

Балакирева Алина Игоревна

**ОСОБЕННОСТИ НЕФРОПАТИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ
ТРОМБОТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.32. Нефрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» на факультете фундаментальной медицины, кафедре внутренних болезней; федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Краснова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент;

Кирсанова Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Чеботарева Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Столяревич Екатерина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нефрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » _____ 2023 года в ____ час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" (ФГАОУ ВО РУДН) по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» ДЗМ.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.rudn.ru и в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (ОПП) при беременности [Rao S., 2018]. 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 [Nwoko R., 2010]. 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 [Chertow G.M., 2005]. 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 [Kamal E., 2014], но и любой из причин, ведущих к ОПП в общей популяции [Krane N.K., 1988].

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), α -1-микроглобулин, ретинол-связывающий белок (RBP) – маркеры, свидетельствующие о поражении проксимальных

канальцев; и подокаликсин, который повышается при разрушении подоцитов, тем самым отражая повреждение клубочков [Темирбулатов Р.Р., 2017].

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 [Xiao J., 2013]. Концентрация KIM-1 в моче статистически значимо увеличивается при ПЭ с последующей нормализацией после родоразрешения [Yalman M.V., 2021; Berenji M.G., 2021]. В серии работ показано статистически значимое увеличение сывороточной концентрации NGAL у пациенток с ПЭ [Kim S.M., 2013; Moyake N., 2016; Yalman M.V., 2021], хотя эти данные были подтверждены не во всех исследованиях [Simonazzi G., 2015]. 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 [Zhang Z., 2011; Amaral Pedroso L., 2020].

Цель исследования

Изучить клинические проявления, характер течения и новые диагностические возможности оценки поражения почек при различных вариантах тромботических микроангиопатий, ассоциированных с беременностью.

Задачи исследования

1. Выявить особенности поражения почек при различных вариантах ТМА.
2. Изучить изменения мочевых биомаркеров острого повреждения почек (цистатин С, NGAL, KIM-1, α -1- микроглобулин, подокаликсин, ретинол-связывающий белок) у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом.
3. Оценить диагностические возможности ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) внутрипочечных 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 клиничко-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, α -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. Продemonстрировано, что при уровне креатинина более 90 мкмоль/л процент неблагоприятного неонатального исхода увеличивается с 10% до 33%.

Личный вклад

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация, выполненная Балакиревой Алиной Игоревной, соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований». Также соответствует паспорту специальности 3.1.32. Нефрология п.5: «Диагностические методики при заболеваниях почек» и п.11: почечная недостаточность (острая и хроническая: этиология, патогенез, клиническое течение, консервативные методы лечения и заместительная терапия).

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 еще 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, 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 результатов исследования

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 (Испания, 2017); Конференция европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации (Испания, 2017); II Всероссийский конгресс «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Россия, 2017); Конференция европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации (Дания, 2018); Международное общество гипертонии у беременных (Нидерланды, 2018); XI Всероссийский образовательный конгресс: "Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии (Россия, 2018); Конференция европейской почечной ассоциации – европейской ассоциации диализа и трансплантации (дистанционно, 2020); Национальный конгресс терапевтов с международным участием (Россия, 2021); XVI Общероссийская научно-практическая конференция Российского диализного общества (Россия, 2021); XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя (Россия, 2021); V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов (Россия, 2022).

Апробация диссертации состоялась 18 октября 2022 года на совместном заседании кафедры внутренних болезней ФФМ 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 РУДН/ВАК 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 313 пациенток в возрасте от 17 до 46 лет, наблюдаемых и консультированных в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России с 2011 по 2021 год, которые были распределены на пять групп (Рисунок 1).

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

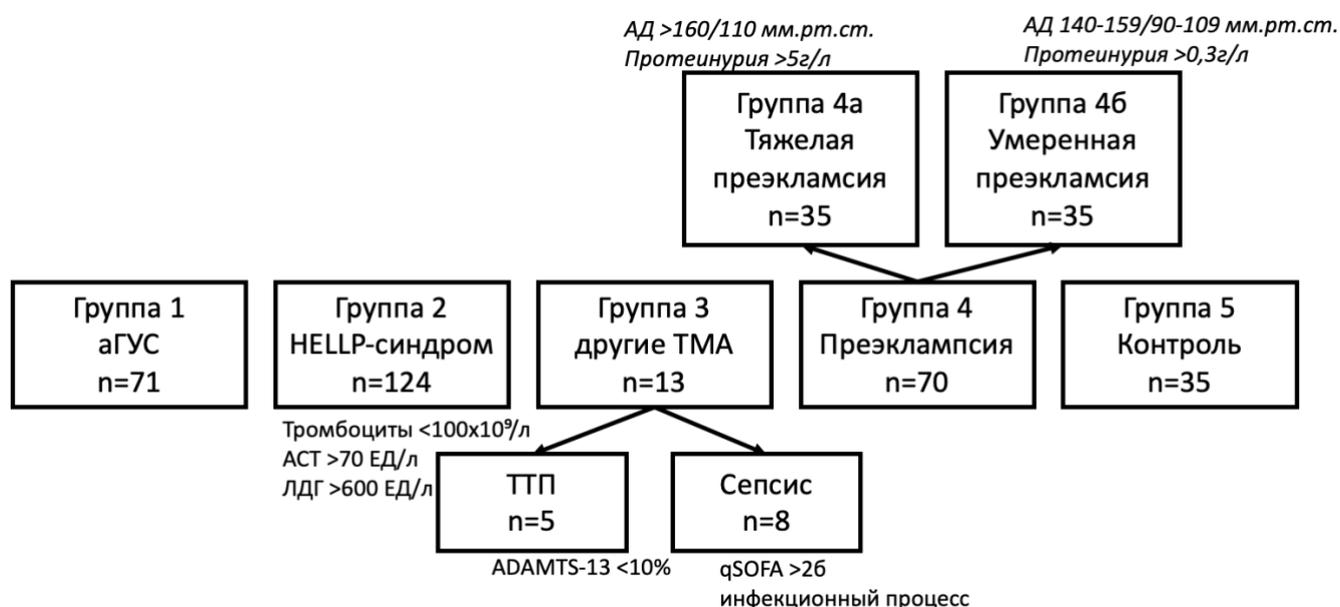


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В первую группу (аГУС) была включена 71 пациентка с аГУС, диагноз которого устанавливался на основании возникновения или прогрессирования признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса, отрицательными значениями антифосфолипидных антител и АНФ (для исключения АФС и СКВ) и при уровне ADAMTS-13 более 10% (для исключения ТТП). Всем пациенткам выполнялось исследование стула на STEC (шига-токсин-продуцирующую *E. Coli*), что исключало развитие типичного ГУС.

Вторая группа (HELLP-синдром) включала в себя 124 пациентки с HELLP-синдромом. Диагноз был установлен согласно критериям Tennessee: тромбоциты менее 100×10^9 кл/мл, АСТ или АЛТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л. В исследование были включены пациентки с полным и частичным HELLP-синдромом.

В третью группу (ТТП и септическая форма ТМА) были включены 13 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали тромботическая

тромбоцитопеническая пурпура или сепсис. ТТП была диагностирована у 5 пациенток при активности ADAMTS-13 менее 10%. У 8 пациенток был установлен диагноз сепсиса согласно критериям SSC 3 (Surviving Sepsis Campaign): 2 и более баллов по шкале SOFA в сочетании с установленным или подозреваемым очагом инфекции.

Четвертую группу (ПЭ) составили 70 пациенток с ПЭ, диагноз которой был установлен согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям (повышение САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–109 мм рт. ст., впервые выявленное или на фоне ХАГ, в сочетании с ПУ более 0,3 г/сутки – для умеренной ПЭ; и уровень САД \geq 160 мм рт. ст. и ДАД \geq 110 мм рт. ст. в сочетании с ПУ более 3,0 г/л или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности – для тяжелой ПЭ). Пациентки были разделены на две равные подгруппы по 35 женщин: тяжелая ПЭ (группа 4а) и умеренная ПЭ (группа 4б).

Пятая группа (контроль) представляла собой контрольную выборку, в которую было включено 35 женщин с нормально протекавшими беременностью и послеродовым периодом без признаков ТМА.

Клиническая характеристика пациенток приведена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациенток

Характеристики	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4а. ПЭ; n = 70	Гр. 5. Контроль; n = 35
Возраст, $m \pm \sigma$ (min-max)	29 \pm 7 (17–42)	33 \pm 5 (19–46)	30 \pm 2 (27–32)	33 \pm 2 (18–42)	32 \pm 5 (23–38)
Репродуктивный анамнез, n (%):					
Первобеременные	28 (44,4)	63 (51,6)	6 (46,2)	22 (31,4)	19 (54,3)
Повторнобеременные	35 (55,6)	59 (48,4)	7 (53,8)	48 (68,6)	16 (45,7)
Срок родоразрешения/ прерывания беременности, $m \pm \sigma$ (min-max)	32 \pm 2 (9-40)	31 \pm 1 (19-40)	30 \pm 7 (13-41)	34 \pm 1 (26–35)	39 \pm 0 (29–40)
Тип родоразрешения, n (%)					
Кесарево сечение	46 (65)	109 (88)	10 (77)	70 (100)	26 (74)
Естественные роды	25 (35)	15 (12)	3 (23)	–	9 (26)
Живорожденность, %	73	72	86	100	100
Многоплодная беременность, n (%)	2 (3)	16 (13)	–	–	–

Оценка клинико-лабораторных показателей. Всем пациенткам было проведено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Дополнительно был исследован уровень маркеров ПЭ до родоразрешения (соотношение растворимой fms-

подобной тирозинкиназы 1 типа (sFlt-1) к плацентарному фактору роста (PlGF)) у 13 пациенток с аГУС, 63 пациенток с HELLP-синдромом и 48 пациенток с ПЭ.

Для определения ОПП использовались критерии (любой из трех), рекомендованные Prakash J и соавт.: 1 – повышение сывороточного креатинина более 1 мг/дл или 90 мкмоль/л, 2 – олигурия / анурия и 3 – необходимость диализа [Prakash J., 2016]. Контроль диуреза осуществлялся по мочевому катетеру или в рамках суточного/почасового подсчета диуреза.

Для оценки степени поражения почек, наряду с определением концентрации креатинина крови, темпа диуреза и уровня ПУ, были изучены маркеры ОПП в моче (KIM-1, NGAL, α 1-микроглобулин, цистатин С, ретинол-связывающий белок и подокаликсин), которые были оценены у 6 пациенток с HELLP-синдромом и 3 пациенток с аГУС на 1–3 сутки после установления диагноза. Реакции выполнялись на «сэндвич» типе иммуноферментного анализа.

Исследование почечной гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии сосудов почек проведено 55 женщинам (13 пациенткам с аГУС, 20 пациенткам с HELLP-синдромом, 16 пациенткам с ПЭ и 6 здоровым беременным женщинам).

Результаты

Поражение почек. Признаки поражения почек различной степени выраженности отмечались во всех группах, кроме контрольной, и были представлены АГ и/или нарушением функции почек и/или мочевым синдромом в виде протеинурии изолированной или в сочетании с эритроцитурией различной степени выраженности и лейкоцитурией (Таблица 2).

Повышение АД было выявлено во всех группах пациенток с признаками ТМА (Рисунок 2). Повышение уровня креатинина было отмечено у всех пациенток из первой (аГУС) группы, у 48 пациенток из второй (HELLP-синдром) группы, у 7 женщин из третьей (ТПП и септическая форма ТМА) группы и 4 пациенток с тяжелой ПЭ из четвертой «а» группы. Для пациенток из 1–4 групп было характерно снижение темпа диуреза от олигурии (10–30 мл в час) до анурии, тогда как у пациенток из группы контроля темп диуреза оставался нормальным. ПУ была выявлена во всех группах, кроме группы контроля (Рисунок 3). Стоит отметить, что у пациенток из первых трех групп были выявлены изменения мочевого осадка.

Таблица 2 – Клинические проявления поражения почек у пациенток с различными вариантами ТМА в акушерской практике

	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
Артериальная гипертензия, n (%)	71 (100)	118 (95)	8 (62)	35 (100)	35 (100)
Олигурия / анурия, n (%)	71 (100)	24 (19)	8 (62)	3 (9)	0 (0)
Потребность в ЗПТ, n (%)	68 (96)	2 (2)	6 (46)	–	–
Нарушение функции почек: Креатинин более 90 мкмоль/л	100%	39%	54%	11%	0%
Пиковые значения креатинина, 53–90 мкмоль/л, Ме, [Q1; Q3]	334 [209; 500]	104 [88; 119]	159 [94; 336]	72 [59; 88]	71 [64; 80]
Протеинурия	100%	94%	92%	100%	100%
Гематурия	70%	32%	60%	0%	0%
Лейкоцитурия	39%	6%	20%	0%	0%

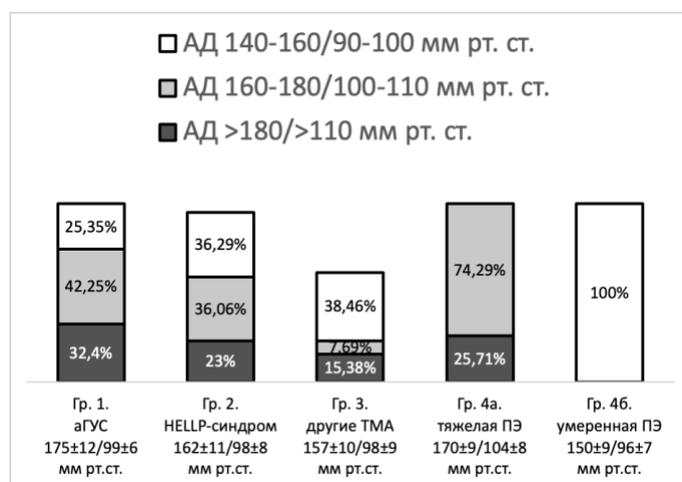


Рисунок 2 – АД у пациенток с различными вариантами ТМА

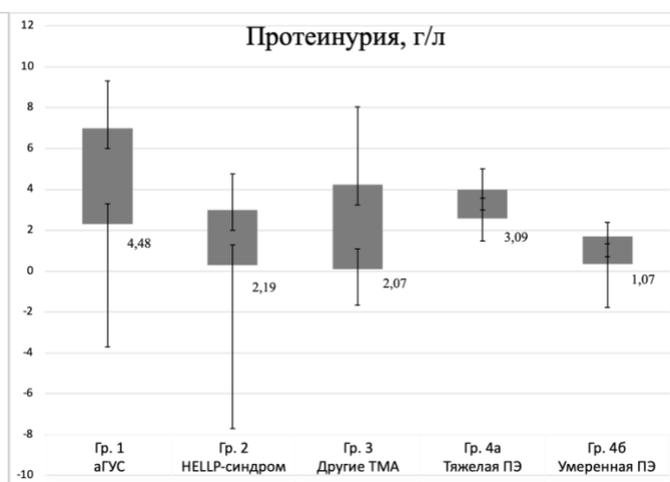


Рисунок 3 – ПУ у пациенток с различными вариантами ТМА

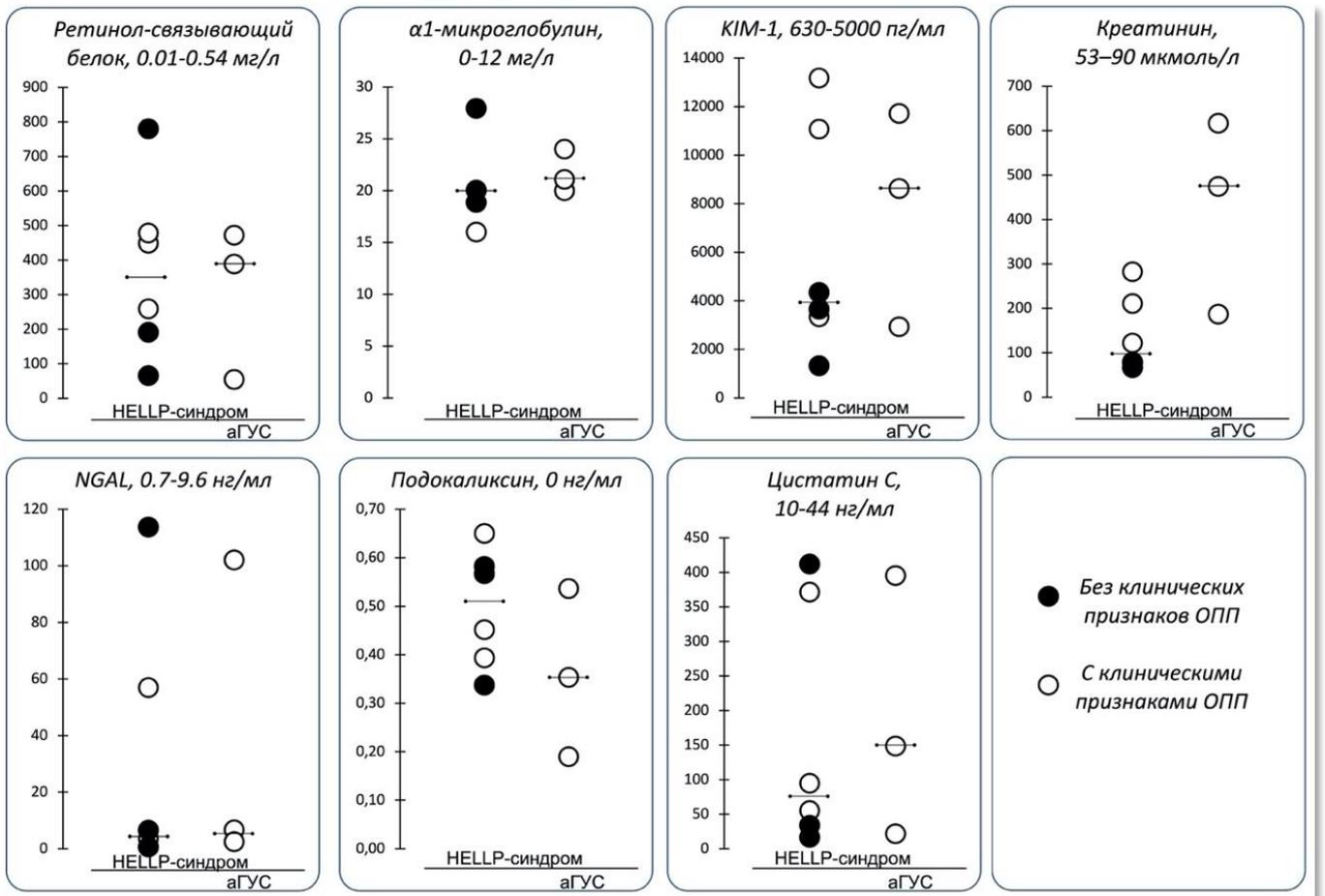
Четырем пациенткам, умершим от аГУС, было выполнено **морфологическое исследование аутопсийного материала ткани почки**, у всех из них, помимо признаков ТМА (эндотелиоз, расширение субэндотелиального пространства и формирование тромбов в просвете капилляров и артериол), были выявлены признаки выраженного повреждения канальцев почек (Таблица 3).

Таблица 3 – Морфологические изменения у пациенток с аГУС

Пациентка, №	Поражение клубочкового аппарата			
	Отек и отслойка эндотелия сосудов	Тромбы в просвете сосудов	Ишемия / Дистрофия / Некроз	Кровоизлияния
1	++	+++	+	+
2	++	+	+++	–
3	+++	++	+++	+++
4	–	–	+++	+++

	Поражение канальцевого аппарата			
	Отек и отслойка эндотелия сосудов	Тромбы в просвете сосудов	Ишемия / Дистрофия / Некроз	Кровоизлияния
1	+	+++	+++	–
2	+	++	++	–
3	+++	++	+++	+
4	–	+	+++	++

Маркеры ОПП. Несмотря на то, что клинически ОПП диагностировалось только у 6 из 9 обследованных пациенток (67%), у всех включенных в исследование пациенток отмечено повышение как минимум трех биомаркеров (Рисунок 4).

**Рисунок 4** – Содержание в моче биомаркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом

Была выявлена связь между количеством повышенных биомаркеров с клиническими критериями ОПП: у двух пациенток с максимально выраженными клиническими признаками ОПП было отмечено повышение всех шести маркеров ОПП одновременно.

Уровни **ретинол-связывающего белка**, **α 1-микроглобулина** и **подокаликсина** были повышены у всех 9 (100%) пациенток (Рисунок 4). Повышенный уровень **KIM-1** определялся у 4 (44%) пациенток: у 2 пациенток с аГУС и 2 – с HELLP-синдромом. **NGAL** в моче был повышен у 3 (33%) пациенток: 1 – с аГУС и 2 пациенток с HELLP-синдромом, а уровень **цистатина С** был повышен у 6 (67%) пациенток: у 2 – с аГУС и у 4 – с HELLP-синдромом (Таблица 4).

Таблица 4 – Содержание маркеров ОПП в моче у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом, Ме, [Q1; Q3]

Отдел нефрона		Гр. 1. аГУС; n = 3	Гр. 2. HELLP-синдром; n = 6
Подокаликсин, 0 нг/мл	Клубочек	0,36 [0,19; 0,54]	0,51 [0,38; 0,60]
Ретинол-связывающий белок (RBP), 0.01–0.54 мг/л	Проксимальный каналец	388,67 [54,69; 472,19]	353,69 [159,40; 554,04]
α 1-микроглобулин, 0–12 мг/л	Проксимальный каналец	21,08 [20,00; 24,00]	20,04 [18,15; 22,02]
KIM-1, 630-5600 пг/мл	Проксимальный каналец	8627,50 [2929,00; 11712,50]	6149,83 [2836,75; 11597,50]
Липокалин-2/NGAL, 0,7–9,6 нг/мл	Проксимальный и дистальный канальцы	6,68 [2,42; 102,03]	31,31 [2,88; 71,12]
Цистатин С, 10–44 нг/мл	Проксимальный каналец	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]

Учитывая тот факт, что проанализированные нами биомаркеры отражают поражение различных отделов нефрона, мы оценили их возможные связи между собой. Были выявлены значимые 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.

Параметры внутривисочечной гемодинамики. У всех пациенток с ТМА при УЗДГ почечных артерий было отмечено обеднение дистального почечного кровотока, его мозаичность, проявляющаяся чередованием различных форм спектров кровотока на уровне междолевых (МА) и дуговых (ДА) артерий, а также выраженными колебаниями индекса резистивности от 0,40 до 0,75 в различных исследуемых точках на одном сосудистом уровне в обеих почках при одинаковых значениях этого показателя во всех точках у здоровых женщин (Таблица 5). Минимальные значения систолических скоростей были зафиксированы у пациентки с аГУС и составили на уровне дуговых артерий 0,11 м/с, на уровне междолевых 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).

Артериовенозные (АВ) шунты были выявлены у 7 (54%) пациенток с аГУС, 9 (45%) пациенток с HELLP-синдромом (у 3 из них было выявлено множественное наличие АВ-шунтов) и у 10 (62,5%) пациенток с ПЭ. Наличие спленоренальных шунтов отмечалось у 3 пациенток (23%) из первой группы, 4 (20%) женщин из второй группы и 2 (12,5%) из четвертой. У контрольной группы артериовенозные или спленоренальные шунты зафиксированы не были. Инфаркт почки был выявлен только у 1 (5%) пациентки с аГУС.

Таблица 5 – Колебания индекса резистивности (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***
Гр. 1. аГУС; n = 13	$0,82 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,09$
Гр. 2. HELLP-синдром; n = 20	$0,70 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,06$	$0,74 \pm 0,06$	$0,56 \pm 0,08$
Гр. 4. ПЭ; n = 16	$0,65 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,03$
Гр. 5. Контроль; n = 6	$0,61 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,3$	$0,56 \pm 0,03$

* $p 1,5 < 0,001$; $p 1,2; 1,4; 2,4; 2,5; 4,5 < 0,005$;

** $p 1,5 < 0,001$; $p 1,2; 1,4; 2,4 < 0,005$

*** $p 1,2; 1,4; 1,5; 2,4; 2,5; 4,5 < 0,005$

Полиморфизмы клинико-лабораторных проявлений у пациенток с ТМА. По результатам проведенного обследования, у пациенток из всех групп с признаками ТМА было отмечено поражение различных систем и органов (Рисунок 5).

Поражение органа зрения было представлено выпадением полей зрения, ангиопатией, отеком или отслойкой сетчатки у 15 из 30 (50%) и 3 из 5 (60%) пациенток в первой (аГУС) и третьей группах (ТТП и септическая форма ТМА) соответственно и у 23 из 45 (51%) осмотренных офтальмологом пациенток с HELLP-синдромом. Периферическая витреохориоретинальная дистрофия была диагностирована у 4 пациенток (11%) из четвертой «а» группы с тяжелой ПЭ. У одной пациентки с тяжелой ПЭ было диагностировано выпадение полей зрения. У пациентки с аГУС без офтальмологических жалоб по данным окулярной компьютерной томографии были выявлены множественные скотомы.

Кожные проявления ТМА в виде язвенно-некротических и геморрагических проявлений были зарегистрированы у 18 из 71 (25%) пациенток из первой (аГУС) группы, 14 из 124 (11%) из второй группы (HELLP-синдром) и 7 из 13 (54%) женщин из третьей (ТТП и септическая форма ТМА) группы.

Поражение нервной системы было отмечено у пациенток из всех групп кроме контрольной (61 из 71 (89%) пациенток с аГУС; 81 из 124 (65%) женщин с HELLP-синдромом; у 10 из 13 (77%) пациенток с ТТП и септической формой ТМА; у 35 из 35 (100%) пациенток с тяжелой ПЭ) и включало в себя головную боль и различные когнитивные нарушения, у некоторых пациенток выявлялись признаки симптоматической ЭПИ-активности по данным электроэнцефалографии, острое нарушение мозгового кровообращения и отек мозга.

Поражение сердечно-сосудистой системы и легких: признаки дилатации полостей сердца, наличие гидроперикарда и легочной гипертензии были зарегистрированы только в первых трех группах пациенток. ТЭЛА была достоверно диагностирована у 3х пациенток (4,22%) из первой (аГУС) группы (в одном случае мелких ветвей) и у одной пациентки (0,81%) из второй (HELLP-синдром) группы; у двух пациенток (2,82%) из первой группы (аГУС) и одной (7,69%) из третьей группы (ТТП и септическая форма ТМА) был диагностирован тромбоз глубоких вен, у двух пациенток (2,81%) из первой группы был диагностирован мезентериальный тромбоз.

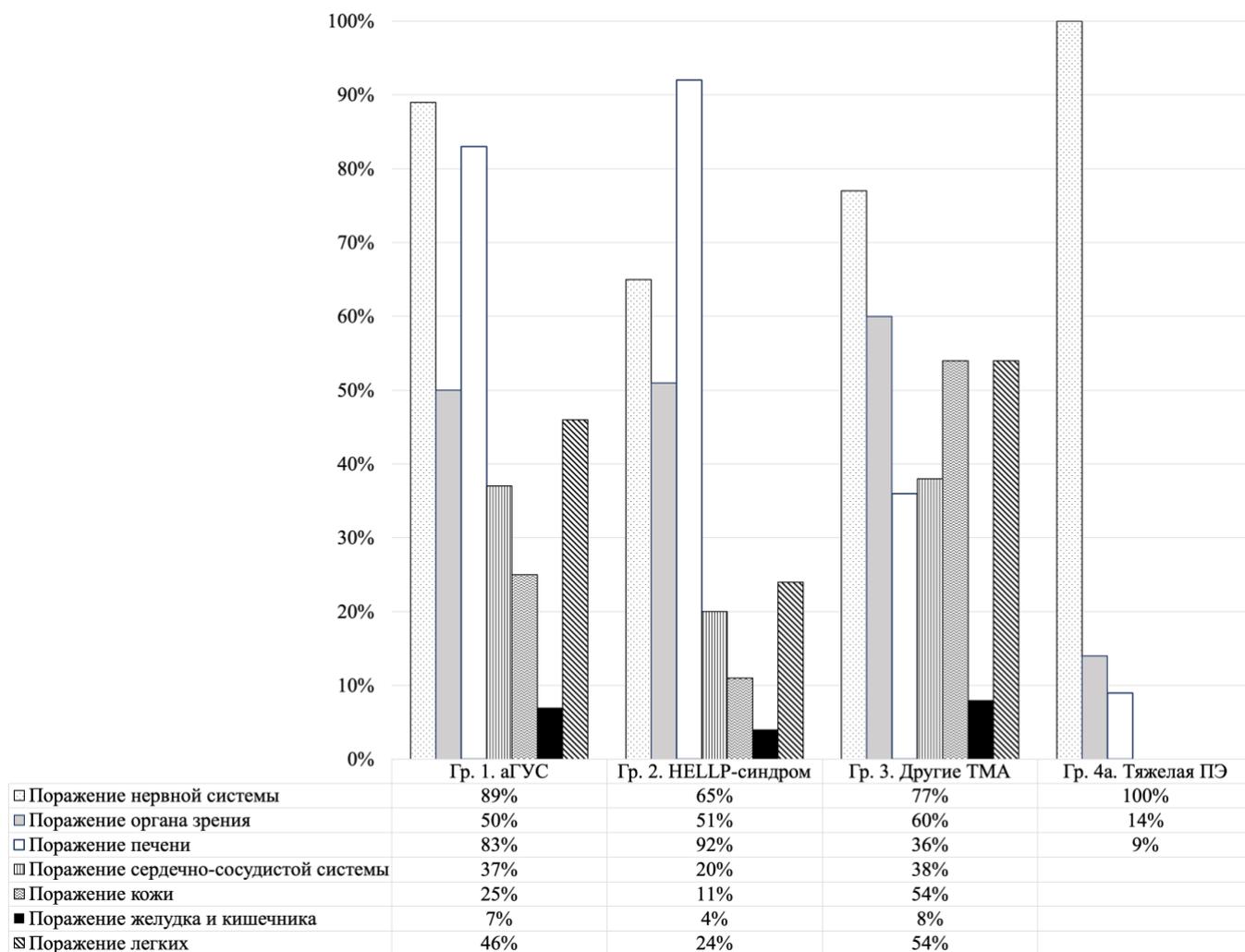


Рисунок 5 – Поражение различных систем и органов у пациенток с ТМА

Анемия и тромбоцитопения различной степени выраженности были отмечены только в группах пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА. Тяжесть анемии была максимальной в первой группе пациенток, во второй и третьей группах была зафиксирована анемия средней степени тяжести. Исследование уровня **ЛДГ и шизоцитов** (признаки гемолиза) 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 ($p < 0,005$).

Считается, что поражение печени не характерно для аГУС, тогда как для HELLP-синдрома **цитоллиз** является одним из критериев постановки диагноза. В нашем исследовании цитоллиз был зафиксирован в группе пациенток с аГУС, где показатели АЛТ и АСТ превышали полученные результаты при HELLP-синдроме, и выявлялся практически у всех пациенток, что позволяет подтвердить возможность поражения печени при аГУС (Таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные параметры при различных вариантах ТМА, Ме, [Q1; Q3]

	Гр.1. аГУС; n = 71	Гр.2. HELLP- синдром; n = 124	Гр.3. Другие ТМА; n = 13	Гр.4. ПЭ; n = 70	Гр.5. Контроль; n = 35
Гемоглобин, 110–136 г/л*	64 [55; 73]	90 [75; 104]	77 [67; 87]	118 [108; 128]	119,0 [112,0; 129,5]
Тромбоциты, 150–348 x 10 ⁹ кЛ/мл*	37 [21; 56]	80 [46; 113]	60 [23; 154]	188 [145; 232]	215 [177; 267]
D-dimer, 10–1550 нг/л**	9100 [5797; 15614]	4497 [2619; 7251]	4646 [2802; 16900]	1187 [899; 1741]	1505 [1174; 2002]
АСТ, 0–40 Ед/л***	175 [62; 352]	134 [80; 305]	158 [31; 280]	27 [18; 35]	23 [18; 28]
АЛТ, 0–40 Ед/л***	163 [83; 330]	112 [32; 218]	62 [24; 157]	24 [14; 34]	18 [11; 25]
ЛДГ, 207–314 Ед/л****	2377,0 [1105,7; 3522,9]	1193,2 [653,9; 1331,0]	2038,0 [580,1; 2874,9]	–	–
Шизоциты, менее 0,1%****	2,20 ± 0,80	1,03 ± 0,38	2,40 ± 0,81	–	–

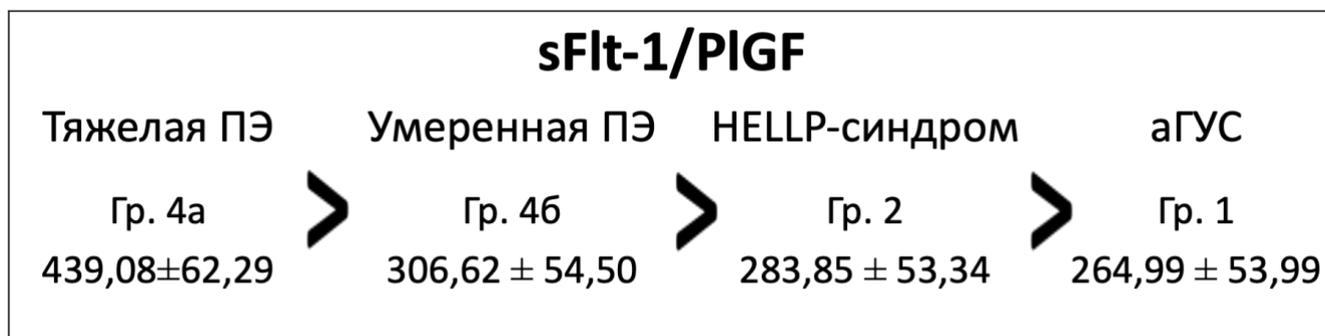
* p 1,2; 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,4а; 3,4б; 3,5 < 0,001

** p 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,4а; 3,4б; < 0,001

*** p 1,4а; 1,4б; 1,5; 2,4а; 2,4б; 2,5; 3,5 < 0,001; p 3,4а; 3,4б < 0,003

**** p для всех < 0,005

Маркеры ПЭ. Предшествующая ПЭ в данную беременность была выявлена у 37% пациенток с аГУС и 100% женщин с HELLP-синдромом. Учитывая, что ведущим механизмом поражения почек при ПЭ является дефицит VEGF, приводящий к подоцитопатии, а также то, что ПЭ предшествует другим формам ТМА, была проанализирована концентрация ангиогенных факторов.

**Рисунок 6** – Распределение sFlt-1/PlGF у обследованных женщин (p < 0,005)

При анализе маркеров ПЭ были обнаружены более высокие показатели соотношения sFlt-1/PlGF у женщин с тяжелой ($439,08 \pm 62,29$) и умеренной ПЭ ($306,62 \pm 54,50$), по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом ($283,85 \pm 53,34$) и аГУС ($264,99 \pm 53,99$) (Рисунок 6), что позволяет обсуждать ПЭ как один из триггеров для развития более тяжелых вариантов ТМА, в том числе аГУС в послеродовом периоде.

Корреляционный анализ установил достоверные положительные связи уровня маркеров ПЭ с ПУ (как суточной, так и с количеством белка в разовой порции мочи) и креатинином/мочевинной. Также для маркеров ПЭ были выявлены достоверные обратные корреляции с гемоглобином и эритроцитами (Таблица 7).

При анализе исходов родов была выявлена статистически значимая обратная связь между уровнем маркеров ПЭ и антропометрическими данными плодов (вес, рост) – при более высоком уровне маркеров ПЭ характеристики плода имеют более низкие значения. Также была выявлена достоверная обратная связь между сроком родоразрешения и уровнем маркеров ПЭ (Таблица 7).

Таблица 7 – 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	$p < 0,001$ $r_s = 0,64$	$p < 0,05$ $r_s = -0,60$	$p < 0,01$ $r_s = 0,62$	$p < 0,01$ $r_s = -0,51$	$p < 0,01$ $r_s = -0,58$
	$p < 0,01$ $r_s = 0,71$	$p < 0,05$ $r_s = -0,50$	$p < 0,05$ $r_s = 0,58$	$p < 0,01$ $r_s = -0,49$	

p – показатель значимости; r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Исходы беременности и родов. В первой группе летальный исход матери зафиксирован в 13 случаях из 71 (18%). В трех (23%) случаях причиной смерти стала острая дыхательная недостаточность, в одном случае (8%) массивная ТЭЛА, в остальных случаях (69%) – прогрессирующая полиорганная недостаточность с развитием острой сердечно-легочной недостаточности.

Признаки ОПП у пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами были у 19 из 30 (63%) с HELLP-синдромом, у 2 из 3 (67%) с другими вариантами ТМА и у 1 из 3 (33%) с ПЭ (Рисунок 7). При аГУС все пациентки имели признаки ОПП. Методом логистической регрессии (анализ параметров: ОПП, тромбоцитопения, анемия, цитолиз, ПУ, повышение Д-димера) было установлено, что ОПП является значимым фактором

риска неблагоприятного исхода беременности (ОШ 20,875 [95% ДИ 10,159 – 59,131], $p < 0,001$).

Во всех группах с ТМА были выявлены достоверные различия по уровню креатинина между пациентками с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности, и установлено, что при уровне креатинина более 90 мкмоль/л процент неблагоприятных исходов родов у пациенток с ТМА увеличивался с 10% до 33% ($p < 0,01$).

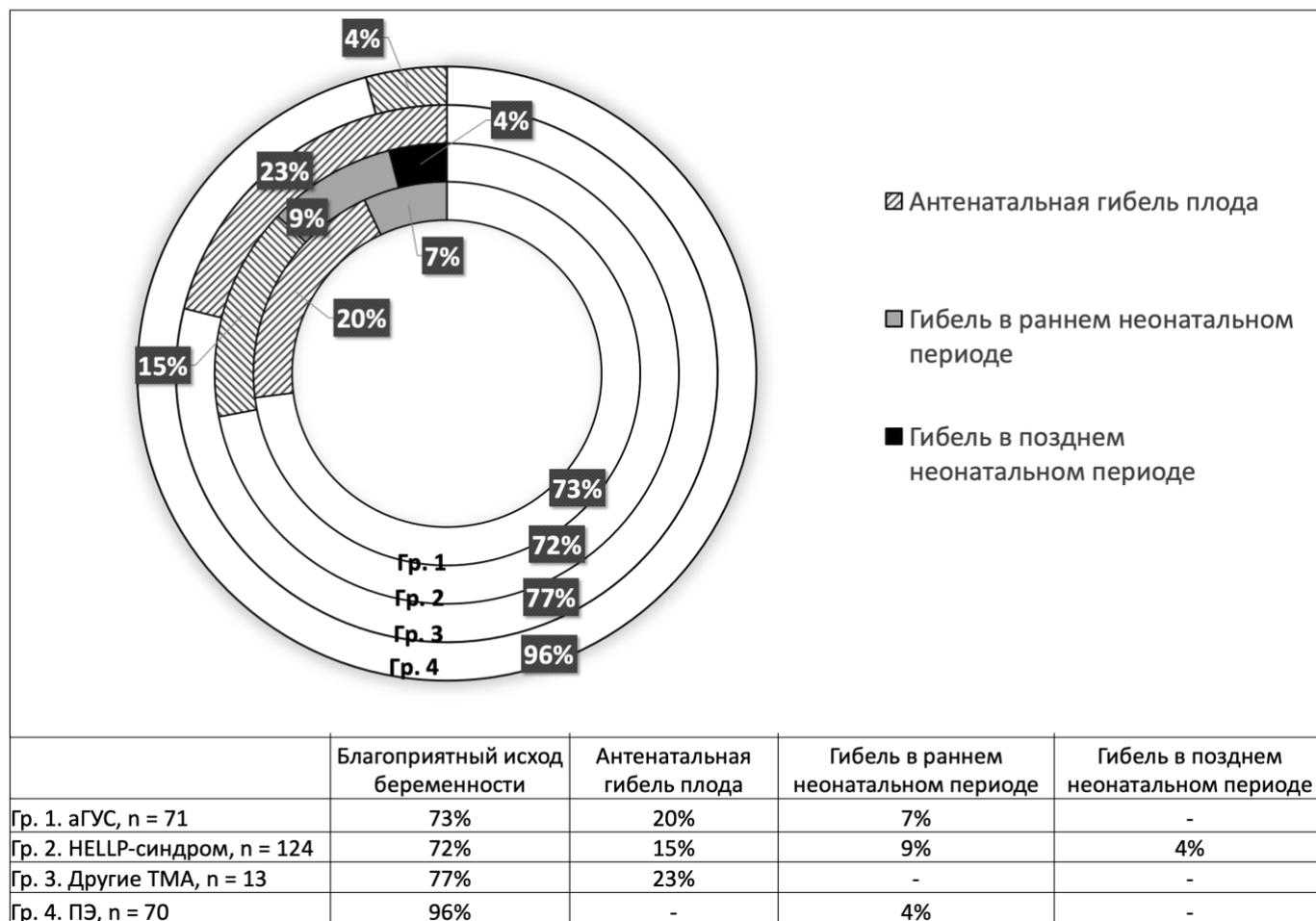


Рисунок 7 – Диаграмма распределения исходов беременностей у пациенток с различными вариантами ТМА

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 α 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кирсанова, Т.В. Клинико-лабораторные особенности HELLP-синдрома / Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, **А.И. Колыванова**, Т.А. Федорова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – №. S3. – С. 195-196.
2. Kirsanova, T.V. Thrombotic microangiopathy in pregnant women with systemic lupus erythematosus: characteristics and outcomes / T.V. Kirsanova, M.A. Vinogradova, **A.I. Kolyvanova**, N.I. Klimenchenko // Bmj annals of the rheumatic diseases. – 2017. – Т. 2. – С. 1238.
3. Kirsanova, T.V. HELLP-syndrome a link to aHUS: laboratory Features of preeclampsia (PE), HELLP-syndrome and pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome (p-aHUS)/ T.V. Kirsanova, M.A. Vinogradova, **A.I. Kolyvanova** // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2017. – Т. 32. – № 3. – С. 524.
4. Kirsanova, T.V. Pregnancy outcomes in pregnant women with different types of glomerulonephritis / T.V. Kirsanova, E.O. Rumiantseva, O.A. Ivanova, M.A. Vinogradova, T.A. Fedorova **A.I. Balakireva** // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2020. – Т. 35. – С. 793.
5. Kirsanova, T.V. Preeclampsia, HELLP-syndrome and thrombotic microangiopathy(TMA)-signs during pregnancy after kidney transplantation / T.V. Kirsanova, M.A. Vinogradova, **A.I. Kolyvanova**, N.F. Kravchenko, T.A. Fedorova // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Т. 33. – №. suppl_1. – С. i295-i295.
6. Кирсанова, Т.В. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза / Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, **А.И. Колыванова**, Р.Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 7. – С. 46-55.
7. Кирсанова, Т.В. Ургентный плазмообмен при лечении тромботической микроангиопатии в послеродовом периоде у женщин / Т.В. Кирсанова, Т.А. Федорова, С.Р. Гурбанова, **А.И. Балакирева**, О.В. Рогачевский, М.А. Виноградова, И.В. Завьялова // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2020. – № 5. – С. 85-91.
8. 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.
9. 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.
10. Кирсанова, Т.В. Обособленность HELLP-синдрома от преэклампсии: особенности поражения почек и других органов/ Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, **А.И. Колыванова** // Клиническая нефрология. – 2018. – № 4. – С. 33-41.
11. Кирсанова, Т.В. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек / Т.В. Кирсанова, Н.Ф. Кравченко, **А.И. Балакирева** // Нефрология. – 2020. – Т. 24. – №2. – С. 88-95.
12. Kirsanova, T.V. Preeclampsia, HELLP-syndrome after kidney transplantation / T.V. Kirsanova, **A.I. Kolyvanova**, M.A. Vinogradova, T.A. Fedorova // Pregnancy Hypertension. – 2018. – Т. 13. – С. 42.

13. Kirsanova, T.V. HELLP-syndrome a stair to atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) / T.V. Kirsanova, **A.I. Kolyvanova**, M.A. Vinogradova, T.A. Fedorova // Pregnancy Hypertension. – 2018. – Т. 13. – С. 120.
14. Kirsanova, T.V. Obstetric hemolytic uremic syndrome (P-AHUS): prognostic markers / T.V. Kirsanova, **A.I. Kolyvanova**, M.A. Vinogradova, T.A. Fedorova // Pregnancy Hypertension. – 2018. – Т. 13. – С. 120.
15. Кирсанова, Т.В. Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике / Т.В. Кирсанова, **А.И. Балакирева**, Т.Н. Краснова, Т.А. Федорова // Нефрология и диализ. – 2021. – Т.23. – №4. – С. 551-572.
16. Кирсанова, Т.В. Почечная дисфункция и современные биомаркеры повреждения почек при HELLP-синдроме и акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме / Т.В. Кирсанова, Н. Л. Козловская, **А.И. Балакирева**, Т.А. Федорова // Нефрология и диализ. – 2022. – Т.24. – №4. – С. 574-582.
17. **Балакирева, А.И.** Клинико-лабораторные особенности различных вариантов ТМА в акушерской практике / **А.И. Балакирева**, Т.В. Кирсанова, Т.Н. Краснова, Т.А. Федорова // Сборник тезисов XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя. – 2021.– С. 6.
18. **Балакирева, А.И.** Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике / **А.И. Балакирева**, Т.В. Кирсанова, Т.Н. Краснова, Т.А. Федорова // В книге: XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием. Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева. – 2021. – С. 96-97.
19. **Балакирева, А.И.** Маркеры острого повреждения почек у пациенток с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и HELLP-синдромом / **А.И. Балакирева**, Т.В. Кирсанова, Т.Н. Краснова, Т.А. Федорова // В книге: Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». Всероссийская конференция молодых терапевтов. – 2021. – С. 72-73.

Автор выражает искреннюю благодарность

- научным руководителям к.м.н. **Красновой Т.Н.** (МГУ имени М.В. Ломоносова) и к.м.н. **Кирсановой Т.В.** (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) за поддержку, терпение и помощь на всех этапах работы;
- д.м.н., проф. **Козловской Н.Л.** (ФГБОУ ВО РУДН) за помощь, оказанную при работе над диссертацией;
- д.м.н., проф., **Федоровой Т.А.** (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) за возможность проведения работы в современных условиях;
- **Пилие З.А.** (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) за содействие в выполнении технических моментов работы;

а также всему коллективу факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова за возможность работать в дружественной и теплой обстановке

Балакирева Алина Игоревна (Российская Федерация)

Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике

В диссертационной работе на основании 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 при аГУС, но и при HELLP-синдроме, что требует особой медицинской настороженности и наблюдения врача-нефролога. Особый акцент необходимо делать на контроле артериального давления, повышение которого выявлялось у всех пациенток с ТМА. Поражение почек может иметь субклинический характер, что подтверждают выявленные маркеры ОПП (цистатин С, NGAL, KIM-1, α -1-микроглобулин, подокаликсин, ретинол-связывающий белок) у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом. Помимо поражения почек, у пациенток с различными вариантами ТМА было выявлено поражение различных систем и органов: печени, нервной системы, органа зрения, кожи, легких, сердечно-сосудистой системы, а также тромботические осложнения мелких и крупных сосудов.

Полученные в диссертационной работе результаты продемонстрировали более высокие значения sFlt-1/PlGF у женщин с тяжелой и умеренной ПЭ, по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом и аГУС. Таким образом, ПЭ может являться триггером для развития более тяжелых вариантов ТМА, что подтверждает предшествующая ПЭ у 37% пациенток с аГУС и 100% пациенток с HELLP-синдромом. Полученные результаты позволяют выделить пациенток с ПЭ, как группу высокого риска развития ТМА для тщательного наблюдения и коррекции терапии.

Balakireva Alina Igorevna (Russian Federation)

Nephropathy features for various types of thrombotic microangiopathies in obstetric practice

In the thesis, based on a comparative analysis of kidney damage for patients with various types of TMA in obstetric practice, it was found that signs of kidney damage, including the formation of AKI, are observed not only for aHUS, but also for HELLP-syndrome, which requires special medical alertness and supervision of a nephrologist. Particular emphasis should be placed on the control of blood pressure, the increase of which was detected in all patients with TMA. Kidney damage can be subclinical, which is confirmed by the identified AKI markers (cystatin C, NGAL, KIM-1, α -1-microglobulin, podocalyxin, retinol-binding protein) for patients with aHUS and HELLP-syndrome.

In addition to kidney injury, various systems and organs injuries were revealed for the patients with various types of TMA, *e.g.* the liver, nervous system, vision organs, skin, lungs, cardiovascular system, as well as thrombotic complications of small and large vessels.

The thesis results obtained higher values of sFlt-1/PlGF for women with severe and moderate PE as compared to patients with HELLP-syndrome as well as with aHUS. Thus, PE may be a trigger for the development of more severe TMA variants, which confirmed by previous PE for 37% of patients with aHUS and 100% of patients with HELLP-syndrome. We have demonstrated that AKI is an independent clinical and laboratory risk factor for adverse neonatal outcomes.