В качестве лечения патогенетическую терапию Экулизумабом получали 24 из 71 (33,8%) пациентки с аГУС. Такой низкий процент связан с тем, что данный препарат широко начал использоваться в акушерской практике для лечения аГУС с 2016 года, поэтому все пациентки, входящие в наше исследование с 2011 по 2015 год, не получали антикомплементарную терапию.

Процедуры гемотрансфузии потребовались 42 из 71 (59,15%) пациенткам с аГУС, в том числе тромбомассы в 38,80% случаев (24 пациентки). Всем пациенткам из первой группы проводилась плазмотерапия в режиме обмена (Рисунок 35). В группе с HELLP-синдромом 54 пациентки (43,55%) получали лечение свежезамороженной плазмой. В группе с другими вариантами ТМА 9 женщин (69,23%), 5 из которых с верифицированным диагнозом ТТП, получали сеансы плазмообмена. К сожалению, точные объемы замещения известны у малого процента больных.

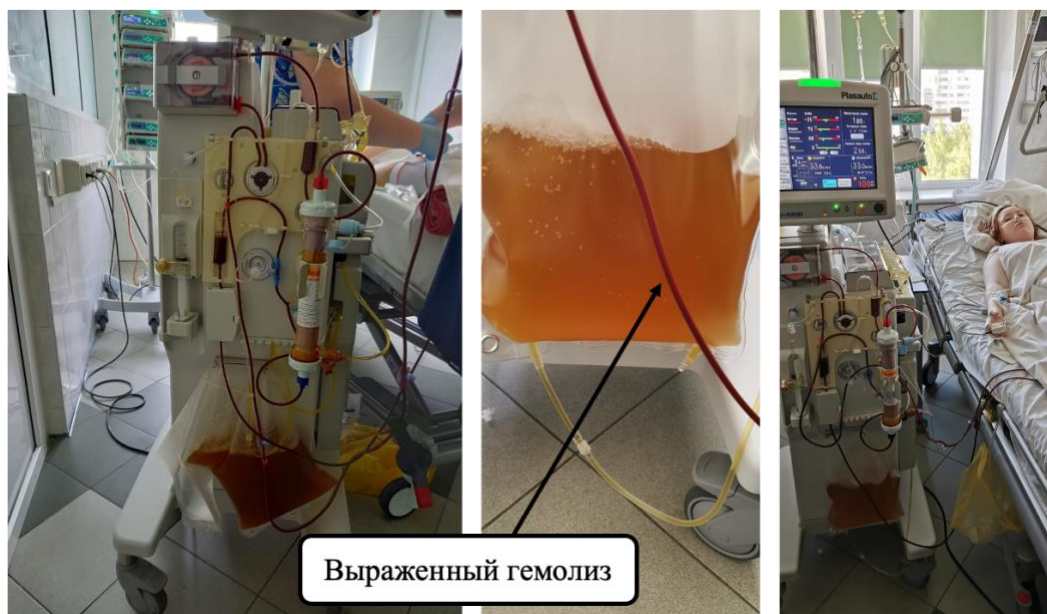


Рисунок 35 – Плазмообмен у пациентки с аГУС

Пациентки из групп с ПЭ и с повышенным АД из других групп в качестве антигипертензивной терапии преимущественно получали препараты стимуляторы центральных альфа-2-адреноцепторов (Метилдопа). При неэффективности данной терапии присоединялся селективный блокатор "медленных" кальциевых каналов (Нифедипин).

#### 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У всех пациентов с различными вариантами ТМА в акушерской практике, наблюдавшихся в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России с 2011 по 2021 гг. и отбираемых нами в исследование, были выявлены различные признаки поражения почек: нарушение их функции в сочетании с изменениями мочевого осадка и протеинурии различной степени выраженности или в их отсутствии и/или артериальная гипертензия.

Наши результаты продемонстрировали максимальную тяжесть **поражения почек** у пациенток с аГУС: у всех пациенток отмечались признаки ОПШ. Полученные данные сопоставимы с данными литературы. По данным крупнейшего когортного исследования A. Briel и соавт. (2017) у всех пациентов с аГУС было выявлено поражение почек, в том числе с формированием ОПШ, проведение гемодиализа потребовалось в 71% случаев уже на момент постановки диагноза, а при динамическом наблюдении терминальная почечная недостаточность развилась в 53% случаев. В дальнейшем 27% пациентам с аГУС была выполнена трансплантация почки [46]. По данным исследования F. Fakhouri и соавт. (2010), у 62% пациентов с аГУС терминальная почечная недостаточность развилась в течение первого месяца от дебюта заболевания, а при дальнейшем динамическом наблюдении их количество увеличилось до 76% [47]. Своевременное начало антикомплементарной терапии может приводить к существенному регрессу азотемии и восстановлению функции почек у пациенток с аГУС. В нашем исследовании у 80% пациенток, получавших Экулизумаб, функция почек восстановилась полностью. У 5 пациенток после лечения Экулизумабом сохранилось снижение функция почек, что может быть связано с наличием необратимых изменений почечной ткани или с отсроченным началом терапии. По данным литературы без терапии Экулизумабом более 50% пациенток в последующем достигали терминальной стадии почечной недостаточности, нуждающейся в гемодиализе, а более 25% нуждались в трансплантации почки [45]. Также стоит отметить, что согласно данным литературы, изолированный

плазмообмен, который является терапией первой линии при аГУС, даже при восстановлении гематологических показателей, может не привести к регрессу почечной ТМА, особенно если инициация терапии произошла отсрочено или поздно [70,71,81]. В нашем исследовании среди пациенток, не получавших антикомплементарную терапию, функция почек восстановилась только у 2% пациенток (1 из 47 женщин).

Долгое время считалось, что основное отличие HELLP-синдрома от аГУС заключается в отсутствии поражения почек, тогда как при аГУС поражение почек возникает практически в 100% случаях. Однако значимость ОПП при HELLP-синдроме до настоящего времени остается недооцененной. По данным литературы частота развития ОПП при HELLP синдроме варьирует от 7,7% до 65% [90,194,195,196,197]. В нашем исследовании ОПП зарегистрировано у 39% женщин с HELLP-синдромом. При этом стоит отметить, что диагноз аГУС был установлен в случае отсутствия регресса признаков ТМА после родоразрешения в течение 48–72 часов и исключения других причин. Тогда как в мировых исследованиях такого четкого разделения преимущественно не проводилось. Таким образом, аГУС мог быть ошибочно принят за HELLP-синдром, тем самым искажая частоту ОПП при HELLP-синдроме. В литературе имеются описания достаточно тяжелых вариантов ОПП, которые требовали проведения ЗПТ при HELLP-синдроме, однако практически у всех пациентов функция почек быстро восстанавливалась [94]. Схожие результаты мы получили и в нашей когорте: на момент выписки все пациентки с HELLP-синдромом полностью восстановили функцию почек.

Для пациентов с ТТП поражение почек с развитием ОПП, высоким креатинином, анурией, стойкой гипертензией и потребностью в диализе описывается гораздо реже, чем при других вариантах ТМА. В 4 исследованиях пациенток с ТТП различные признаки ОПП были зафиксированы у 1 из 18, 3 из 31, 0 из 50 и 0 из 16 случаев [198, 199, 200, 201]. Схожие результаты были получены в нашем исследовании: уровень креатинина был повышен только у одной из пяти пациенток с ТТП до 101,1 мкмоль/л.

При анализе содержания **маркеров ОПП** (ретинол-связывающий белок,  $\alpha$ 1-микроглобулин, цистатин С, подоксаликсин, NGAL и KIM-1) в моче у всех пациенток из обеих групп было выявлено повышение как минимум трех маркеров ОПП. Однако в группе пациенток с HELLP-синдромом у 3 из 6 обследуемых пациенток поражение почек носило субклинический характер: при нормальном уровне азотемии, количество повышенных маркеров ОПП колебалось от трех до пяти. Этот результат может быть объяснен рядом причин: физиологические особенности снижения креатинина при нормально протекающей беременности могут маскировать референсными значениями снижение функции почек, а также запаздывание повышения уровня креатинина. Кроме того, своевременное родоразрешение у таких пациенток в некоторых случаях позволяло купировать развитие жизнеугрожающего эпизода ТМА. Частота развития клинически выраженного ОПП была прямо ассоциирована с числом одновременно повышенных биомаркеров. Таким образом, учитывая выявление маркеров ОПП у пациенток с отсутствием клинических критериев ОПП, можно предположить, что маркеры ОПП имеют преимущество в сравнении с креатинином. Повышение содержания исследуемых нами маркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом сопоставить с данными мировой литературы затруднительно в виду малого количества исследований. Однако при анализе аналогичных биомаркеров у пациенток с ПЭ мы получили схожие результаты.

Данные литературы об анализе уровня **NGAL** у пациенток с ПЭ соответствуют противоречивым результатам, полученным в нашем исследовании: у двух пациенток с аГУС (617 мкмоль/л и 187 мкмоль/л) и двух с HELLP-синдромом (210,6 мкмоль/л и 121,8 мкмоль/л) уровень NGAL сохранялся в референсных интервалах. Тогда как у одной пациентки (HELLP-синдром) с максимальным повышением уровня NGAL до 11N уровень креатинина составил 78,6 мкмоль/л. По данным некоторых работ выявлено статистически значимое увеличение уровня NGAL у пациенток с ПЭ [6, 8, 9], а по результатам других исследований подтверждения повышения концентрации NGAL не было [10].

По данным литературы концентрация **KIM-1** в моче статистически значимо увеличивается при ПЭ с последующей нормализацией после родоразрешения [6,7], а также KIM-1 является наиболее перспективным биомаркером для скрининга, мониторинга и определения прогноза ОПП у пациенток с ПЭ [5, 144]. В нашем исследовании уровень KIM-1 был повышен у 4 из 9 (44%) пациенток: 2 пациентки с аГУС и 2 пациентки с HELLP-синдромом. При сопоставлении уровней KIM-1 и цистатина С мочи мы получили схожие результаты: уровни этих маркеров были повышены у одних и тех же пациенток.

**Цистатин С** является наиболее изученным биомаркером повреждения почек. Применение его как функционального биомаркера функции почек хорошо изучено и считается крайне перспективным при гестации, так как содержание цистатина С не зависит от физиологических изменений, связанных с беременностью [167]. Чувствительность и специфичность цистатина С по данным литературы для определения ОПП при ПЭ составляют 88,2% и 98,04% соответственно [168]. В нашем исследовании значения цистатина С превышали референсный интервал, что соответствует многочисленным исследованиям [12,165]. Однако в одном случае диализопотребного ОПП с уровнем креатинина 617 мкмоль/л (женщина, которая продемонстрировала нормальный уровень NGAL и KIM-1) его значение было нормальным. Что, вероятно, свидетельствует о том, что на данный момент, ориентироваться предпочтительнее на комплексный результат различных биомаркеров.

Было установлено, что статистически значимое увеличение концентрации **ретинол-связывающего белка** в моче наблюдалось при ПЭ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [5]. Изменение концентрации  **$\alpha$ -1-микроглобулина** доподлинно не изучено, однако отмечается увеличение концентрации  $\alpha$ -1-микроглобулина в сыворотке крови женщин с ПЭ [148]. В нашем исследовании ретинол-связывающий белок и  $\alpha$ -1-микроглобулин были повышены у всех пациенток, что свидетельствует о поражении канальцевого аппарата почек.

Также у всех пациенток с ТМА был обнаружен повышенный уровень **подокаликсина**. Показано, что содержание подокаликсина в моче коррелирует с количеством потерянных подоцитов и является признаком поражения почечных клубочков. При нефропатиях во время беременности информативность оценки содержания подокаликсина в моче остается малоизученной. Однако у пациенток с ПЭ показано увеличение содержания подокаликсина в моче [156,157,158,159], нормализующееся после родоразрешения [160]. X. Wei и соавт. (2020) оценили связь между клинико-патологическими особенностями почечной ТМА и повреждением подоцитов с помощью морфологического исследования почечного биоптата с окрашиванием специфических маркеров (синаптоподин и подокаликсин). По результатам отмечалось преимущественное повреждение подоцитов во всех образцах, а также уровни маркеров были тесно связаны с клинико-патологическими особенностями и почечным прогнозом [202].

Повышение всех исследуемых биомаркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом доказывает тот факт, что поражение почек происходит комплексно: и на уровне гломерулярного аппарата, и на уровне канальцев. Полученный результат также подтверждают выявленные значимые прямые связи между биомаркерами, характеризующими повреждение проксимальных канальцев, а также между маркерами, характеризующими как проксимальное, так и дистальное повреждение.

**Морфологические исследования**, проведенные умершим пациенткам с аГУС, демонстрируют практически тотальное повреждение почечной ткани (обширные некротические изменения с субтотальным некрозом многих клубочков, очаговые выраженные периваскулярные кровоизлияния, а также зоны повреждения эндотелия в виде отека эндотелия, тромбов и сладжей эритроцитов, выраженное повреждение канальцевого эпителия с ишемическим сморщиванием, дистрофией, полной либо частичной утратой «щеточной каймы» с неравномерным снижением высоты канальцевого эпителия канальцевого эпителия и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны или зонами некрозов).

Выявленная отрицательная корреляция между подокаликсином и KIM-1 может, вероятно, свидетельствовать о том, что канальцы более чувствительны к ишемии и соответственно поражаются первыми, а клубочки менее чувствительны, и для реализации тяжелого гломерулярного повреждения им требуется больше времени.

При анализе корреляций между биомаркерами ОПП и протеинурией получены разнонаправленные данные (были выявлены умеренная положительная связь с  $\alpha$ 1-микроглобулином и достоверные отрицательные связи с NGAL и ретинол-связывающим белком), что, по-видимому, объясняется тем, что тяжесть поражения почек не определяется выраженностью протеинурии. Однако следует учитывать небольшой объем выборки, а также неодномоментность определения уровня белка в моче и маркеров ОПП, что определяет некоторые ограничения на интерпретацию полученных данных и требует дальнейшего изучения.

Также интересным результатом нашего исследования стало обнаружение **эритроцитурии и лейкоцитурии** у пациентов с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА. Обычно, мочевой осадок при тяжелом почечном повреждении в акушерстве исследовать затруднительно в связи с частым развитием олиго/анурии. По-видимому, именно поэтому среди всех вариантов ТМА мочевой осадок активно изучался только у пациенток с ТТП, при которой ОПП встречается реже. Согласно результатам исследований, около 50% всех пациентов с ТТП имело эритроцит- и гемоглобинурию, а также значимое количество лейкоцитов. Более чем у 30% была зафиксирована протеинурия вплоть до нефротического уровня [104]. По-видимому, выявленный феномен отчасти напоминает повреждение почек при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, когда чувствительные к ишемии канальцы дополнительно повреждаются свободным гемоглобином [203,204,205,206]. Вероятно, свободный гемоглобин, который не успел связаться с гаптоглобином, свободно проходит через базальную мембрану, однако в канальцах происходит формирование гемоглобиновых слепков, которые в свою очередь приводят к повреждению канальцевого эпителия, потенцируют их ишемию, а также могут способствовать

последующему острому канальцевому некрозу [203,204,205]. Возможно, поражение канальцев предшествует гломерулярному повреждению почек. Это подтверждает результат морфологического посмертного исследования нефробиоптата пациентки, умершей от ТЭЛА, в котором были выявлены признаки выраженного повреждения канальцевого эпителия с его дистрофией и утратой «щеточной каймы» в отсутствие значимых гломерулярных повреждений. Данной пациентке была инициирована терапия Экулизумабом на третьи сутки после родоразрешения, на фоне которой произошел быстрый регресс ОПП. В других морфологических исследованиях также отмечалось повреждение канальцев различной степени выраженности. Это может свидетельствовать об ишемии и токсическом действии свободного гемоглобина при ТМА [207].

В группе с ПЭ при исследовании мочевого осадка изменений выявлено не было. По данным литературы ОПП осложняет от 1% до 5% случаев ПЭ [91,92], что соответствует полученным нами данным: у 4 пациенток с тяжелой ПЭ было выявлено ОПП, признаки которого регрессировали самостоятельно после родоразрешения. Протеинурия максимальной степени выраженности отмечалась у пациенток с аГУС и тяжелой ПЭ.

По данным проведенной **УЗДГ почечных артерий** у всех пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и ПЭ были выявлены признаки ишемического поражения почек, такие как обеднение почечного кровотока и снижение скоростных показателей в МА и ДА. Инфаркт почки, являющийся прямым доказательством тромбоза внутривисочечных сосудов, был выявлен только у одной пациентки с аГУС, что соответствует данным мировой литературы, согласно которым инфаркт почки выявляется не у всех пациенток с ТМА [208]. Согласно литературным данным, при исследовании УЗДГ почечных артерий у пациентов с аГУС в острую стадию было выявлено отсутствие периферического кровотока, которое было расценено как признак острой ишемии [209, 210]. Чередование высоко-, нормо- и низкорезистивных форм спектров кровотока, выявленное у пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и ПЭ в исследовании, вероятно, характеризует процесс тромбообразования с нарастанием периферического



сопротивления и повышением резистивных показателей [211], а также формирования артериовенозного шунтирования для снижения периферического сопротивления и соответственно снижения резистивных показателей [212]. Что подтверждает выявленное в нашем исследовании АВ-шунтирование у 54% пациенток с аГУС, 45% с HELLP-синдромом и 62,5% женщин с ПЭ. Схожие результаты были выявлены в исследовании детей с аГУС в острую фазу [209]. Другой компенсаторной реакцией к почечной ишемии является формирование сплено-ренальных шунтов, выявленное у 23% пациенток с аГУС, 20% с HELLP-синдромом и 12,5% женщин с ПЭ.

Таким образом, выявленные при УЗДГ изменения соответствуют признакам ТМА, описанным при различных вариантах ТМА, таких как АФС-ассоциированная нефропатия [188], ТМА после перенесенного в детстве ГУС и генетические тромбофилии [208].

Важным результатом нашего исследования стала связь **неблагоприятных исходов беременности** и наличия ОПП у пациенток с ТМА. Для пациенток с аГУС такую закономерность проследить невозможно, так как у всех пациенток были выявлены признаки ОПП, соответственно все неблагоприятные исходы (100%) сопровождалась признаками ОПП. Однако у 63% пациенток из второй группы с антенатальной или ранней неонатальной гибелью плода были зарегистрированы признаки ОПП. В группе с другими вариантами ТМА у 2 из 3 пациенток с антенатальной гибелью плода были признаки ОПП. Даже в группе с ПЭ у 1 из 3 пациенток с гибелью плода в раннем послеродовом периоде были выявлены признаки ОПП. Стоит отметить, что при наличии ОПП процент неблагоприятных исходов родов у всех пациенток с ТМА увеличивался с 10% до 33%. Таким образом, в том числе с учетом данных логистической регрессии, ОПП при различных вариантах ТМА является фактором риска неблагоприятного исхода родов.

При анализе литературных данных можно сделать вывод, что общий процент неблагоприятных исходов беременности у пациенток с HELLP-синдромом увеличивался с 7–16% до 34% при наличии ОПП. В исследовании А.

Gul и соавт. (2004) была обнаружена прямая связь перинатальной смертности у пациенток с HELLP-синдромом с тяжестью поражения почек. Процент неблагоприятных исходов беременности повышался с 11,8% до 37,5% при уровне креатинина более 176,8 мкмоль/л [213].

Также наличие ОПП является независимым фактором риска для неблагоприятных **материнских исходов**. В нашем исследовании летальные исходы были отмечены только в группе пациенток с аГУС. Однако при анализе исследования С. Huang и соавт. (2017) отмечалась значимая связь ОПП с материнской смертностью при HELLP-синдроме [26,90]. Также по данным работы В. Sibai и соавт. (2007) было зарегистрировано увеличение материнской смертности при HELLP-синдроме с 0–12% без ОПП до 34% с его наличием [214,215].

Отношение концентраций **sFlt-1/PlGF** в настоящее время рассматривается как крайне перспективный маркер, позволяющий оценивать вероятность развития ПЭ или ее верификацию при заболеваниях почек или артериальной гипертензии [186,187]. Однако мало что известно об ангиогенном профиле беременностей, осложненных HELLP-синдромом и аГУС. По данным литературы соотношение sFlt1/PlGF при изолированном HELLP-синдроме имело более низкие значения, чем при ПЭ или при её сочетании с HELLP-синдромом [216].

Проведенное нами исследование на более маленькой выборке пациенток (35 пациенток с HELLP-синдромом) по сравнению концентраций маркеров ПЭ у женщин с HELLP-синдромом и ПЭ позволили предположить, что HELLP-синдром не является более тяжелым вариантом ПЭ, так как соотношение sFlt1 и PlGF у пациенток с ПЭ оказалось практически в 2 раза выше, чем у пациенток с HELLP-синдромом [217]. В настоящем исследовании мы получили аналогичные результаты: более высокий уровень маркеров ПЭ был выявлен у женщин с тяжелой ПЭ и умеренной ПЭ по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом и аГУС. Стоит отметить, что в группе пациенток с аГУС результаты были минимальными. Это позволяет подтвердить гипотезу о том, что

механизмы развития ПЭ и HELLP-синдрома различны, и что дисбаланс sFlt-1/PlGF с формированием ПЭ или без служит всего лишь фактором риска для реализации более грозных вариантов ТМА. У 11 пациенток с HELLP-синдромом уровень маркеров ПЭ на протяжении всей беременности не превышал нормального диапазона, однако практически все из них имели картину достаточно тяжелого течения заболевания. У 2 пациенток была картина клинически выраженного ОПП, у 3 пациенток была диагностирована тяжелая АГ стойкого течения (АД > 160/100 мм рт. ст.), одна из женщин продемонстрировала один из самых тяжелых вариантов цитолиза с уровнем печеночных трансаминаз более 2000Ед/л. Массивная протеинурия была выявлена у 5 пациенток с нормальным уровнем маркеров ПЭ. Также стоит отметить, что у 7 из 11 пациенток с HELLP-синдромом и нормальным уровнем sFlt-1/PlGF отмечен неблагоприятный перинатальный исход: у 4 пациенток была диагностирована антенатальная гибель плода, у 3 – гибель младенца в раннем послеродовом периоде. Хотя очевидной связи с исходами родов и маркерами ПЭ выявлено не было, о связи маркеров ПЭ с тяжестью ПЭ косвенно может свидетельствовать выявленная достоверная обратная корреляция со сроком родоразрешения, а также весом и ростом плода. Также при анализе корреляций были выявлены достоверные прямые связи маркеров ПЭ с протеинурией и креатинином, а также обратные корреляции для маркеров ПЭ с гемоглобином и эритроцитами в крови. Таким образом, более высокие значения соотношения sFlt-1/PlGF отражают тяжесть ПЭ.

У пациенток с ТМА было выявлено множественное поражение различных систем и органов. Помимо почечной дисфункции, на первый план выходило поражение печени, нервной системы и органа зрения. Считается, что **поражение печени** не характерно для аГУС, тогда как для HELLP-синдрома цитолиз является одним из критериев постановки диагноза. Однако зарегистрированный цитолиз в группе пациенток с аГУС, который в полтора раза превышал средние показатели АЛТ и АСТ при HELLP-синдроме и выявлялся практически у всех пациенток, позволил еще раз подтвердить возможность поражения печени при аГУС. Схожие

результаты были получены зарубежными коллегами в серии акушерского аГУС, состоявшей из 49 женщин [218]. Полученные значения, в том числе выявленный цитоллиз в группе пациенток с ТТП и сепсисом, позволяет нам предположить, что цитоллиз является одним из основных проявлений любых вариантов ТМА.

Исследование **уровня ЛДГ и шизоцитов** проводилось только пациенткам из первых трех групп, так как данные лабораторные тесты не входят в рутинное обследование. Согласно полученным данным, уровень ЛДГ и шизоцитов был значительно повышен в первых трех группах пациенток, что является признаком гемолиза. Во второй группе была выявлена корреляция уровня ЛДГ с уровнем креатинина и мочевины. Аналогичная связь была выявлена у пациенток из третьей группы, что косвенно подтверждает связь тяжести поражения почек с выраженностью микроангиопатического гемолиза. Кроме того, во второй группе пациенток была выявлена прямая связь между уровнем общего билирубина и ЛДГ.

Также стоит отметить выявленное нами повышение уровня общего билирубина у пациенток с аГУС. В группах пациенток с HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА повышение общего билирубина отмечалось у единичных пациенток, тогда как у пациенток с ПЭ и здоровых беременных женщин уровень общего билирубина сохранялся в норме. Данный результат может свидетельствовать о выраженности микроангиопатического гемолиза. Согласно данным S. Etkilinc и соавт. (2017) у 171 пациентки с HELLP-синдромом помимо повышения ЛДГ и тромбоцитопении было выявлено повышение общего билирубина, что было отмечено как прогностически неблагоприятный маркер для матери [219].

Самыми частыми **неврологическими проявлениями** ТМА являлась головная боль (чаще по типу мигрени с эпизодами светобоязни и мелькания мушек перед глазами), а также различные когнитивные нарушения (нарушение ориентации во времени и пространстве, обмороки) [220]. Поражение нервной системы такого характера является характерным для различных вариантов ТМА и описывается, например, при синдроме Снеддона. Это орфанное заболевание из

группы невоспалительных тромботических васкулопатий, характеризующееся цереброваскулярными нарушениями и распространенным ливедо [221]. Стоит отметить, что в нашем исследовании у 8 пациенток был инструментально подтвержден ОНМК в вертебро-базилярном бассейне преимущественно по ишемическому типу (в одном случае по геморрагическому), что при ТМА происходит вследствие повышенного тромбообразования. Однако к моменту выписки ни одна пациентка из исследуемых не имела неврологических проявлений или жалоб, что характеризует обратимый характер поражения головного мозга при ТМА. Полученные результаты соответствуют литературным данным: у 80% пациентов с ТМА отмечается регресс различных неврологических нарушений, что скорее всего связано с небольшим объемом или локализацией участков нарушения мозгового кровообращения [222].

Помимо поражения сосудов почек, головного мозга и печени мишенью при ТМА также могут являться сосуды глаз. В нашем исследовании **поражение глаз** преимущественно проявлялось отеком или отслойкой сетчатки вследствие поражения микроциркуляторного русла, что совпадает с литературными данными. В нормальных условиях хориоидальные сосуды снабжают пигментный эпителий сетчатки, функция которого заключается в удалении жидкости из сетчатки, при нарушении происходит накопление субретиальных веществ, что в конечном итоге является причиной отека сетчатки. Есть две гипотезы, которые пытаются объяснить его патофизиологию. Первая гипотеза предполагает, что отек сетчатки является следствием хориоидальной ишемии с повреждением гематоретинального барьера. Вторая гипотеза сводится к нарушению каскада свертывания крови с последующим тромбообразованием в хориоидальной сосудистой сети [223]. Аналогичное повреждение органа зрения отмечается при АФС или КАФС [224]. Симптомы поражения органа зрения при ТМА также могут возникать вследствие ишемического поражения затылочной коры (PRES-синдром), что сопровождается жалобами на инверсию восприятия цветов, выпадение полей зрения или снижения остроты зрения. У одной пациентки с ПЭ в нашем исследовании отмечалось выпадение полей зрения. Синдром задней

обратимой лейкоэнцефалопатии или PRES-синдром проявляется неврологическими нарушениями, в том числе с возможными эпизодами снижения зрения, на фоне вазогенного отека головного мозга впоследствии с обратимым повреждением субкортикального белого вещества задних отделов. Данный синдром может регистрироваться у пациенток с ТМА во время беременности. В литературе имеется описание снижения остроты зрения у пациенток с ПЭ и с HELLP-синдромом [225], а также описание развития искажения цветового восприятия у пациентки с HELLP-синдромом, что является симптомом задней обратимой лейкоэнцефалопатии [226]. Данная патология, в том числе при развитии ОНМК, также может объяснять обратимость неврологических проявлений у пациенток с ТМА [227].

Ранее считалось, что для ТМА не характерно поражение крупных сосудов, однако по данным нашего исследования у пациенток из первых трех групп был выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей, мезентериальный тромбоз, а также ТЭЛА. Одной из гипотез патогенеза массивного тромбообразования является концепция, предложенная в 1998 году С. Kitchens, которая представляет собой избыточный ответ на первоначальный протромботический стимул и носит название тромботического шторма [228], который представляет собой массивное тромбообразование, возникающее в связи с избыточным выбросом провоспалительных цитокинов на фоне ишемического процесса, который обусловлен выраженной активацией образования тромбина и угнетением фибринолиза с потреблением антикоагулянтных факторов [229].

В нашей когорте пациенток ТЭЛА была диагностирована у 4,22% (3 из 71) пациенток с аГУС и у 0,81% (1 из 124) женщин с HELLP-синдромом. Также в пользу выраженной активации внутрисосудистого свертывания свидетельствует значительно повышенный уровень Д-димера у пациенток только из первых трех групп. Учитывая низкую чувствительность и специфичность этого показателя при беременности, полученные результаты сложно трактовать однозначно [230]. Однако в первой и второй группах была выявлена обратная корреляция уровня тромбоцитов с Д-димером, а также уровень Д-димера был положительно значимо

связан с уровнем ЛДГ во второй группе. Кроме этого, выявленная связь функции почек и тромбинемии, что позволяет выделить ее как дополнительный фактор прогрессии эндотелиального повреждения.

Число пациенток, у которых во время беременности отмечается **поражение сердечно-сосудистой системы**, увеличивается во всем мире [231]. В нашем исследовании артериальная гипертензия была выявлена у пациенток со всеми вариантами ТМА. По-видимому, системная эндотелиальная дисфункция и высокий уровень антиангиогенных факторов приводят к гипертензии, связанной с беременностью, а также могут predispose к развитию сердечной недостаточности и дилатации полостей сердца. По результатам исследований N. Bello и соавт. (2013) дилатация полостей сердца выявлялась у 37% женщин с ПЭ [232]. По результатам других исследований признаки сердечной недостаточности были выявлены только в группе пациенток с ТМА по сравнению со здоровой группой-контроля [233]. Также в литературе имеются описания клинических случаев развития перипаретальной кардиомиопатии у пациенток с ТМА [234,235]. В одном случае на фоне дилатации полостей сердца был диагностирован инфаркт миокарда (без поражения крупных коронарных артерий) [236]. По результатам проведенного исследования поражение крупных коронарных сосудов регистрировалось довольно редко: только в первой группе у трех пациенток были выявлены ишемические изменения в сердце. Субстратом для поражения сердца при ТМА могут являться как тромбы микроциркуляторного русла миокарда, так и влияние воспаления, аутоиммунных нарушений, а также негативное воздействие пролактина, которые обсуждаются в генезе перипаретальной кардиомиопатии. В нашем исследовании не стояло задачи диагностировать перипаретальную кардиомиопатию, однако признаки дилатации полостей сердца были выявлены у 3 пациенток из первой группы и 6 из второй, в том числе со снижением фракции выброса.

Также у пациенток из первых трех групп были выявлены признаки серозита от небольшого плеврита/перикардита до анасарки в одном случае у пациентки с

аГУС. В литературе встречаются описания серозита у пациенток с HELLP-синдромом [237].

Менее часто встречаемыми признаками ТМА при беременности является **поражение желудочно-кишечного тракта**. По данным литературы у пациенток с HELLP-синдромом была диагностирована язва двенадцатиперстной кишки с активным кровотечением [238].

Также редким проявлением ТМА является **поражение кожных покровов** в виде геморрагического синдрома, которые в нашем исследовании встречались у пациенток из первых трех групп, что соответствует результатам других исследований. Так, у пациенток с аГУС описана массивная геморрагическая сыпь на туловище, верхних и нижних конечностях, а также петехиальная сыпь [239].



## Заключение

Таким образом, поражение почек во время беременности является одной из актуальных проблем современной медицины. Одной из ведущих причин развития ОПП при беременности является ТМА, наиболее распространёнными вариантами которой являются ПЭ/HELLP-синдром, однако в последнее время отмечается рост заболеваемости аГУС и ТТП.

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту встречаемости ОПП при различных вариантах ТМА, а также неблагоприятное влияние на исходы, высокий риск развития осложнений со стороны матери и плода. Стоит отметить системность ТМА и возможность поражения не только почек, но и различных систем органов, в том числе сердечно-сосудистой и нервной систем, кожи, органа зрения и лёгких. Все варианты ТМА имеют схожую клинико-лабораторную картину, что затрудняет дифференциальную диагностику. Тогда как при акушерских вариантах ТМА основным методом эффективного лечения является экстренное родоразрешение, при «неакушерских» формах ТМА, в частности, аГУС, показано незамедлительное начало патогенетической терапии. В связи с чем высокую актуальность имеет задача поиска маркеров для дифференциальной диагностики различных вариантов ТМА, протекающих с ОПП. К настоящему времени для определения тяжести течения ПЭ или манифестации ПЭ перспективным является использование маркеров ПЭ, таких как отношение sFlt/PlGF.

**Выводы**

1. При всех вариантах акушерской ТМА отмечены схожие проявления поражения почек различной степени выраженности, представленные артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек и/или мочевым синдромом. АГ была зарегистрирована у 100% пациенток с аГУС и ПЭ, у 95% – с HELLP-синдромом и у 62% пациенток с ТТП и вторичной ТМА, ассоциированной с сепсисом. Острое повреждение почек диагностировано у 100% пациенток с аГУС, у 39% – с HELLP-синдромом, у 54% – с другими вариантами ТМА и у 11% пациенток с тяжелой ПЭ. ПУ различной степени выраженности выявлена у 100% пациенток (нефротического уровня при аГУС и тяжелой ПЭ, более 2 г/л при HELLP-синдроме и иных вариантах ТМА и более 1 г/л при умеренной ПЭ); эритроцитурия и лейкоцитурия отмечены только при аГУС, HELLP-синдроме, ТТП и сепсис-ассоциированной ТМА.
2. У всех обследованных пациенток с аГУС и HELLP-синдромом выявлено повышение трех из шести биомаркеров острого повреждения почек. У 3 из 6 пациенток с HELLP-синдромом поражение почек носило субклинический характер. Маркеры повреждения канальцевого аппарата почек были выявлены у всех исследованных пациенток: уровни RBP и  $\alpha$ 1-микроглобулина были повышены у 9/9 (100%), цистатина С у 6/9 (67%), NGAL у 3/9 (33%), а KIM-1 у 4/9 (44%) пациенток обеих групп. Повышение подокаликсина у 9/9 (100%) пациенток свидетельствует о наличии гломерулопатии во всех случаях ТМА, даже без клинических признаков поражения почек.
3. У 100% больных с ТМА при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), выявлено снижение скоростных показателей и обеднение коркового кровотока ( $0,36 \pm 0,07/0,25 \pm 0,08$  м/с для МА/ДА при аГУС;  $0,35 \pm 0,05/0,24 \pm 0,05$  м/с для МА/ДА при HELLP-синдроме;  $0,39 \pm 0,03/0,32 \pm 0,04$  м/с для МА/ДА при ПЭ,  $p < 0,005$ ).

4. У пациенток с аГУС, HELLP-синдромом, ТТП и септической формой ТМА выявлена генерализация микроангиопатического процесса с поражением кожи (14%), сердечно-сосудистой системы (13%), легких (23%) и желудочно-кишечного тракта (1%). Поражение нервной системы (46%), органа зрения (30%) и печени (47%) помимо пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА, также отмечено у пациенток с тяжелой ПЭ.
5. Преэклампсия предшествовала аГУС у 37% женщин и у 100% пациенток с HELLP-синдромом. У женщин с умеренной и тяжелой ПЭ ( $306,62 \pm 54,50$  и  $439,08 \pm 62,29$ ) уровень sFlt/PlGF превышал результат, полученный у пациенток с HELLP-синдромом и аГУС ( $283,85 \pm 53,34$  и  $264,99 \pm 53,99$ ;  $p < 0,005$ ).
6. ОПП ассоциировано с риском неблагоприятного исхода беременности (ОШ  $20,875$  [95% ДИ  $10,159 - 59,131$ ];  $p < 0,001$ ). При уровне креатинина более  $90$  мкмоль/л процент неблагоприятных исходов родов у пациенток с ТМА увеличивался с 10% до 33% ( $p < 0,01$ ).

### Практические рекомендации

1. При развитии преэклампсии, наряду с рутинным контролем АД и выраженности протеинурии, в план обследования следует включить обязательное исследование уровня сывороточного креатинина, шизоцитов и ЛДГ, что позволит заподозрить и своевременно верифицировать более грозные варианты ТМА.
2. Всем беременным с тяжелой преэклампсией и острым повреждением почек в круг дифференциальной диагностики необходимо включать не только аГУС, но и HELLP-синдром, ТТП и септическую микротромботическую болезнь.
3. При развитии острого повреждения почек во время беременности требуется тщательный мониторинг показателей плода с решением вопроса о сроках и способах родоразрешения, т.к. при уровне креатинина более 90 мкмоль/л процент неблагоприятного неонатального исхода увеличивается с 10% до 33%.

**Список сокращений**

- АВ-шунт — артериовенозный шунт
- аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром
- АКЛ — антитела к кардиолипину
- АНФ — антинуклеарный фактор
- АПК — альтернативный путь комплемента
- АФА — антифосфолипидные антитела
- АФС — антифосфолипидный синдром
- ГП — гликопротеин
- ГУС — типичный гемолитико-уремический синдром
- ДА — дуговые артерии
- ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДИ — доверительный интервал
- ЗРП — задержка роста плода
- КАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром
- КАС — комплемент-активирующее состояние
- КОК — комбинированные оральные контрацептивы
- КС — кесарево сечение
- МА — междольевые артерии
- МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРДС — острый респираторный дистресс синдром
- ОШ – отношение шансов
- ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром
- ПЖ — правый желудочек
- ПТИ — протромбиновый индекс
- ПУ — протеинурия
- ПЭ — преэклампсия
- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая системы
- СЗРП — синдром задержки развития плода
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СПУ — суточная протеинурия

ТМА — тромботическая микроангиопатия

ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ — ультразвуковая доплерография

ФВ — фракция выброса

ХБП — хроническая болезнь почек

ADAMTS13 — A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin 13

AGOG — Американский колледж акушеров и гинекологов (англ. — American College of Obstetricians and Gynecologists)

$\beta$ -2-ГП-1 — бета-2-гликопротеин 1 типа

IL — интерлейкин (англ. — interleukin)

IgG — иммуноглобулин G

IgM — иммуноглобулин M

HELLP-синдром — (англ. — Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)

KIM-1 — молекула повреждения почек 1 (англ. — kidney injury molecule)

NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2 (англ. — neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

PlGF — плацентарный фактор роста (англ. — Placental Growth Factor)

RI — индекс резистивности (англ. — resistance index)

RBP — ретинол-связывающий белок (англ. — retinol-binding protein)

sEng — растворимый эндоглин

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

SOFA / qSOFA — шкала оценки органной недостаточности (англ. — Sequential Organ Failure Assessment / Quick Sequential Organ Failure Assessment)

STEC-ГУС — шига-токсин-ассоциированная форма ГУС (англ. — Shiga Toxin *E. coli*)

TGF — трансформирующий фактор роста

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

VEGFR — рецептор, активируемый сигнальным белком VEGF

**Список литературы**

- 
1. Rao, S. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century / S. Rao, B. Jim // *Kidney international reports*. – 2018. – Т. 3. – №. 2. – P. 247-257.
  2. Nwoko, R. Acute kidney injury in the pregnant patient / R. Nwoko, D. Plecas, V. D. Garovic // *Clin Nephrol*. – 2012. – Т. 78. – №. 6. – P. 478-86.
  3. Kamal, E. M. RIFLE classification and mortality in obstetric patients admitted to the intensive care unit with acute kidney injury: a 3-year prospective study / E. M. Kamal, M. M. E. Behery, G. A. E. Sayed [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2014. – Т. 21. – №. 10. – P. 1281-1287.
  4. Беженарь, В. Ф. Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 2 / В. Ф. Беженарь, А. В. Смирнов, Р. Р. Темирбулатов [и др.] // *Доктор. Ру*. – 2020. – Т. 19. – №. 8. – С. 7-13.
  5. Xiao, J. Combined biomarkers evaluation for diagnosing kidney injury in preeclampsia / J. Xiao, J. Niu, X. Ye [et al.] // *Hypertension in pregnancy*. – 2013. – Т. 32. – №. 4. – С. 439-449.
  6. Yalman, M. V. Effect of preeclampsia and its severity on maternal serum NGAL and KIM-1 levels during pregnancy and the post-pregnancy period / M. V. Yalman, Y. Madendag, E. Sahin [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – Т. 256. – P. 246-251.
  7. Berenji, M. G. Serum Netrin-1 and Urinary KIM-1 levels as potential biomarkers for the diagnosis of early preeclampsia / M. G. Berenji, H. G. Berenji, S. Pashapour [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Т. 42. – №. 4. – P. 636-640.
  8. Kim, S. M. Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia / S. M. Kim, J. S. Park, E. R. Norwitz [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2013. – Т. 20. – №. 9. – P. 1083-1089.
  9. Moyake, N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a diagnostic marker of acute kidney injury in pre-eclampsia / N. Moyake, E. Buchmann, N. J. Crowther //

---

Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2016. – Т. 42. – №. 11. – P. 1483-1488.

10. Simonazzi, G. Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Monitoring in Normal Pregnancy Versus Pregnancies Complicated by Pre-eclampsia / G. Simonazzi, I. Capelli, A. Curti [et al.] // *in vivo*. – 2015. – Т. 29. – №. 1. – P. 117-121.

11. Paragas, N. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang [et al.] // *Nature medicine*. – 2011. – Т. 17. – №. 2. – P. 216-222.

12. Pedroso, L. A. Acute kidney injury biomarkers in the critically ill / L. A. Pedroso, V. C. D. C. Nobre, de Almeida [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Т. 508. – P. 170-178.

13. George, J. N. Syndromes of thrombotic microangiopathy / J. N. George, C. M. Nester // *N Engl J Med*. – 2014. – Т. 371. – №. 7. – P. 654-66.

14. Brocklebank, V. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney / V. Brocklebank, K. M. Wood, D. Kavanagh // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – Т. 13. – №. 2. – P. 300-317.

15. Shatzel, J.J. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy / J. J. Shatzel, J. A. Taylor // *Medical Clinics*. – 2017. – Т. 101. – №. 2. – P. 395-415.

16. Gupta, M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis / M., Gupta, B. B. Feinberg, R. M. Burwick // *Pregnancy hypertension*. – 2018. – Т. 12. – P. 29-34.

17. Szczepanski, J. Acute Kidney Injury in Pregnancies Complicated With Preeclampsia or HELLP Syndrome / J. Szczepanski, A. Griffin, S. Novotny [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2020. – Т. 7. – P. 22.

18. Ходжаева, З. С. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде / З. С. Ходжаева. Р. Г. Шмаков, Г. М. Савельева [и др.] // *Клинические рекомендации*. – 2021.



- 
19. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — №10. — С. 4-11.
20. Kirkpatrick, C. A. The HELLP syndrome / C. A. Kirkpatrick // *Acta Clinica Belgica*. — 2010. — Т. 65. — №. 2. — P. 91-97.
21. Yelnik, C. M. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results / C. M. Yelnik, C. A. Laskin, T. F. Porter [et al.] // *Lupus science & medicine*. — 2016. — Т. 3. — №. 1. — P. e000131.
22. Fujimura, N. Risk Factors For Postpartum Hellp Syndrome Following Cesarean Delivery In Patients With Pregnancy Induced Hypertension/ N. Fujimura, Y. Hiramoto, T. Nakagaki [et al.] // *American Journal of Respiratory Medicine and Critical Care*. — 2017. — Vol.195. — P.A5791.
23. Peraçoli, J. C. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early- from late-onset preeclampsia / J. C. Peraçoli, C. F. Bannwart-Castro, M. Romao [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. — 2013. — Vol. 100. — №2. — P. 129-134.
24. Derzsy, Z. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia / Z. Derzsy, Z. Prohászka, J. Rigó [et al.] // *Molecular immunology*. — 2010. — Т. 47. — №. 7-8. — P. 1500-1506.
25. Martin Jr, J. N. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification / J. N. Martin Jr, B. K. Rinehart, W. L. May // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 1999. — Т. 180. — №. 6. — P. 1373-1384.
26. Sibai, B. M. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome) / B. M. Sibai, M. K. Ramadan, I. Usta [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 1993. — Т. 169. — №. 4. — P. 1000-1006.

- 
27. Rimaitis, K. Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. K. Rimaitis, L. Grauslyte. A. Zavackiene [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – P. 109.
28. Sibai, B. M. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia / B. M. Sibai, M. M. Taslimi, A. El-Nazer [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 1986. – Т. 155. – №. 3. – P. 501-507.
29. Aloizos, S. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease / S. Aloizos, C. Seretis, N. Liakos [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2013. – Т. 33. – №. 4. – P. 331-337.
30. Wallace, K. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies / K. Wallace, S. Harris, A. Addison [et al.] // Current pharmaceutical biotechnology. – 2018. – Т. 19. – №. 10. – P. 816-826.
31. Prager, R. sFlt-1/PlGF-Ratio unter präpartaler Dexamethason-Therapie beim early onset-HELLP-Syndrom / R. Prager, A. Eckart, P. Meint [et al.] // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – 2016. – Т. 76. – №. 05. – P. P25.
32. Куликов, А. В. Печеночная патология в акушерстве / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, А. В. Спирин // Российский медицинский журнал. – 2014. – №. 2. – С. 37-44.
33. Abildgaard, U. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review / U. Abildgaard, K. Heimdal // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2013. – Т. 166. – №. 2. – P. 117-123.
34. Cathelain-Soland, S. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of preeclampsia and/or HELLP syndrome / S. Cathelain-Soland, C. Coulon, D. Subtil // Gynecologie, Obstetrique & Fertilité. – 2010. – Т. 38. – №. 3. – P. 166-172.
35. Макацария, А.Д. HELLP-синдром / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8. – №. 2. – С. 61-68.

- 
36. Noris, M. Atypical hemolytic-uremic syndrome / M. Noris, G. Remuzzi // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Т. 361. – №. 17. – P. 1676-1687.
37. Козловская, Н. Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома / Н. Л. Козловская, Е. И. Прокопенко, Х. М. Эмирова [и др.] // *Нефрология и диализ*. – 2015. – Т. 17. – №. 3. – С. 242-264.
38. Fremeaux-Bacchi, V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults / V. Fremeaux-Bacchi, F. Fakhouri, A. Garnier [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Т. 8. – №. 4. – P. 554-562.
39. Yoshida, Y. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome / Y. Yoshida, H. Kato, Y. Ikeda [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2019. – Т. 26. – №. 2. – P. 99-110.
40. Raina, R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment / R. Raina, V. Krishnappa, T. Blaha [et al.] // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2019. – Т. 23. – №. 1. – P. 4-21.
41. Saad, A. F. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome/ A. F. Saad, J. Roman, A. Wyble [et al.] // *American Journal of Perinatology Reports*. – 2016. – Т. 6. – №. 01. – P. e125-e128.
42. Huerta, A. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome / A. Huerta, E. Arjona, J. Portoles [et al.] // *Kidney international*. – 2018. – Т. 93. – №. 2. – P. 450-459.
43. Vahed, S. Z. Thrombotic microangiopathy during pregnancy / S. Z. Vahed, Y. R. Saadat, M. Ardalan // *Microvascular Research*. – 2021. – Т. 138. – P. 104226.
44. Козловская, Н. Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных / Н. Л. Козловская. Ю. В. Коротчаева, Е. М. Шифман [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90. – №. 6. – С. 28-34.

- 
45. Gupta, M. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review / M. Gupta, S. Govindappagari, R. M. Burwick // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – T. 135. – №. 1. – P. 46.
46. Bruel, A. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum / A. Bruel, D. Kavanagh, M. Noris [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – T. 12. – №. 8. – P. 1237-1247.
47. Fakhouri, F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations / F. Fakhouri, L. Roumenina, F. Provot // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – T. 21. – №. 5. – P. 859-867.
48. Kremer Hovinga, J. A. Thrombotic thrombocytopenic purpura / J. A. Kremer Hovinga, P. Coppo, B. Lämmle [et al.] // *Nature reviews Disease primers*. – 2017. – T. 3. – №. 1. – P. 1-17.
49. Koucký, M. Thrombotic microangiopathy and pregnancy / M. Koucký, A. Toman, R. Ryšavá // *Ceska Gynekologie*. – 2020. – T. 85. – №. 1. – P. 18-28.
50. Sukumar, S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management / S. Sukumar, B. Lämmle, S. R. Cataland // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – T. 10. – №. 3. – C. 536.
51. Scully, M. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features / M. Scully, H. Yarranton, R. Liesner [et al.] // *British journal of haematology*. – 2008. – T. 142. – №. 5. – P. 819-826.
52. Mariotte, E. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy / E. Mariotte, E. Azoulay, L. Galicier [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2016. – T. 3. – №. 5. – P. e237-e245.
53. Reese, J. A. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features / J. A. Reese, D. S. Muthurajah, J. A. Hovinga [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2013. – T. 60. – №. 10. – P. 1676-1682.

- 
54. Kremer Hovinga, J. A. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura / J. A. Kremer Hovinga, J. N. George // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Т. 381. – №. 17. – P. 1653-1662.
55. Макацария, А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. 61. – №. 3. – С. 7-21.
56. Asherson, R.A. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome / R.A. Asherson // *Autoimmunity Reviews*. – 2006. – Т. 6. – №. 2. – P. 64-67.
57. Sciascia, S. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) / S. Sciascia, C. Lopez-Pedrerá, D. Roccatello [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2012. – Т. 26. – №. 4. – P. 535-541.
58. Asherson, R.A. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome-molecular mimicry? / R. A. Asherson, Y. Shoenfeld // *The Journal of Rheumatology*. – 2000. – Т. 27. – №. 1. – P. 12-14.
59. Iba, T. Roles of Coagulation Abnormalities and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / T. Iba, Y. Umemura, H. Wada [et al.] // *Archives of Medical Research*. – 2021. – Т. 52. – №. 8. – С. 788-797.
60. Dashe, J. S. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy / J. S. Dashe, S. M. Ramin, F. G. Cunningham // *Obstetrics & Gynecology*. – 1998. – Т. 91. – №. 5. – P. 662-668.
61. Moatti-Cohen, M. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura / M. Moatti-Cohen, C. Garrec, M. Wolf [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2012. – Т. 119. – №. 24. – P. 5888-5897.
62. Petca, A. HELLP Syndrome—Holistic Insight into Pathophysiology / A. Petca, B. C. Miron, I. Pacu [et al.] // *Medicina*. – 2022. – Т. 58. – №. 2. – P. 326.

- 
63. Liu, Q. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / Q. Liu, G. J. Ling, S. Q. Zhang [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2020. – T. 20. – №. 1. – P. 1-9.
64. Sircar, M. Pathogenesis of preeclampsia / M. Sircar, R. Thadhani, S.A. Karumanchi // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2015. – T. 24. – №. 2. – P. 131-138.
65. Phipps, E. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – T. 11. – №. 6. – P. 1102-1113.
66. Ives, C.W. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review / C.W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – T. 76. – №. 14. – P. 1690-1702.
67. Petersen, E. E. Vital signs: pregnancy-related deaths, United States, 2011–2015, and strategies for prevention, 13 states, 2013–2017 / E. E. Petersen, N. L. Davis, D. Goodman [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2019. – T. 68. – №. 18. – P. 423.
68. Burlinson, C. E. G. Sepsis in pregnancy and the puerperium / C. E. G. Burlinson, D. Sirounis, K. R. Walley, A. Chau // *International journal of obstetric anesthesia*. – 2018. – T. 36. – P. 96-107.
69. Caillon, H. Evaluation of sFlt-1/ PIGF ratio for predicting and improving clinical management of preeclampsia: experience in a specialized perinatal care center / H. Caillon, C. Tardif, E. Dumontet [et al.] // *Annals of laboratory medicine*. – 2018. – T. 38. – №. 2. – P. 95-101.
70. Fakhouri, F. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group / F. Fakhouri, M. Scully, F. Provôt [et al.] // *Blood*. – 2020. – T. 136. – №. 19. – C. 2103-2117.
71. George, J. N. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy / J. N. George, C. M. Nester, J. J. McIntosh // *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. – 2015. – T. 2015. – №. 1. – C. 644-648.

- 
72. Patriquin, C. J. Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics / C. J. Patriquin, K. H. M. Kuo // *Transfusion medicine reviews*. – 2019. – T. 33. – №. 4. – P. 256-265.
73. Gately, R. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab / R. Gately, A. San, J. Kurtkoti [et al.] // *Nephrology*. – 2017. – T. 22. – P. 32-35.
74. Sarno, L. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview / L. Sarno, A. Tufano, G.M. Maruotti [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2019. – T. 32. – №. 1. – P. 17-25.
75. Penning, M. Classical complement pathway activation in the kidneys of women with preeclampsia / M. Penning, J.S. Chua, C. Van Kooten [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – T. 66. – №. 1. – P. 117-125.
76. Stefanovic, V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation-Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys-The Future Is Now? / V. Stefanovic // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – T. 8. – №. 3. – P. 407.
77. Elabd, H. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome / H. Elabd, M. Elkholi, L. Steinberg [et al.] // *BMJ Case Reports CP*. – 2019. – T. 12. – №. 9. – P. e228709.
78. Pourrat, O. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome / O. Pourrat, R. Coudroy, F. Pierre // *British journal of haematology*. – 2013. – T. 163. – №. 3. – P. 409-410.
79. Zeisler, H. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llorca, F. Chantraine [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – T. 374. – P. 13-22.
80. Verlohren, S. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia / S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – T. 63. – №. 2. – P. 346-352.

- 
81. Коротчаева, Ю. В. Острое почечное повреждение в акушерской практике: фокус на атипичный гемолитико-уремический синдром / Ю. В. Коротчаева, Н. Л. Козловская // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20. – №. 12. – С. 69-73.
82. Прокопенко Е. И. Острое повреждение почек и беременность / Е. И. Прокопенко // *Нефрология*. – 2018. – Т. 22. – №. 2. – С. 39-49.
83. Machado, S. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge / S. Machado, N. Figueiredo, A. Borges [et al.] // *J Nephrol*. – 2012. – Т. 25. – №. 1. – P. 19-30.
84. Prakash, J. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years / J. Prakash, P. Pant, S. Prakash [et al.] // *Indian Journal of Nephrology*. – 2016. – Т. 26. – №. 4. – P. 262.
85. Prakash, J. Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders / J. Prakash, V. C. Ganiger // *Indian journal of nephrology*. – 2017. – Т. 27. – №. 4. – P. 258.
86. Mehrabadi, A. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study / A. Mehrabadi, S. Liu, S. Bartholomew [et al.] // *Bmj*. – 2014. – Т. 349. – P. g4731.
87. Mehrabadi, A. Investigation of a rise in obstetric acute renal failure in the United States, 1999–2011 / A. Mehrabadi, M. Dahhou, K.S. Joseph [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Т. 127. – №. 5. – P. 899-906.
88. Liu, Y. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / Y. Liu, X. Ma, J. Zheng [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2017. – Т. 17. – №. 1. – P. 1-9.
89. Mahesh, E. Pregnancy-related acute kidney injury: an analysis of 165 cases / E. Mahesh, S. Puri, V. Varma [et al.] // *Indian journal of nephrology*. – 2017. – Т. 27. – №. 2. – С. 113.
90. Huang, C. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center / C. Huang, S. Chen // *BMC nephrology*. – 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 1-9.



- 
91. Kuklina, E.V. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States / E.V. Kuklina, C. Ayala, W. M. Callaghan // *Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – T. 113. – №. 6. – P. 1299-1306.
92. Novotny, S. Acute kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome / S. Novotny, N. Lee-Plenty, K. Wallace [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2020. – T. 19. – P. 94-99.p
93. Ye, W. Renal histopathology of prolonged acute kidney injury in HELLP syndrome: a case series and literature review / W. Ye, H. Shu, Y. Wen [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2019. – T. 51. – №. 6. – P. 987-994.
94. Ye, W. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome / W. Ye, H. Shu, Y. Wen [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2019. – T. 51. – №. 7. – P. 1199-1206.
95. Coppo, P. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience / P. Coppo, M. Schwarzingler, M. Buffet // *PloS one*. – 2010. – T. 5. – №. 4. – P. e10208.
96. Hassan, S. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: Results from the UK TTP Registry / S. Hassan, J. P. Westwood, D. Ellis [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2015. – T. 171. – №. 5. – P. 830-835.
97. Karumanchi, S. A. Preeclampsia: a renal perspective / S. A. Karumanchi, S. E. Maynard, I. E. Stillman [et al.] // *Kidney international*. – 2005. – T. 67. – №. 6. – C. 2101-2113.
98. Sugimoto, H. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria / H. Sugimoto, Y. Hamanog, D. Charytan [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – T. 278. – №. 15. – P. 12605-12608.

- 
99. Ives, C. W. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Т. 76. – №. 14. – P. 1690-1702.
- 100 Pankiewicz, K. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski [et al.] // *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. – 2019. – Т. 18. – №. 2. – P. 99-109.
101. Fremeaux-Bacchi, V. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome / V. Fremeaux-Bacchi, M. A. Dragon-Durey, J. Blouin [et al.] // *Journal of medical genetics*. – 2004. – Т. 41. – №. 6. – P. e84-e84.
102. Vaught, A. J. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome / A. J. Vaught, E. M. Braunstein, J. Jasem [et al.] // *JCI insight*. – 2018. – Т. 3. – №. 6.
103. Vaught, A. J. A review of the alternative pathway of complement and its relation to HELLP syndrome: is it time to consider HELLP syndrome a disease of the alternative pathway / A. J. Vaught, E. Braunstein, S. Chaturvedi [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Т. 35. – №. 7. – P. 1392-1400.
104. Zafrani, L. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS 13 activity / L. Zafrani, E. Mariotte, M. Darmon // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Т. 13. – №. 3. – P. 380-389
105. Ono, T. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure / T. Ono, J. Mimuro, S. Madoiwa // *Blood*. – 2006. – Т. 107. – №. 2. – P. 528-534.
106. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии / Т. М. Решетняк, Ф. А. Чельдиева, К. С. Нурбаева [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология научно-практический журнал*. – 2020. – С. 4-21.

- 
107. López-Benjume, B. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the “CAPS Registry” / B. López-Benjume, I. Rodríguez-Pintó, M. C. Amigo [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2022. – Т. 21. – №. 4. – P. 103055.
108. Flynn, M. F. Successful transplantation of kidneys from a donor with HELLP syndrome-related death / M. F. Flynn, R. E. Power, D. M. Murphy [et al.] // *Transplant international*. – 2001. – Т. 14. – №. 2. – P. 108-110.
109. Abraham, K. A. Hemolytic-uremic syndrome in association with both cyclosporine and tacrolimus / K. A. Abraham, M. A. Little, A. M. Dorman // *Transplant international*. – 2000. – Т. 13. – №. 6. – P. 443-447.
110. Tomimatsu, T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction / T. Tomimatsu, K. Mimura, M. Endo [et al.] // *Hypertension research*. – 2017. – Т. 40. – №. 4. – P. 305-310.
111. Abraham, K. A. Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature / K. A. Abraham, M. Kennelly, A. M. Dorman [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2003. – Т. 108. – №. 1. – P. 99-102.
112. Руденко, Л.И. Послеродовой атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения и гистологические особенности / Л. И. Руденко, М. М. Батюшин, А. Э. Мационис [и др.] // *Нефрология*. – 2017. – Т. 21. – №. 2. – С. 98-106.
113. Kahra, K. Postpartum renal failure: a complex case with probable coexistence of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and hemolytic uremic syndrome / K. Kahra, B. Draganov, S. Sund [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1998. – Т. 92. – №. 4. – P. 698-700.
114. Noda, R. Pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura with nephrotic syndrome: a case report / R. Noda, Y. Kakinuma, K. Suzuki [et al.] // *CEN Case Reports*. – 2022. – Т. 11. – №. 2. – P. 203-207.

- 
115. Tektonidou, M. G. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS / M. G. Tektonidou, F. Sotsiou, H. M. Moutsopoulos // *The Journal of rheumatology*. – 2008. – Т. 35. – №. 10. – P. 1983-1988.
116. Fuhrman, D. Y. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Intervention in Acute Kidney Injury / D. Y. Fuhrman, J. A. Kellum // *Acute Kidney Injury-From Diagnosis to Care*. – 2016. – Т. 187. – P. 47-54.
117. Gonsalez, S. R. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies / S. R. Gonsalez, A. L. Cortês, R. C. D. Silva [et al.] // *Pharmacology & therapeutics*. – 2019. – Т. 200. – P. 1-12.
118. Ronco, C. Acute kidney injury / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // *The Lancet*. – 2019. – Т. 394. – №. 10212. – P. 1949-1964.
119. Wen, Y. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury / Y. Wen, C. R. Parikh // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. – 2021. – Т. 58. – №. 5. – P. 354-368.
120. Schrezenmeier, E. V. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance / E.V. Schrezenmeier, J. Barasch, K. Budde [et al.] // *Acta physiologica*. – 2017. – Т. 219. – №. 3. – P. 556-574.
121. Devarajan, P. Emerging biomarkers of acute kidney injury / P. Devarajan // *Acute kidney injury*. – 2007. – Т. 156. – P. 203-212.
122. Bell, M. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury / M. Bell, F. Granath, J. Mårtensson [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – Т. 24. – №. 10. – P. 3096-3102.
123. Teo, S.H. Biomarkers in acute kidney injury (AKI) / S.H. Teo, Z. H. Endre // *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. – 2017. – Т. 31. – №. 3. – P. 331-344.
124. Рей, С. И. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии / С. И. Рей, Г. А. Бердников, Н. В. Васина // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. – 2020. – №. 5. – С. 63-69.

- 
125. Makris, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine / K. Makris, D. Rizos, N. Kafkas [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2012. – Т. 50. – №. 9. – P. 1519-1532.
126. Shang, W. The update of NGAL in acute kidney injury / W. Shang, Z. Wang // *Current Protein and Peptide Science*. – 2017. – Т. 18. – №. 12. – P. 1211-1217.
127. Flo, T. H. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T. H. Flo, K. D. Smith, S. Sato [et al.] // *Nature*. – 2004. – Т. 432. – №. 7019. – P. 917-921.
128. Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2003. – Т. 14. – №. 10. – P. 2534-2543.
129. Mishra, J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *The Lancet*. – 2005. – Т. 365. – №. 9466. – P. 1231-1238.
130. Смирнова, Н. Н. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии / Н. Н. Смирнова, О. В. Галкина, В. П. Новикова [и др.] // *Нефрология*. – 2019. – Т. 23. – №. 4. – С. 112-118.
131. Ho, J. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis / J. Ho, N. Tangri, P. Komenda [et al.] // *American journal of kidney diseases*. – 2015. – Т. 66. – №. 6. – P. 993-1005.
132. Srisawat, N. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury / N. Srisawat, J. A. Kellum // *Critical care clinics*. – 2020. – Т. 36. – №. 1. – P. 125-140.
133. Kulvichit, W. Biomarkers in Acute Kidney Injury / W. Kulvichit, J. A. Kellum, N. Srisawat // *Critical Care Clinics*. – 2021. – Т. 37. – №. 2. – P. 385-398.
134. Parravicini, E. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / E.

---

Parravicini, S. L. Nemerofsky, K. A. Michelson [et al.] // *Pediatric research*. – 2010. – T. 67. – №. 6. – P. 636-640.

135. Coca, S. G. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans / S. G. Coca, J. T. King Jr, R. A. Rosenthal [et al.] // *Kidney international*. – 2010. – T. 78. – №. 9. – P. 926-933.

136. Scuzzochio, E. Prognostic role of maternal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in women with severe early-onset preeclampsia / E. Scuzzochio, M. Munmany, L. Garcia [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2014. – T. 35. – №. 2. – P. 127-132.

137. Sachan, R. Correlation of serum neutrophil gelatinase associated lipocalin with disease severity in hypertensive disorders of pregnancy / R. Sachan, M. Patel, A. Gaurav [et al.] // *Advanced Biomedical Research*. – 2014. – T. 3. – P. 223.

138. Artunc-Ulkumen, B. Relationship of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of the preeclampsia / B. Artunc-Ulkumen, Y. Guvenc, A. Goker [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2015. – T. 28. – №. 16. – P. 1895-1900.

139. Karampas, G. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: a longitudinal study / G. Karampas, M. Eleftheriades, K. Panoulis [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2014. – T. 34. – №. 8. – P. 726-733.

140. Zhang, H. B. Combination of NGAL and Cystatin C for Prediction of Preeclampsia at 10-14 Weeks of Gestation / H. B. Zhang, J. M. Fan, L. L. Zhu [et al.] // *Clinical Laboratory*. – 2019. – T. 65. – №. 5.

141. Ichimura, T. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury / T. Ichimura, J. V. Bonventre, V. Bailly [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – T. 273. – №. 7. – P. 4135-4142.

- 
142. Prozialeck, W. C. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity / W. C. Prozialeck, V. S. Vaidya, J. Liu [et al.] // *Kidney international*. – 2007. – T. 72. – №. 8. – P. 985-993.
143. Ichimura, T. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury / T. Ichimura, C. C. Hung, S. A. Yang [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2004. – T. 286. – №. 3. – P. F552-F563.
144. Zhou, Y. Establishment of a model to predict the prognosis of pregnancy-related acute kidney injury / Y. Zhou, W. Fan, J. Dong [et al.] // *Minerva Urologica e Nefrologica= The Italian Journal of Urology and Nephrology*. – 2018. – T. 70. – №. 4. – P. 437-443.
145. Terzi, I. Alpha1-microglobulin as an early biomarker of sepsis-associated acute kidney injury: a prospective cohort study / I. Terzi, V. Papaioannou, N. Papanas [et al.] // *Hippokratia*. – 2014. – T. 18. – №. 3. – P. 262-268.
146. Robles, N. R. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease / N. R. Robles, J. L. Gomez, G. G. Pino [et al.] // *Medicina Clínica (English Edition)*. – 2021. – T. 157. – №. 8. – P. 368-370.
147. Youssef, L. Hemopexin and  $\alpha$ 1-microglobulin heme scavengers with differential involvement in preeclampsia and fetal growth restriction / L. Youssef, L. Erlandsson, B. Åkerström [et al.] // *PloS one*. – 2020. – T. 15. – №. 9. – P. e0239030.
148. Bellos, I. The role of hemoglobin degradation pathway in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis, D. Loutradis [et al.] // *Placenta*. – 2020. – T. 92. – P. 9-16.
149. Zhuang, X. Study on the cut-off values of urinary microalbumin, transferrin and  $\alpha$ 1-microglobulin during pregnancy in pre-eclampsia with proteinuria / X. Zhuang, S. H. Feng, Y. Chen [et al.] // *Zhonghua fu Chan ke za zhi*. – 2021. – T. 56. – №. 10. – P. 665-670.
150. Sun, D. Relationship between urinary podocytes and kidney diseases / D. Sun, X. Zhao, L. Meng // *Renal failure*. – 2012. – T. 34. – №. 3. – P. 403-407.

- 
151. Akankwasa, G. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases / G. Akankwasa, L. Jianhua, C. Guixue [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. – 2018. – T. 12. – №. 8. – P. 927-935.
152. Kostovska, I. Role of urinary podocalyxin in early diagnosis of diabetic nephropathy / I. Kostovska, K. T. Trajkovska, S. Cekovska [et al.] // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2020. – T. 58. – №. 4. – P. 233-241.
153. Wang, R. Association between Renal Podocalyxin Expression and Renal Dysfunction in Patients with Diabetic Nephropathy: A Single-Center, Retrospective Case-Control Study / R. Wang, C. Yao, F. Liu // *BioMed research international*. – 2020. – T. 2020. – P. 7350781.
154. Zeng, L. Urinary podocyte markers in kidney diseases / L. Zeng, C. C. Szeto // *Clinica Chimica Acta*. – 2021. – T. 523. – P. 315-324.
155. Wang, Y. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia / Y. Wang, Y. Gu, S. Loyd [et al.] // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2015. – T. 309. – №. 12. – P. F1009-F1017.
156. Wang, Y. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and  $\beta$ ig-h3 in women with preeclampsia / Y. Wang, S. Zhao, S. Loyd [et al.] // *American journal of physiology-Renal physiology*. – 2012. – T. 302. – №. 9. – P. F1084-F1089.
157. Kerley, R. N. Biomarkers of glomerular dysfunction in pre-eclampsia - A systematic review / R. N. Kerley, C. McCarthy // *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – T. 14. – P. 265-272.
158. De Franco, Y. P. Urinary podocalyxin as a marker of preeclampsia in a Hispanic population / Y. P. de Franco, K. Velazquez, N. Segovia [et al.] // *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*. – 2014. – T. 6. – №. 2. – C. 115-124.
159. Martineau, T. Tandem mass spectrometry analysis of urinary podocalyxin and podocin in the investigation of podocyturia in women with preeclampsia and Fabry disease patients / T. Martineau, M. Boutin, A. M. Côté [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – T. 495. – P. 67-75.



- 
160. De Franco, Y. P. Long term follow up of biomarkers of podocyte damage and renal function in patients with and without preeclampsia / Y. P. de Franco, K. Velazquez, N. Segovia [et al.] // *Brazilian Journal of Nephrology*. – 2018. – Т. 40. – P. 339-343.
161. Mansilla, M. Serum podocalyxin for early detection of preeclampsia at 11-13 weeks of gestation / M. Mansilla, Y. Wang, J. Hyett [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Т. 71. – P. 13-15.
162. Вельков, В. В. Цистатин С и NGAL-маркеры преคลินิกеской ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек / В. В. Вельков // *Лабораторная служба*. – 2015. – Т. 4. – №. 2. – С. 38-43.
163. Kar, S. Cystatin C is a more reliable biomarker for determining eGFR to support drug development studies / S. Kar, S. Paglialunga, R. Islam // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Т. 58. – №. 10. – P. 1239-1247.
164. Cusumano, A. M. The Glomerular Filtration Rate: From the Diagnosis of Kidney Function to a Public Health Tool / A. M. Cusumano, C. Tzanno-Martins, G. J. Rosa-Diez // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Т. 8. – P. 769335.
165. Zhang, Z. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis / Z. Zhang, B. Lu, X. Sheng [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2011. – Т. 58. – №. 3. – P. 356-365.
166. Dharnidharka, V. R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V. R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *American journal of kidney diseases*. – 2002. – Т. 40. – №. 2. – P. 221-226.
167. Wattanavaekin, K. Cystatin C as a novel predictor of preterm labor in severe preeclampsia / K. Wattanavaekin, M. Kitporntheranunt, C. Kreepala // *Kidney research and clinical practice*. – 2018. – Т. 37. – №. 4. – P. 338-346.
168. Niraula, A. Cystatin-C as a marker for renal impairment in preeclampsia / A. Niraula, M. Lamsal, N. Baral [et al.] // *Journal of Biomarkers*. – 2017. – Т. 2017.
169. Gursoy, A. Y. The prognostic value of first-trimester cystatin C levels for gestational complications / A. Y. Gursoy, Y. Tasci, H. Celik [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2016. – Т. 44. – №. 3. – P. 295-299.

- 
170. Mizoi, C. S. Renal function of Intensive Care Unit patients: Plasma creatinine and urinary retinol binding protein / C. S. Mizoi, C. Dezoti, F. F. Vattimo // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. – 2008. – T. 20. – P. 385-393.
171. Adiyanti S. S. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker / S. S. Adiyanti, T. Loho // *Acta Med Indones*. – 2012. – T. 44. – №. 3. – P. 246-255.
172. Seol, H. J. Retinol-binding protein-4 is decreased in patients with preeclampsia in comparison with normal pregnant women / H. J. Seol, J. W. Kim, H. J. Kim // *J Perinat Med*. – 2011. – T.39. – №.3. – P.287-289.
173. Lu, Q. Serum markers of pre-eclampsia identified on proteomics / Q. Lu, C. Liu, Y. Liu // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2016. – T. 42. – №. 9. – P. 1111-1118.
174. Stepan, H. Preliminary report: Serum levels of retinol-binding protein 4 in preeclampsia / H. Stepan, T. Ebert, S. Schrey [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – T. 58. – №. 3. – P. 275-277.
175. Muller-Deile, J. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy / J. Muller-Deile, M. Schiffer // *Journal of pregnancy*. – 2011. – T. 2011. – P. 176973.
176. Tögel, F. VEGF is a mediator of the renoprotective effects of multipotent marrow stromal cells in acute kidney injury/ F. Tögel, P. Zhang, Z. Hu [et al.] // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2009. – T. 13. – №. 8b. – P. 2109-2114.
177. Hanna R. M. et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury induced after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors VEGF blockade-related TMA after intravitreal use // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – T. 7. – P. 579603.
178. Den Deurwaarder, E. S. Kidney injury during VEGF inhibitor therapy / E. S. Den Deurwaarder, I. M. Desar, E. J. Steenbergen [et al.] // *Neth J Med*. – 2012. – T. 70. – №. 6. – P. 267-271.

- 
179. Lecarpentier, E. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia / E. Lecarpentier, V. Tsatsaris // *Annales d'endocrinologie*. – Elsevier Masson, 2016. – T. 77. – №. 2. – P. 97-100.
180. Maynard, S. E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / S. E. Maynard, J. Y. Min, J. Merchan [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2003. – T. 111. – №. 5. – P. 649-658.
181. Rana, S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia / S. Rana, C. E. Powe, S. Salahuddin [et al.] // *Circulation*. – 2012. – T. 125. – №. 7. – P. 911-919.
182. Moore, A. G. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia / A. G. Moore, H. Young, J. M. Keller [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2012. – T. 25. – №. 12. – P. 2651-2657.
183. Holmes, V. A. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes / V. A. Holmes, I. S. Young, C. C. Patterson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – T. 36. – №. 11. – P. 3671-3677.
184. Chaiworapongsa, T. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study / T. Chaiworapongsa, R. Romero, S. J. Korzeniewski [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2014. – T. 27. – №. 2. – P. 132-144.
185. Zeisler, H. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – T. 374. – P. 13-22.
186. Verlohren, S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2022. – T. 27. – P. 42-50.

- 
187. Wojcik, M. Implementing placental-growth-factor (PLGF) measurements in suspected pre-eclampsia-Challenges in clinical practice / M. Wojcik, F. Karouni, S. Jindal [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – Т. 266. – Р. 157-162.
188. Шахнова, Е.А. Влияние антикоагулянтной терапии на функциональное состояние почек и внутривенный кровоток у пациентов с нефропатией при антифосфолипидном синдроме / Е. А. Шахнова // Автореф. диссерт. канд.мед. наук. Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. – 2005.
189. Zhu, J. Doppler-based renal resistive index for prediction of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / J. Zhu, Y. Zhang, X. Li [et al.] // *Advanced ultrasound in diagnosis and therapy*. – 2021. – Т. 5. – №. 3. – Р. 183-196.
190. Brandt, J. T. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update / J. T. Brandt, D. A. Triplett, B., Alving, I. Scharer // *Thrombosis and haemostasis*. – 1995. – Т. 74. – №. 10. – Р. 1185-1190.
191. Баркаган, З. С. Способ определения пригодности змеиных ядов для коагулологических исследований / З. С. Баркаган, Л. П. Цывкина, И. Б. Калмыкова, В. А. Макаров, Т. М. Шелепова – 1999.
192. Кирсанова, Т. В. Микроангиопатический антифосфолипидный синдром в акушерской практике-риск генерализованной тромботической микроангиопатии / Т. В. Кирсанова, М. А. Виноградова, А. И. Колыванова // *Клиническая нефрология*. – 2018. – №. 4. – С. 66-73.
193. Кирсанова, Т. В. Ургентный плазмообмен при лечении тромботической микроангиопатии в послеродовом периоде у женщин / Т. В. Кирсанова, Т. А. Федорова, О. В. Рогачевский [и др.] // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. – 2020. – №. 5. – С. 85-91.
194. Erdemoglu, M. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases / M. Erdemoglu, U. Kuyumcuoglu, A. Kale [et al.] //

---

Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2010. – T. 37. – №. 3. – P. 213-216.

195. Gedik, E. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital / E. Gedik, N. Yucel T. Sahin [et al.] // Hypertension in pregnancy. – 2017. – T. 36. – №. 1. – P. 21-29.

196. Selcuk, N. Y. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999) / N. Y. Selcuk, A. R. Odabas, R. Cetinkaya [et al.] // Renal failure. – 2000. – T. 22. – №. 3. – P. 319-327.

197. Drakeley, A. J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit / A. J. Drakeley, P. A. Le Roux, J. Anthony [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2002. – T. 186. – №. 2. – P. 253-256.

198. Vesely S. K. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients / S. K. Vesely, J. N. George, B. Lammle [et al.] // Blood. – 2003. – T. 102. – №. 1. – P. 60-68.

199. Raife, T. Severe deficiency of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) activity defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients / T. Raife, B. Atkinson, R. Montgomery [et al.] // Transfusion. – 2004. – T. 44. – №. 2. – P. 146-150.

200. Zheng, X. L. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura / X. L. Zheng, R. M. Kaufman, L. T. Goodnough [et al.] // Blood. – 2004. – T. 103. – №. 11. – P. 4043-4049.

201. Coppo, P. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement / P. Coppo, D. Bengoufa, A. Veyradier [et al.] // Medicine. – 2004. – T. 83. – №. 4. – P. 233-244.

- 
202. Wei, X. Activation of TRPV1 channel antagonizes diabetic nephropathy through inhibiting endoplasmic reticulum-mitochondria contact in podocytes / X. Wei, X. Wei, Z. Lu [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – Т. 105. – С. 154182.
203. Nair, R. K. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature / R. K. Nair, A. Khaira, A. Sharma [et al.] // *International urology and nephrology*. – 2008. – Т. 40. – №. 2. – P. 471-475.
204. Hothi, D. K. Acute renal failure in a patient with paroxysmal cold hemoglobinuria / D. K. Hothi, P. Bass, M. Morgan [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2007. – Т. 22. – №. 4. – P. 593-596.
205. Pollard, T. D. Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria / T. D. Pollard, I. W. Weiss // *New England Journal of Medicine*. – 1970. – Т. 283. – №. 15. – P. 803-804.
206. Qian, Q. Hemolysis and acute kidney failure / Q. Qian, K. A. Nath, Y. Wu [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2010. – Т. 56. – №. 4. – P. 780-784.
207. Кирсанова, Т. В. Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике / Т. В. Кирсанова, А.И. Балакирева, Т.А. Федорова // *Медицинский совет*. – 2021. – №. 13. – С. 128-137.
208. Кирсанова, Т. В. Ультразвуковая доплерография почечных сосудов в диагностике поражения почек при тромботических микроангиопатиях / Т. В. Кирсанова, Н. Л. Козловская, В. В. Кушнир [и др.] // *Нефрология и диализ*. – 2008. – Т. 10. – №. 3-4. – С. 219-226.
209. Ольхова, Е. Б. Дуплексное доплеровское сканирование почек при гемолитико-уремическом синдроме у детей / Е. Б. Ольхова // *Sono Act International*. – 1999. – Т. 5. – С. 29-33.
210. Patriquin, H. B. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy / H. B. Patriquin, S. O'Regan, P. Robitaille [et al.] // *Radiology*. – 1989. – Т. 172. – №. 3. – P. 625-628.

- 
211. Ходасевич, Л. С. Морфология почек при гемолитико-уремическом синдроме / Л. С. Ходасевич, Н. Л. Чуркин // Архив патологии. – 1988. – Т. 11. – С. 54.
212. Квятковский, Е. А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е. А. Квятковский, Т. А. Квятковская // Днепропетровск: Новая идеология. – 2005. – Т. 318. – С. 318.
213. Gul, A. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure / A. Gul, H. Aslan, A. Sebeci [et al.] // Renal failure. – 2004. – Т. 26. – №. 5. – P. 557-562.
214. Sibai, B. M. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications / B. M. Sibai, J. R. Barton // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Т. 196. – №. 6. – P. 514. e1-514. e9.
215. Martinez de Ita, A. L. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome / A. L. Martinez de Ita, E. Garcia Caceres., Helguera Martinez A.M. [et al.] // Ginecología y obstetricia de México. – 1998. – Т. 66. – P. 462-468.
216. Trottmann, F. Angiogenic profiling in HELLP syndrome cases with or without hypertension and proteinuria / F. Trottmann, M. Baumann, S. Amylidi-Mohr [et al.] // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. – 2019. – Т. 243. – P. 93-96.
217. Кирсанова, Т. В. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза / Т. В. Кирсанова, М. А. Виноградова, А. И. Колыванова [ и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 7. – С. 46-55.
218. Naqvi, R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury / R. Naqvi // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2020. – Т. 36. – №. 6. – P. 1153-1157.
219. Erkılınç, S. Factors contributing to adverse maternal outcomes in patients with HELLP syndrome / S. Erkılınç, E. G. Y. Eyi // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2018. – Т. 31. – №. 21. – P. 2870-2876.

- 
220. Dantas, G. B. Complicações neurológicas da síndrome hellp Neurological complications of hellp syndrome / G. B. Dantas, M. V. D. S. P. Cirilo, P. S. M. Diniz Mohr [et al.] // Brazilian Journal of Health Review. – 2021. – Т. 4. – №. 4. – P. 16560-16573.
221. Macario, F. Sneddon's syndrome: a vascular systemic disease with kidney involvement? / F. Macario, M. C. Macario, A. Ferro [et al.] // Nephron. – 1997. – Т. 75. – №. 1. – P. 94-97.
222. Калашникова, Л. А. Неврология антифосфолипидного синдрома / Л. А. Калашникова // Открытое акционерное общество Издательство Медицина. – 2003. – С. 256.
223. Sakhnyny, T. Bilateral Symmetrical Serous Retinal Detachment as a Complication of HELLP Syndrome / T. Sakhnyny, F. Gekeler, S. Leschke [et al.] // Am J Clin Case Rep. – 2021. – Т. 2. – №. 6. – P. 1041.
224. Allameen, N. A. FRI0221 Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: case series / N. A. Allameen, A. Lateef, A. Y. N. Lim // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – P. 790.
225. Kini A. T. Simultaneous Bilateral Serous Retinal Detachments and Cortical Visual Loss in the PRES HELLP Syndrome / A. T. Kini, S. Tabba, T. Mitchell [et al.] // Journal of Neuro-Ophthalmology. – 2021. – Т. 41. – №. 1. – P. e60-e63.
226. Takahashi, H. Color vision abnormality as the sole manifestation of posterior reversible encephalopathy due to post-partum HELLP syndrome / H. Takahashi, T. Matsubara, S. Makino [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2017. – Т. 43. – №. 3. – P. 592-594.
227. Bolayir, A. Two different neuroimaging patterns in two cases with eclampsia, HELLP syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome / A. Bolayir, A. Çetin // Cumhuriyet Medical Journal. – 2021. – Т. 43. – №. 3. – С. 297-302.
228. Kitchens C. S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis / C. S. Kitchens // The American journal of medicine. – 1998. – Т. 104. – №. 4. – P. 381-385.



- 
229. Кирсанова Т. В. Развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома после гинекологической операции: особенности клинической картины, диагностики и лечения / Т. В. Кирсанова, Р. Г. Шмаков, М. А. Виноградова // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – №. 1. – С. 154-160.
230. Hedengran, K. K. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy Danish women / K. K. Hedengran, M. R. Andersen, S. Stender [et al.] // *Obstetrics and gynecology international*. – 2016. – Т. 2016.
231. Pfeffer, T. J. Pregnancy and heart disease: pregnancy-associated hypertension and peripartum cardiomyopathy / T. J. Pfeffer, D. Hilfiker-Kleiner // *Current Problems in Cardiology*. – 2018. – Т. 43. – №. 9. – С. 364-388.
232. Bello, N. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis / N. Bello, I. S. H. Rendon, Z. Arany // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Т. 62. – №. 18. – P. 1715-1723.
233. Kongwattanakul, K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome / K. Kongwattanakul, P. Saksiriwuttho, S. Chaiyarach [et al.] // *International journal of women's health*. – 2018. – Т. 10. – P. 371.
234. Quevedo, S. Peripartum cardiomyopathy and HELLP syndrome in a previously healthy multiparous woman: A case report / S. Quevedo, C. Bekele, P. D. Thompson [et al.] // *SAGE Open Medical Case Reports*. – 2020. – Т. 8. – P. 2050313X20979288.
235. Bienias, P. Peripartum cardiomyopathy and preeclampsia complicated with HELLP syndrome - a case report / P. Bienias, M. Ciurzyński, S. Krzemień-Wiczyńska [et al.] // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. – 2006. – Т. 116. – №. 4. – P. 965-970.
236. Ballo, P. Association between HELLP syndrome and peripartum cardiomyopathy presenting as myocardial infarction with normal coronary arteries / P. Ballo, I. Betti, G. Mangialavori [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2010. – Т. 151. – №. 1. – P. 110-111.

- 
237. Quiroz, M. N. S. Pericardial effusion and pleural serositis in patients with severe preeclampsia and HELLP syndrome / M. N. S. Quiroz, H. X. A. Rodríguez, D. S. Z. Lara // *Ginecología y Obstetricia de México*. – 2009. – T. 77. – №. 11. – P. 523-528.
238. Suzuki, H. Markedly higher sFlt-1/PlGF ratio in a woman with acute fatty liver of pregnancy compared with HELLP syndrome / H. Suzuki, S. Nagayama, C. Hirashima [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. – 2019. – T. 45. – №. 1. – P. 96-103
239. Zharkin, N. A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome During Pregnancy: Short Review and Case Report with a Favorable Outcome / N. A. Zharkin, M. E. Statsenko, M. M. Stazharova [et al.] // *Obstetrics and Gynecology Research*. – 2018. – T. 1. – №. 2. – C. 21-27.