

Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве

Т.В. Кирсанова✉, ORCID: 0000-0002-6125-590X, a_tatya@mail.ru

М.А. Виноградова, ORCID: 0000-0001-9827-1922, mary-grape@ya.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Все варианты тромботической микроангиопатии в акушерской практике развиваются лавинообразно и требуют быстрого решения о выборе тактики лечения. Несмотря на то что все эти заболевания имеют схожие признаки, характерные для синдрома ТМА в целом, они являются отдельными заболеваниями с разной этиологией и патогенезом. В связи с тем, что проявления ТМА практически идентичны при различных болезнях, все они могут имитировать преэклампсию, а терапевтические подходы различаются, проведение дифференциальной диагностики представляется крайне важным и зачастую определяющим прогноз мероприятием.

Описано проведение дифференциально диагностического поиска между различными вариантами ТМА, которые могут развиваться при беременности, т. к. от правильного диагноза зачастую зависит прогноз жизни. Рассмотрены основные отличия преэклампсии/HELLP-синдрома от таких жизнеугрожающих состояний, как атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипидный синдром. Предложены алгоритмы диагностического поиска. Обращено внимание на то, что существующие алгоритмы диагностики тяжелой ТМА до получения результатов ADAMTS 13, основанные на выраженности тромбоцитопении и азотемии, а также балльные шкалы во время беременности могут служить ориентиром, но не определяющим диагноз признаком.

Ключом к дифференциальной диагностике является влияние родоразрешения на регресс ТМА: если после родоразрешения выраженность гемолита и тромбоцитопении уменьшается, то можно говорить о «чистых» преэклампсии или HELLP-синдроме. Если сохраняются или нарастают, то следует думать о тромбоцитопенической пурпуре и аГУС. При уровне ADAMTS 13 менее 10% устанавливается диагноз «ТТП», при ADAMTS 13 более 10–20% пациент попадает в «серую зону» и требуется повторное исследование фермента. Если имеются признаки фульминантно развившейся полиорганной недостаточности, особенно у пациента с исходным подозрением на АФС, то можно предполагать КАФС. Для его подтверждения необходимы высокие титры АФА. Кроме того, ТМА могут вызвать: сепсис и различные urgentные акушерские состояния, осложняющиеся развитием ДВС.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, экулизумаб

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Виноградова М.А. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет*. 2021;(3):98–105. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-98-105.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics

Tatyana V. Kirsanova✉, ORCID: 0000-0002-6125-590X, a_tatya@mail.ru

Mariya A. Vinogradova, ORCID: 0000-0001-9827-1922, mary-grape@ya.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

All variants of thrombotic microangiopathy (TMA) in obstetric practice develop in an avalanche-like manner and require a rapid decision on the choice of treatment tactics. Although all these diseases have similar features, typical of the TMA syndrome as a whole, they are separate diseases with differing etiology and pathogenesis. Because the manifestations of TMA are almost identical in the different diseases, they may all imitate pre-eclampsia and the therapeutic approaches differ, a differential diagnosis is essential and often determines the prognosis.

The differential diagnostic search between the different TMA variants that can develop in pregnancy is described, as the prognosis of life often depends on the correct diagnosis. The main differences between pre-eclampsia/HELLP syndrome and life-threatening conditions such as atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and catastrophic antiphospholipid syndrome are considered. Algorithms of diagnostic search are proposed. Attention is drawn to the fact that existing algorithms for the diagnosis of severe TMA prior to ADAMTS 13 results, based on the severity of thrombocytopenia and azotemia

as well as scoring during pregnancy can serve as a guide, but not as a defining feature of the diagnosis. The key to the differential diagnosis is the effect of delivery on the regression of TMA: if hemolysis and thrombocytopenia decrease after delivery, one can speak of 'pure' pre-eclampsia (PE) or HELLP-syndrome. If persistent or increasing, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and aHUS should be considered. With an ADAMTS 13 level of less than 10%, a diagnosis of TTP is made. With ADAMTS 13 over 10-20%, the patient falls into the «grey zone» and a repeat enzyme test is required. If there are signs of fulminant multiple organ failure, especially in a patient with initial suspicion of APS, CAPS can be suspected. To confirm it, high titres of APA are required. In addition, TMA may cause: sepsis and various urgent obstetric conditions complicated by the development of DIC.

Keywords: thrombotic microangiopathy, HELLP syndrome, atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombocytopenic purpura, eculizumab

For citation: Kirsanova T.V., Vinogradova M.A.. New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):98–105. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-98-105.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия мы все чаще и чаще сталкиваемся с различными вариантами тромботических микроангиопатий (ТМА) в акушерской практике. Причем, несмотря на настороженность и умение клинически распознать угрожающий симптомокомплекс, сложных вопросов дифференциальной диагностики становится все больше.

Известно, что ТМА развивается вследствие повреждения эндотелиальных клеток различных органов, преимущественно почек, головного мозга, печени и сердца. Диагностика феномена ТМА чаще всего основывается на выявлении классической клинико-лабораторной триады, представляющей сочетание тромбоцитопении, механической гемолитической анемии и органной дисфункции, особенно поражения центральной нервной системы, почек (острое повреждение почек – ОПП) и сердца.

Еще 20 лет назад при возникновении гемолиза и тромбоцитопении во время беременности обсуждался только HELLP-синдром. Он остается наиболее частой причиной гемолиза и тромбоцитопении с поражением почек, печени и других органов во время беременности, как и тяжелая преэклампсия (ПЭ) [1–5]. Однако имеются и другие заболевания, в клинической картине которых ТМА может выходить на первый план болезни. Острая жировая дистрофия печени при беременности может сопровождаться некоторыми признаками ТМА [6]. Реже ТМА, ассоциированная с беременностью, связана с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС или комплемент-опосредованная ТМА) или тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). Характерная триада также может быть обнаружена при тяжелых аутоиммунных заболеваниях, в основном системной красной волчанке (СКВ) и катастрофическом антифосфолипидном синдроме (КАФС) [3, 7]. В последнем случае диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) или отдельные его проявления, такие как синдром потери плода или тромбозы, чаще всего уже были до данной беременности, что упрощает его диагностику. Кроме этого, в связи с ростом септических осложнений в акушерстве, в т. ч. и фульминантных форм, увеличилось количество вторичных ТМА, ассоциированных с инфекцией. При этом именно клиническая картина ТМА может выходить на первый план

в течении септического процесса, тогда как лихорадки и других признаков инфекции может не быть [8].

Все ТМА могут развиваться относительно медленно, что хорошо известно нефрологам. Когда волны тромботической окклюзии сосудов микроциркуляторного русла почек сменяются затишьем, репаративные способности эндотелия и определяют дальнейший ход болезни. ТМА в акушерской практике развиваются лавинообразно и требуют быстрого решения о выборе тактики лечения. В связи с тем, что ТТП, аГУС, КАФС и септическая ТМА встречаются относительно редко, их проявления практически идентичны, а терапевтические подходы к ведению таких пациенток различаются, проведение дифференциальной диагностики представляется крайне важным и зачастую определяющим прогноз мероприятием.

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ТМА при беременности диагностируется на основании сочетания тромбоцитопении (количества тромбоцитов $< 100-150 \times 10^9/\text{л}$), уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке $> 1,5$ верхнего предела нормального уровня и наличия шизоцитов в мазке крови или при верификации признаков ТМА при биопсии почки (или другого органа) [9, 10].

ОПП встречается при большинстве вариантов ТМА, ассоциированных с беременностью, за исключением ТТП. Общепринятого определения ОПП во время беременности не существует. Рекомендации по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек (KDIGO) позволяют диагностировать ОПП при увеличении уровня сывороточного креатинина $> 25\%$ по сравнению с исходными значениями [10].

В основе большинства акушерских ТМА лежит повреждение эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла, опосредованное различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и морфологическими признаками. Морфологическая картина всех ТМА неспецифична, в связи с чем нельзя ориентироваться только на данные гистологического исследования для верификации диагноза.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза различных вариантов ТМА, что позволило создать новую классификацию, в которой выделяют т.н. первичные варианты, когда ТМА развивается в отсутствие других заболеваний, и вторичные, когда ТМА развивается вторично при наличии другой болезни [9].

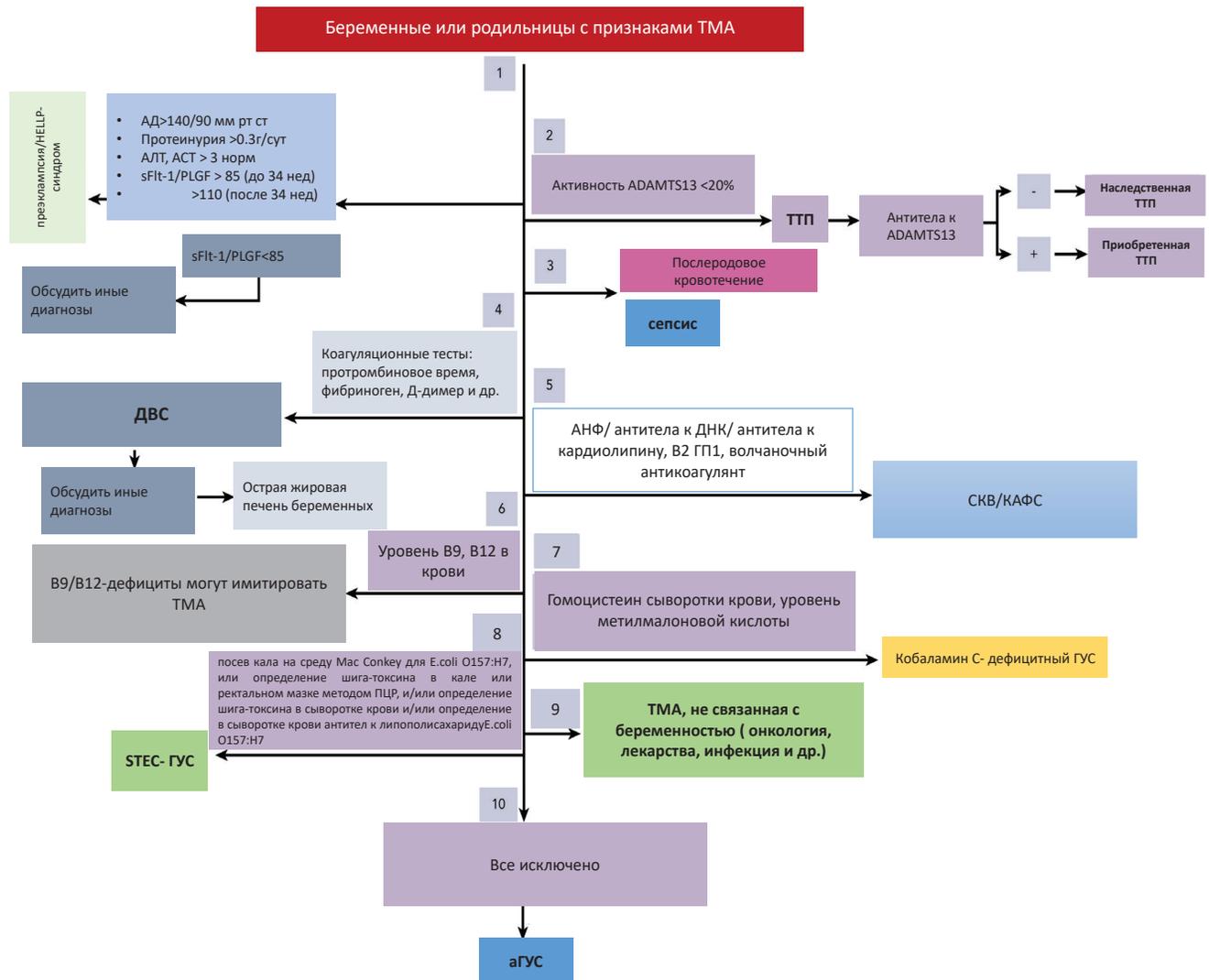
ПЕРВИЧНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

К первичным ТМА, ассоциированным с беременностью, относят прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП). Связанная с беременностью ТТП обычно возникает в результате тяжелого дефицита ADAMTS 13, специфической металлопротеиназы, которая

расщепляет сверхбольшие мультимеры фактора фон Виллебранда [9].

На долю акушерской ТТП приходится от 10 до 30% всех случаев ТТП у взрослых (17% всех случаев ТТП приходится на женщин детородного возраста) [11–13]. За прошедший год было предложено изменение в критериях диагностики тяжелого дефицита ADAMTS 13. Если ранее этот уровень был менее 10%, то теперь международная рабочая группа предлагает повысить порог, меньше которого устанавливается ТТП, до 20%, тогда как в международных рекомендациях по лабораторному измерению ADAMTS 13 (ICSH) от 2020 г. ТТП диагностируется при активности фермента 10% и менее [9]. В руководстве ISTH по диагностике ТТП 2020 г. интервал 10–20% оценивается как пограничный и требует исключения других заболеваний. По-видимому, пока придется

● **Рисунок 1.** Алгоритм первичного обследования у пациенток с ТМА, развившейся во время беременности и/или в послеродовом периоде [9]
 ● **Figure 1.** Algorithm of initial assessment in patients with TMA that developed during pregnancy and/or in the postpartum period [9]



Примечание. До установления диагноза атипичного ГУС необходимо исключить иные причины ТМА, ассоциированной с беременностью (сверху вниз). Эти шаги не являются обязательными и выполняются в индивидуальном порядке при клиническом подозрении
 СКВ – системная красная волчанка, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АД – артериальное давление, АНФ – антиядерный фактор, ГП1 – гликопротеин I, PLGF – плацентарный фактор роста, sF1t1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1.

выделять «серую зону» активности фермента с мониторингом уровня в дальнейшем [14, 15].

Дефицит менее 10% документируется с разной частотой: от 1 из 17 000 до 1 из 200 000 беременных, что делает ТТП редким осложнением беременности [16]. Кроме того, беременность является признанным триггером ТТП у женщин с генетическим дефицитом уровня ADAMTS 13. В недавнем исследовании доля наследственных ТТП (24%) среди ассоциированных с беременностью случаев ТТП была намного выше, чем у взрослых ТТП в целом (<5%) [13].

При нормальной беременности активность ADAMTS 13 постепенно и неуклонно снижается, достигая минимальных значений (в два раза меньше) ко второму триместру и сохраняясь на этом уровне до родов (вероятно, из-за повышенного высвобождения фактора фон Виллебранда при беременности).

Снижение активности ADAMTS 13 (от 20 до 40%) также было зарегистрировано у пациентов с ПЭ/эклампсией, HELLP-синдромом или связанным с беременностью ГУС, что, по-видимому, говорит о сложности патогенеза различных вариантов ТМА в акушерстве.

Таким образом, ТТП при беременности можно четко дифференцировать по тяжелому дефициту (<10%) активности ADAMTS 13, а при дефиците от 10 до 20% наблюдать за ним в динамике [17, 18].

ГУС, ассоциированный с беременностью, также является редким заболеванием [19]. В наибольшей опубликованной серии на него приходилось 16% всех случаев атипичного ГУС (аГУС), встречающихся у женщин в возрасте от 18 до 45 лет [20], тогда как предполагаемая частота аГУС в общей популяции составляет ~0,5 на 1000 000 человек. ГУС, связанный с беременностью, долгое время считался частью спектра вторичных ТМА. Тем не менее сразу несколько исследований [21, 22] установили, что связанный с беременностью ГУС и опосредованный избыточной активацией комплемента аГУС у небеременных имеют не только однотипную клиническую картину с выраженной ОПП (от 41 до 71% пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии) и плохие почечные исходы при отсутствии специфического лечения (достижение терминальной стадии почечной недостаточности в 53% случаев), но и аналогичную генетическую картину с мутациями в генах, кодирующих белки – регуляторы комплемента (от 41 до 56% случаев) [20, 22]. Таким образом, в настоящее время принято, что связанный с беременностью ГУС относится к спектру опосредованного комплементом аГУС, т.е. к первичным вариантам ТМА.

АГУС, ассоциированный с беременностью, является единственной формой ТМА, которая наиболее часто встречается (три четверти случаев) в послеродовом периоде (до 3 мес. после родов). Поэтому ТМА, дебютирующая в послеродовом периоде при протекающей без осложнений беременности, сразу должна наводить на мысль об аГУС. Реже аГУС, связанный с беременностью, возникает во время беременности. АГУС представляет собой комплемент-опосредованную ТМА, развивающуюся

вследствие избыточной активации системы комплемента, у большей половины пациентов обусловленной генетическими нарушениями комплементарной регуляции.

ВТОРИЧНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

Несмотря на то что механизмы ТТП и ГУС, связанных с беременностью, ясны, ТМА, ассоциированная с беременностью, по-прежнему вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы. С одной стороны, ПЭ/эклампсия и HELLP-синдром, которые встречаются гораздо чаще, чем ТТП и аГУС, могут иметь клинические и лабораторные особенности ТМА, которые в подавляющем большинстве случаев спонтанно исчезают через 48–72 ч после родов. С другой стороны, пациенты с аГУС (и в меньшей степени с ТТП) часто имеют тяжелую гипертензию, протеинурию и ОПП в качестве первых симптомов и могут имитировать ПЭ/эклампсию или HELLP-синдром. Более того, беременность у пациенток с уже установленными аГУС или ТТП может быть осложнена ПЭ/эклампсией или HELLP-синдромом [23, 24].

ПЭ и HELLP-синдром относятся к многочисленным вторичным ТМА, развитие которых связано с различными заболеваниями или состояниями. В связи с тем, что их развитие без беременности невозможно, их еще называют «чистыми акушерскими ТМА», относя к ним презеклампсию/эклампсию и HELLP-синдром. Кроме этого, имеются ТМА, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями: системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией, антифосфолипидным синдромом (АФС), в рамках которого может реализовать себя катастрофический АФС (КАФС). Хорошо известны инфекционно-ассоциированные ТМА (в т.ч. ВИЧ-ассоциированная) и ТМА, ассоциированная со злокачественными новообразованиями. Описаны также варианты ТМА, ассоциированной с лекарственными препаратами: хинином, интерфероном, ингибиторами кальциейрина, противоопухолевыми препаратами, оральными контрацептивами, валацикловиром и др.

АЛГОРИТМЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ МИКРОАНГИОПАТИЯМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Диагноз «аГУС» всегда является диагнозом исключения. Он должен быть подтвержден лабораторными данными, исключая другими ТМА, прежде всего ТТП и вторичные ТМА.

Тщательный сбор анамнеза, в т.ч. семейного и акушерского, оценка факторов риска развития сепсиса, респрос про использование лекарственных препаратов, физикальный осмотр, полное клинико-лабораторное обследование при дебюте ТМА позволят сэкономить драгоценное время и правильно выбрать маршрут.

Диагностический и в некоторой степени терапевтический подход может отличаться у пациента с первым эпизодом связанной с беременностью ТМА (необходимость

в обширном диагностическом обследовании) по сравнению с пациентом с ТТП, аГУС или аутоиммунным заболеванием в анамнезе, у которого наблюдается рецидив при беременности.

Алгоритм диагностики ТМА, связанной с беременностью, имеет два краеугольных камня. Первый заключается в том, что надо срочно исключить ТТП. Второй – вовремя диагностировать комплемент-опосредованный аГУС, чтобы начать специфическое лечение. На сегодняшний день не существует надежного диагностического теста на аГУС. До сих пор диагноз «аГУС» ставится путем исключения, как только все другие причины ТМА будут отвергнуты с разумной клинической вероятностью [9]. Только после этого назначается антикомплемментарный препарат Экулизумаб, подавляющий избыточную активацию комплемента [25, 26].

Следует ориентироваться на алгоритм диагностики акушерской ТМА, предложенной международной рабочей группой по ТМА (рис. 1) [9]. Эта пошаговая процедура направлена на поиск или исключение всех возможных причин ТМА, связанных с беременностью, включая редкие, поскольку некоторые из них требуют специального лечения. Тестирование активности ADAMTS 13 имеет первостепенное значение, поскольку диагностика ТТП основана только на этом анализе. Однако, даже если кровь была взята и отправлена на срочное тестирование активности ADAMTS 13, результат необходимо ждать до нескольких дней. Попытки ускорить нозологическую диагностику ТМА привели к появлению алгоритма Коппо: в неосложненных случаях, т. е. без продолжающихся патологических состояний, связанных с активацией комплемента, количество тромбоцитов $> 30\,000/\text{мм}^3$ и/или креатинин выше 2,3 мг/дл указывают в большей степени на аГУС, а не на ТТП. Кроме того, появилась шкала PLASMIC для диагностики ТТП. Эти алгоритмы показали свою довольно высокую специфичность и чувствительность в неакушерских ситуациях, тогда как все случаи развития ТМА в акушерстве являются исходно осложненными. Данные методы должны быть лишь ориентиром, но не должны определять тактику в таких ситуациях [9].

Первоначальное обследование беременных с нетипичными признаками ПЭ должно включать оценку соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1/плацентарного фактора роста (sFlt1/PlGF), позволяющего диагностировать ПЭ в сомнительных случаях. Отношение sFlt-1/PlGF более 85 до 34 нед. беременности и более 110 после 34 нед. явно указывают на ПЭ/эклампсию или HELLP-синдром, тогда как отношение ниже 38 предполагает альтернативный диагноз [27–29].

Синдром потери плода и/или тромбоз в анамнезе должны побудить к мультидисциплинарной оценке наличия аутоиммунных заболеваний, лежащих в основе ТМА (в основном СКВ и КАФС), которые могут требовать срочное начало иммуносупрессивной и/или антикоагулянтной терапии [7].

В некоторых случаях следует исключить другие редкие диагнозы. При наличии признаков поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно диареи, необходимо

исключение еще одного редкого ГУС. Ранее его называли типичным, сейчас он носит название STEC ГУС, или ГУС, ассоциированный с энтеропатогенной кишечной палочкой, продуцирующей шига-подобный токсин (ST – Shiga toxin, EC – E. coli). Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации пациентки в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC ГУС показаны посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E. coli O157: H7) или определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР, а также определение шига-токсина в сыворотке крови и/или определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. coli O157: H7 [9].

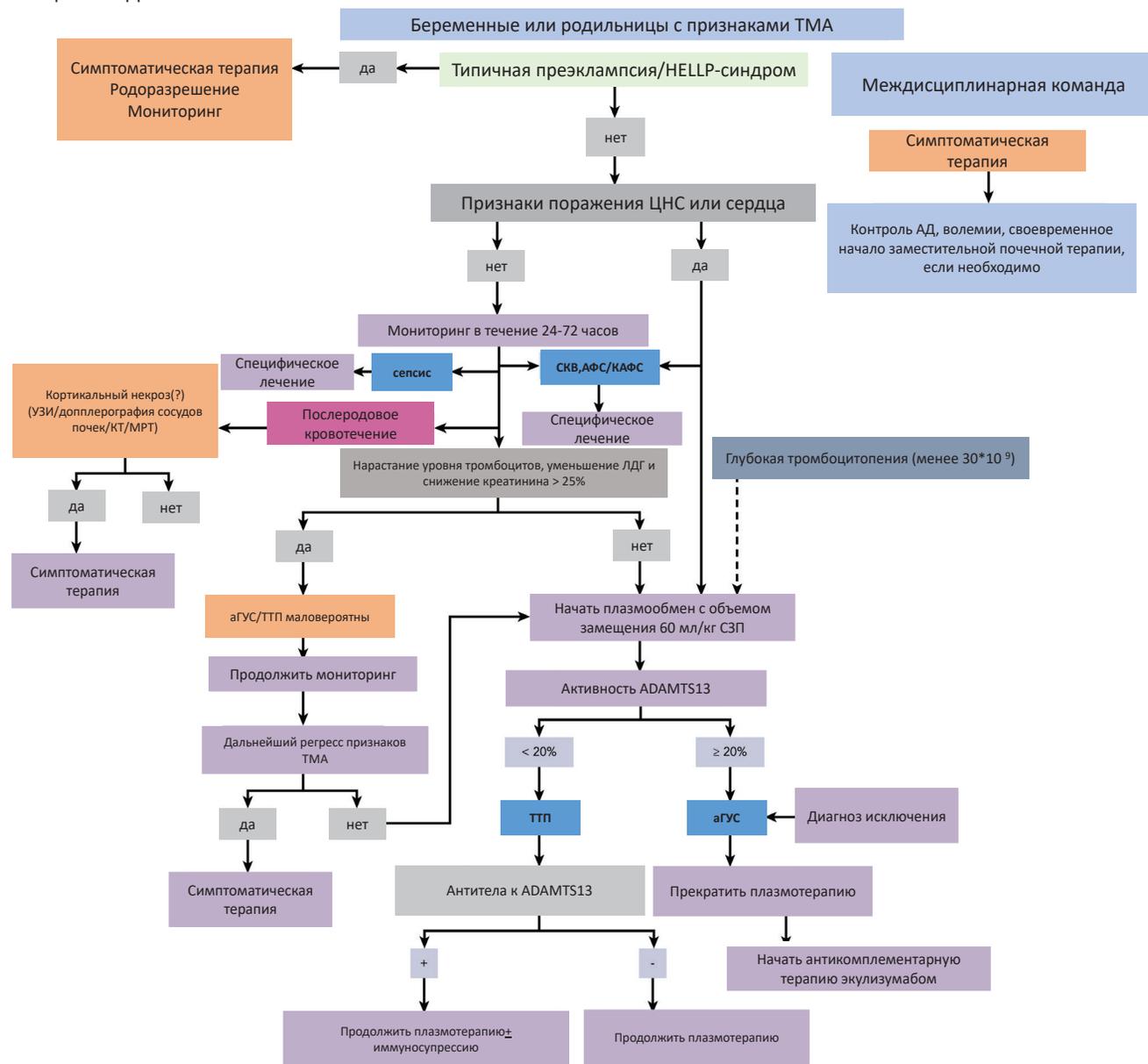
При развитии симптомов ТМА у юных беременных необходимо подумать о ГУС, связанном с дефицитом кобаламина С. Это редкая форма ТМА, поражающая в основном детей и молодых людей. Для ее диагностики необходимо измерение уровней гомоцистеина в крови и уровней метилмалоновой кислоты в моче или плазме и в конечном итоге обследование на гомоцистинурию [30].

Наконец, ассоциированная с беременностью ТМА может быть связана с почечным кортикальным некрозом (необратимый ишемический некроз коркового слоя почек). В недавнем французском отчете [31, 32] сообщается о довольно частом развитии кортикального некроза у пациентов с тяжелым кровотечением, требующим применения транексамовой кислоты. Тем не менее суммарный риск его невелик, но при массивном кровотечении стоит о нем помнить, особенно если гемолиз и тромбоцитопения спонтанно купировались, а анурия/тяжелая олигурия и почечная недостаточность прогрессируют. Отсутствие кровотока в паренхиме или уменьшение размеров коры почек по данным визуализационных методов позволяет установить острый кортикальный некроз (рис. 2).

Когда вышеупомянутые диагнозы были исключены, устанавливается аГУС. Исследования уровня отдельных белков комплемента, а также гемолитической активности не требуется для диагностики и лечения аГУС. Как нормальные, так и, наоборот, пониженные уровни С3, С4, фактора Н, фактора I и фактора В в сыворотке и/или повышенные уровни растворимого С5b-9 не являются синонимами аГУС в связи с тем, что активация комплемента может быть временной и самоограничивающейся при других формах ТМА, связанных с беременностью [33, 34]. Тем не менее дополнительное обследование рекомендуется уже после купирования острой волны ТМА: обнаружение патогенного варианта в генах, кодирующих белки – регуляторы комплемента, ретроспективно подтверждает диагноз опосредованного комплементом ГУС, хотя отрицательные генетические тесты не исключают ГУС, связанный с беременностью [1, 35, 36]. Генетическое обследование необходимо в долгосрочной перспективе для принятия решения о прекращении антикомплемментарной терапии.

В большинстве, если не во всех случаях развития ТМА при беременности следует рассмотреть возможность экстренного родоразрешения, поскольку этого может быть достаточно для купирования таких вариантов ТМА, ассо-

● **Рисунок 2.** Алгоритм дифференциальной диагностики ТМА при беременности и в послеродовом периоде с описанием терапевтических подходов
 ● **Figure 2.** Algorithm for the differential diagnosis of TMA during pregnancy and in the postpartum period with a description of therapeutic approaches



СЗП – свежемороженая плазма, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, СКВ – системная красная волчанка, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

цированных с беременностью, как ПЭ/эклампсия, HELLP-синдром, или, по крайней мере, для более быстрого уменьшения влияния беременности (как триггера ТТП и аГУС). Во время инициации терапии ТМА после предварительного забора анализа крови (sFlt-1/PlGF и ADAMTS 13) следует начинать плазмообмен до уточнения диагноза при диагностике ТМА у пациента с атипичными проявлениями ПЭ/эклампсии или HELLP-синдрома и опасными для жизни неврологическими (судороги, измененное сознание, кома) или сердечными (повышенные уровни тропонина при систематическом скрининге, электрокардиографические аномалии, измененная сердечная функция) нарушениями. Кроме того, urgentный

плазмообмен требуется и при тяжелой тромбоцитопении ($<30 \times 10^9$ г/л). Такой подход объясняется тем, что плазмообмен всегда следует проводить до получения результатов активности ADAMTS 13 [9].

Кроме этого, во всех других случаях ТМА, когда через 24–72 ч тщательного наблюдения не происходит улучшения лабораторных показателей, можно говорить об увеличении уровня тромбоцитов, уменьшении уровня ЛДГ как маркера гемолиза и более чем 25%-ном снижении креатинина сыворотки. Именно во время начальной фазы (4–5 дней) плазмотерапии завершается дифференциальная диагностика. После завершения диагностического поиска плазмаферез продолжается только в том случае,

если установлен диагноз «ТТП» и в редких случаях «КАФС». Если путем исключения всех альтернативных диагнозов верифицирован аГУС, пациентку переводят на лечение экулизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности возможно развитие любого варианта ТМА: как чисто акушерской (ПЭ, HELLP-синдром),

так и первичной (аГУС и ТТП). При этом клинические проявления ТМА не являются специфичными. Проведение дифференциальной диагностики является ключевой задачей клиницистов, а также специалистов разного профиля. Именно междисциплинарный подход и позволяет верно установить диагноз и подобрать терапию.



Поступила / Received 19.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы / References

- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
- George J.N., Nester C.M., McIntosh J.J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644–648. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.644.
- George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–666. doi: 10.1056/NEJMra1312353.
- Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):5–14
Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Fedorova T.A. The imitators of severe preeclampsia and HELLP syndrome: Different types of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(12):5–14. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.12.5–14.
- Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
- Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., Magee L.A., de Groot C.J.M., Hofmeyr G.J. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
- Liu J., Ghaziani T.T., Wolf J.L. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838–846. doi: 10.1038/ajg.2017.54.
- Silver R.M. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin Perinatol*. 2018;42(1):26–32. doi: 10.1053/j.semper.2017.11.006.
- Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth*. 2018;36:96–107. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010.
- Fakhouri F., Scully M., Provot F., Blasco M., Coppo P., Noris M. et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103–2117. doi: 10.1182/blood.2020005221.
- Kellum J.A., Aspelin P., Barsoum R.S., Burdman E.A., Goldstein S.L., Herzog C.A. et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138. Available at: [https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716\(12\)X7200-9](https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716(12)X7200-9).
- Fujimura Y., Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998–2008. *Intern Med*. 2010;49(1):7–15. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2706.
- Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., Rondeau E., Zouiti F., Boisseau P. et al. 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. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237–e245. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
- Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., Coppo P., Geldziler B., Iorio A. et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486–2495. doi: 10.1111/jth.15006.
- Mackie I., Mancini I., Muia J., Kremer Hovinga J., Nair S., Machin S., Baker R. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):685–696. doi: 10.1111/ijlh.13295.
- Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M., Boisseau P., Galicier L., Azoulay E. et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888–5897. doi: 10.1182/blood-2012-02-408914.
- Delmas Y., Helou S., Chabanier P., Ryman A., Pelluard F., Carles D. et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):137. doi: 10.1186/s12884-015-0557-5.
- Lattuada A., Rossi E., Calzarossa C., Candolfi R., Mannucci P.M. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica*. 2003;88(9):1029–1034. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12969811/>.
- Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T., Legendre P., Ameziane N., Tsatsaris V. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1703–1709. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.223610.
- Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B., Bauvois A., Barbet C., Cloarec S. et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557–566. doi: 10.2215/CJN.11470918.
- Bruehl A., Kavanagh D., Noris M., Delmas Y., Wong E.K.S., Bresin E. et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–1247. doi: 10.2215/CJN.00280117.
- Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., Sallée M., Caillard S., Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859–886. doi: 10.1681/ASN.2009070706.
- Huerta A., Arjona E., Portoles J., Lopez-Sanchez P., Rabasco C., Espinosa M. et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450–459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
- Rehberg J.F., Briery C.M., Hudson W.T., Boffill J.A., Martin J.N. Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt. 2):817–820. doi: 10.1097/01.AOG.0000215994.25958.31.
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77–84.
- Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Konstantinova T.S., Shamrai V.S. et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(7):77–84. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818.
- Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(1 Suppl.):3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693.
- Pourrat O., Coudroy R., Pierre F. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br J Haematol*. 2013;163(3):409–410. doi: 10.1111/bjh.12494.
- Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M. et al. Predictive value of the sFt-1:PLGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- Verloren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P. et al. 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. *Hypertension*. 2014;63(2):346–352. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
- Cailion H., Tardif C., Dumontet E., Winer N., Masson D. Evaluation of sFt-1/PLGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-

- eclampsia: experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med.* 2018;38(2):95–101. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.95.
31. George J.N. Cobalamin C deficiency-associated thrombotic microangiopathy: uncommon or unrecognized? *Lancet.* 2015;386(9997):1012. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00077-X.
 32. Frimat M., Decambon M., Lebas C., Moktefi A., Lemaitre L., Gnemmi V. et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):50–57. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.022.
 33. Fakhouri F., Deltombe C. Pregnancy-related acute kidney injury in high income countries: still a critical issue. *J Nephrol.* 2017;30(6):767–771. doi: 10.1007/s40620-017-0440-8.
 34. Scully M., Thomas M., Underwood M., Watson H., Langley K., Camilleri R.S. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211–219. doi: 10.1182/blood-2014-02-553131.
 35. Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A., Bienaimé F., Dragon-Durey M.A., Ngo S. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554–562. doi: 10.2215/CJN.04760512.
 36. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.

Вклад авторов

Концепция статьи – Кирсанова Т.В., Виноградова М.А.

Написание текста – Кирсанова Т.В., Виноградова М.А.

Обзор литературы – Кирсанова Т.В.

Перевод на английский язык – Виноградова М.А.

Анализ материала – Кирсанова Т.В., Виноградова М.А.

Contribution of authors

Concept of the article – Tatyana V. Kirsanova, Mariya A. Vinogradova

Text development – Tatyana V. Kirsanova, Mariya A. Vinogradova

Literature review – Tatyana V. Kirsanova

Translation into English – Mariya A. Vinogradova

Material analysis – Tatyana V. Kirsanova, Mariya A. Vinogradova

Информация об авторах:

Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mary-grape@ya.ru

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_tatya@mail.ru

Information about the authors:

Mariya A. Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mary-grape@ya.ru

Tatyana V. Kirsanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_tatya@mail.ru