

Варианты поражения систем и органов у пациенток при различных подтипах тромботической микроангиопатии в акушерской практике

А.И. Балакирева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, koluvanova@gmail.com

Т.В. Кирсанова², <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>, a_tatya@mail.ru

Т.Н. Краснова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7647-3942>, krasnovamgu@yandex.ru

Т.А. Федорова², <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

А.В. Пырегов², <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>, pyregov@mail.ru

¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Все варианты тромботической микроангиопатии (ТМА) в акушерской практике имеют разнообразную клиническую картину и могут проявляться поражением различных систем и органов, что зачастую затрудняет или спутывает диагностику, тем самым замедляя старт необходимой терапии.

Цель исследования. Изучить клинические проявления различных вариантов ТМА в акушерской практике.

Материалы и методы. В исследование было включено 313 пациенток, из которых у 71 женщины был установлен диагноз «аГУС», у 124 – «HELLP-синдром», у 70 – «ПЭ» различной степени выраженности, также была выделена группа пациенток с более редкими причинами ТМА: ТТП и сепсисом – 13 пациенток, 35 пациенток без признаков ТМА были включены в контрольную группу. Были оценены и сопоставлены основные клинические, лабораторные и инструментальные данные.

Результаты. Было выявлено поражение различных систем и органов при различных вариантах ТМА в акушерской практике. Поражение почек, печени, нервной системы, органа зрения было отмечено у пациенток с аГУС, HELLP-синдромом, ТТП, септическими ТМА и ПЭ, тогда как поражение кожи, сердечно-сосудистой системы и легких было выявлено у пациенток из всех групп, кроме ПЭ. Также у пациенток из первых трех групп были выявлены тромботические осложнения мелких и крупных сосудов. Максимальную тяжесть полиорганных проявлений продемонстрировали пациентки с аГУС.

Выводы. Тромботическая микроангиопатия в акушерстве носит генерализованный характер, а разнообразные проявления органной дисфункции требуют мультидисциплинарного подхода к таким пациенткам.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром, пре-эклампсия, эклизумаб

Для цитирования: Балакирева А.И., Кирсанова Т.В., Краснова Т.Н., Федорова Т.А., Пырегов А.В. Варианты поражения систем и органов у пациенток при различных подтипах тромботической микроангиопатии в акушерской практике. *Медицинский совет.* 2023;17(5):119–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-015>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variants of system and organ damage in patients with various thrombotic microangiopathy subtypes in obstetric practice

Alina I. Balakireva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, koluvanova@gmail.com

Tatiana V. Kirsanova², <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>, a_tatya@mail.ru

Tatiana N. Krasnova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7647-3942>, krasnovamgu@yandex.ru

Tatiana A. Fedorova², <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

Alexey V. Pyregov², <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>, pyregov@mail.ru

¹ Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. All thrombotic microangiopathy (TMA) variants in obstetric practice have a diverse clinical presentation and can manifest as various system and organ damage, which often makes it difficult or interfere with the diagnostic assessment, thus slowing down initiation of the necessary therapy.

Aim. To study the clinical presentations of various TMA variants in obstetric practice.

Materials and methods. A total of 313 pregnant women were enrolled in the study, of which atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) was diagnosed in 71 women, "HELLP syndrome" in 124 women, and "PE" with varied severity in 70 women. A group of patients with more rare causes of TMA was also identified: TTP and sepsis in 13 patients, and 35 patients without signs of TMA were included in the control group. We assessed and compared the main clinical, laboratory and instrumental findings.

Results. The study identified damage to various systems and organs in various TMA types in obstetric practice. The damage to kidneys, liver, nervous system, visual organs was observed in patients with aHUS, HELLP syndrome, TTP, septic TMA and PE, while the damage to skin, cardiovascular system and lungs was detected in patients from all groups except for PE. Small and large vessel thrombotic complications were detected in patients from the former three groups. The patients with aHUS showed the maximum multisystemic presentation severity.

Conclusions. The thrombotic microangiopathy in obstetrics is generalized in nature, and various symptoms of organ dysfunction require a multidisciplinary approach to such patients.

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

For citation: Balakireva A.I., Kirsanova T.V., Krasnova T.N., Fedorova T.A., Pyregov A.V. Variants of system and organ damage in patients with various thrombotic microangiopathy subtypes in obstetric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):119–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-015>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В акушерской практике в течение последних лет отмечается увеличение частоты встречаемости различных вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА), таких как преэклампсия (ПЭ), HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), а также вторичные ТМА, ассоциированные с инфекцией.

Основным морфологическим признаком для всех вариантов ТМА является формирование тромбов в просвете капилляров и артериол, которые могут приводить к полной окклюзии просвета сосудов с последующим ишемическим поражением различных органов-мишеней, в первую очередь почек [1, 2]. Однако все варианты ТМА в акушерской практике имеют разнообразную клиническую картину и могут проявляться поражением различных систем и органов, что зачастую затрудняет или спутывает диагностику, тем самым замедляя старт необходимой терапии.

Целью нашего исследования стало изучение клинических проявлений различных вариантов ТМА в акушерской практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было оценено течение беременности у 313 женщин на сроке от 9 до 41 нед. В исследование были включены женщины в возрасте от 17 до 46 лет (средний возраст $31,52 \pm 3,63$ года), наблюдавшиеся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» в период с 2011 по 2021 г.

Пациентки были разделены на 5 основных групп: первую группу составила 71 пациентка с аГУС; во вторую группу были включены 124 пациентки с HELLP-синдромом; третья группа включала в себя 13 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ($n = 5$),

и сепсис ($n = 8$). 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; четвертая группа была представлена 70 пациентками с ПЭ (по 35 пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ); пятая группа была контрольной и включала в себя 35 соматически здоровых пациенток с физиологическим течением данной беременности без признаков ТМА.

Диагноз «аГУС» был установлен на основании возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса и других вариантов ТМА (отрицательные значения антифосфолипидных антител и АНФ – для исключения АФС и СКВ; уровень ADAMTS-13 более 10% – для исключения ТТП; отрицательный анализ стула на шига-токсин-продуцирующий *E. coli* – для исключения типичного ГУС).

Для постановки диагноза HELLP-синдрома использовались критерии Tennessee: тромбоциты $< 100\,000/\text{л}$, АСТ или АЛТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л, развившиеся во время беременности и купировавшиеся в течение 48 ч после родоразрешения.

ТТП была диагностирована при активности ADAMTS-13 менее 10%. Диагноз сепсиса был установлен согласно SSC 3 (от англ. Surviving Sepsis Campaign): 2 и более баллов по шкале SOFA в сочетании с установленным или подозреваемым очагом инфекции.

Диагноз преэклампсии был установлен согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям: для умеренной ПЭ повышение САД 140–160 мм рт. ст. или ДАД 90–110 мм рт. ст. впервые выявленного или на фоне ХАГ в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сут, а также уровень САД более 160 мм рт. ст., ДАД более 110 мм рт. ст. и протеинурия более 3,0 г/л или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности для тяжелой ПЭ.

Клинико-лабораторное обследование. Всем пациенткам выполнялось общеклиническое обследование,

которое включало клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, ЛДГ, показатели коагулограммы: Д-димер. Анемию определяли при уровне гемоглобина < 110 г/л у беременных, тромбоцитопению – при уровне тромбоцитов < 150 тыс.

Критериями АГ у беременных считалось повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. При необходимости производились дополнительные инструментальные методы обследования (табл. 1): МРТ/КТ головного мозга для исключения очагового поражения головного мозга или ОНМК; рентген 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; 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. Все пациентки с ПЭ были консультированы офтальмологом согласно медико-экономическим стандартам. Остальные пациентки при наличии показаний были консультированы профильными специалистами. Офтальмологом были осмотрены 80 пациенток: 45 – с HELLP-синдромом и 35 – с аГУС и другими вариантами ТМА. Консультация невролога с проведением специальных тестирований, выборочно с проведением ЭЭГ проводилась 30 пациенткам с аГУС, 42 пациенткам – с HELLP-синдромом и 5 пациенткам – с тяжелой ПЭ. 32 женщины: 18 – с аГУС и 14 – с HELLP-синдромом были консультированы дерматологом в связи с возникновением поражений кожи различной этиологии.

Статистический анализ. Все полученные результаты вносились в электронные таблицы MS Excel, статистическая обработка выполнялась с помощью программного пакета SPSS. Для выборки рассчитывались стандартные

● **Таблица 1.** Количество выполненных дополнительных обследований у пациенток с тромботическими микроангиопатиями

● **Table 1.** Number of additional tests performed in patients with thrombotic microangiopathies

Вид исследования	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP- синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)
Рентген/КТ органов грудной клетки	44	26	6	0
УЗИ/КТ органов брюшной полости	71	124	13	70
КТ/МРТ головного мозга	32	43	6	1
ЭГДС	7	1	2	0
Эхо-КГ	36	46	4	0
УЗДГ вен	4	5	1	0
Консультация дерматолога	18	14	0	0
Консультация офтальмолога	28	45	7	70
Консультация невролога	30	42	0	5

статистические параметры. При проверке выборок на нормальность распределения использовался одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова. Значимость результатов оценивалась на основании уровня значимости $p < 0,05$. Все данные были распределены непараметрически, представлены в виде Ме [25-й; 75-й квартили].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

При анализе поражения различных систем и органов на первый план выходило поражение почек в виде повышения АД и уровня креатинина, анурии/олигурии или протеинурии, которое было отмечено во всех группах

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациенток

● **Table 2.** Clinical characteristics of the patients

Клинические признаки	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)	Группа 5 Контроль (n = 35)
Возраст, медиана (разброс)	30 (17–42)	33 (19–46)	31 (27–32)	32 (18–42)	33 (23–38)
Репродуктивный анамнез, n %: • Первородящие • Повторнобеременные	28 (44,4) 35 (55,6)	63 (51,6) 59 (48,4)	6 (46,2) 7 (53,8)	22 (31,4) 48 (68,6)	19 (54,3) 16 (45,7)
Срок родоразрешения/прерывания беременности, медиана (разброс)	33 (9–40)	32 (19–40)	32 (13–41)	35 (26–35)	37 (29–40)
Тип родоразрешения, n (%) • Кесарево сечение • Естественные роды	46 (65) 25 (35)	109 (88) 15 (12)	10 (77) 3 (23)	70 (100) -	26 (74) 9 (26)
Живорожденность, %	73	72	86	100	100
Многплодные беременности, n %	2 (3)	16 (13)	-	-	-

пациенток с ТМА. Повышение уровня креатинина было выявлено у всех (71/71 (100%)) пациенток из первой группы, у 48/124 (39%) пациенток из второй группы, у 7/13 (54%) женщин из третьей группы и 4/70 (6%) пациенток с тяжелой ПЭ из четвертой группы. Максимальные значения были выявлены у пациенток с аГУС, медиана составила 333,9 (209,0; 500,0) мкмоль/л с максимальным значением 1078 мкмоль/л. Две пациентки в дальнейшем достигли терминальной стадии почечной недостаточности. В группе с HELLP-синдромом уровень креатинина был в 3,5 раза ниже, чем в группе с аГУС, но также превышал нормальные значения, медиана составила 104,3 (87,6; 118,7) мкмоль/л, максимальное значение креатинина составило 355 мкмоль/л. Двум пациенткам проводилась кратковременная заместительная почечная терапия. Все пациентки с HELLP-синдромом полностью восстановили функцию почек к моменту выписки. В третьей группе медиана уровня креатинина составила 159,0 (94,0; 335,5) мкмоль/л. Стоит отметить тот факт, что уровень креатинина в третьей группе был преимущественно повышен за счет пациенток с сепсисом (уровень креатинина от 142 до 858 мкмоль/л). У пациенток с ТТП уровень креатинина был повышен только у одной женщины, и даже в этом случае незначительно превысил 100 мкмоль/л. Полученные значения варьировались от 84,7 до 101,1 мкмоль/л; 6/13 (46%) пациенткам с другими вариантами ТМА потребовались сеансы заместительной почечной терапии. В дальнейшем функция почек у всех пациенток с сепсисом и ТТП полностью восстановилась; 4 пациентки с тяжелой ПЭ в четвертой группе

имели повышение уровня креатинина до 117 мкмоль/л, который нормализовался после родоразрешения в течение 1–2 нед. у всех пациенток.

При анализе протеинурии, которая регистрировалась во всех группах пациенток с ТМА, максимальные значения были выявлены у пациенток с аГУС. У всех исследуемых женщин в этой группе была выявлена протеинурия выше референсного интервала (от 0,7 г/л до 17,9 г/л). Протеинурия была зарегистрирована у 117/124 (94%) пациенток с HELLP-синдромом. Максимальный уровень протеинурии у некоторых пациенток превышал 11 г/л. В третьей группе протеинурия была выявлена у 12/13 (92%) пациенток (у одной пациентки с ТТП уровень белка в моче не превышал 0,03 г/л). Также в первых трех группах было выявлено изменение мочевого осадка: эритроцитурия и лейкоцитурия. У всех пациенток из четвертой группы был выявлен белок в моче. Полученные лабораторные данные представлены в *табл. 3*, поражение различных систем и органов у пациенток с ТМА – в *табл. 4*.

Анемия и тромбоцитопения различной степени выраженности были отмечены только в группах пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА (*табл. 3*). Тяжесть анемии была максимальной в первой группе пациенток, минимальный уровень гемоглобина составил 25 г/л. Во второй и третьей группах была зафиксирована анемия средней степени тяжести. Минимальный уровень гемоглобина был зафиксирован в группе с другими вариантами ТМА: у пациентки с ТТП минимальный уровень составил 22 г/л.

● **Таблица 3.** Лабораторные данные пациенток с тромботическими микроангиопатиями, Ме (Q1; Q3)

● **Table 3.** Laboratory test results of patients with thrombotic microangiopathies, Me (Q1; Q3)

Вид исследования	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 35)	Группа 5 Контроль (n = 35)
Гемоглобин, 110–136 г/л	63,5 (55,0; 73,0)	90,0 (75,2; 103,5)	77,0 (66,5; 87,0)	118,0 (108,4; 128,7)	119,0 (112,0; 129,5)
Тромбоциты, 150–348 x 10 ⁹ кл/мл	36,5 (21,0; 55,5)	80,0 (46,0; 113,2)	59,5 (22,5; 153,7)	187,5 (145,0; 232,3)	215,0 (176,5; 267,0)
АСТ, 0–40,00 Ед/л	174,5 (61,7; 351,9)	134,4 (79,9; 304,7)	158,0 (30,5; 280,3)	27,0 (17,6; 35,3)	23,0 (17,7; 28,1)
АЛТ, 0–40,00 Ед/л	163,2 (82,5; 330,1)	111,6 (31,7; 217,8)	62,3 (23,5; 156,5)	24,4 (13,7; 33,9)	17,8 (11,0; 25,4)
ЛДГ, 207–314 Ед/л	2377,0 (1105,7; 3522,9)	1193,2 (653,9; 1331,0)	2038,0 (580,1; 2874,9)	-	-
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)	58,3 (55,2; 62,7)	63,0 (59,9; 64,3)
Креатинин, 53,0–90,0 мкмоль/л	333,9 (209,0; 500,0)	104,3 (87,6; 118,7)	159,0 (94,0; 335,5)	71,8 (61,2; 84,2)	69,1 (60,7; 78,1)
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)	4,4 (3,3; 5,5)	3,9 (3,2; 4,4)
Белок в моче, <0,033 г/л	4,45 (3,0; 5,4)	2,2 (0,42; 3,3)	2,1 (1,7; 3,0)	2,1 (1,5; 3,1)	0,0
D-dimer, 10–1550 нг/л	9100,0 (5497,0; 15614,0)	4497,0 (2618,5; 7250,5)	4646,0 (2801,5; 16900,0)	2373,0 (899,0; 1741,0)	1505,0 (1174,0; 2001,5)

● **Таблица 4.** Поражение различных систем и органов у пациенток с тромботическими микроангиопатиями
 ● **Table 4.** Various system and organ damage in patients with thrombotic microangiopathies

Вид/локализация поражения	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)
Поражение почек				
Олигурия / анурия	71 (100%)	24 (19%)	8 (61%)	6 (8,6%)
Артериальная гипертензия				
• Тяжелая	53 (74%)	79 (64%)	2 (15%)	35 (50%)
• Умеренная	18 (25%)	45 (36%)	5 (38%)	35 (50%)
Нарушение функции почек				
• Креатинин > 90 мкмоль/л	71 (100%)	49 (39%)	7 (54%)	4 (6%)
Протеинурия	71 (100%)	117 (94%)	12 (92%)	70 (100%)
Потребность в ЗПТ	68 (96%)	2 (1,6%)	6 (46%)	-
Поражение печени				
Цитолиз	59 (83%)	116 (92%)	5 (38%)	3 (4%)
Поражение нервной системы				
Головная боль	33 (46%)	26 (21%)	10 (77%)	35 (50%)
Когнитивные нарушения	30 (42%)	42 (34%)	7 (54%)	5 (7%)
PRES-синдром		2 (1,6%)	-	1 (1,4%)
Эпизод острого психоза	1 (1,4%)	-	-	-
Симптоматическая ЭПИ-активность	5 (7%)	10 (8%)	-	-
ОНМК: ишемический тип	6 (8%)	1 (0,8%)	-	-
геморрагический тип	1 (1,4%)			
Отек мозга	8 (11%)	2 (1,6%)	2 (15%)	-
Поражение органа зрения				
	n = 28	n = 45	n = 7	n = 70
Ангиопатия сетчатки	10 (36%)	13 (29%)	1 (14%)	1 (1,4%)
Отек сетчатки	8 (29%)	10 (22%)	2 (28%)	4 (6%)
Отслойка сетчатки	2 (7%)	6 (13%)	-	-
Поражение кожи				
Петехии, гематомы	11 (15,5%)	12 (10%)	4 (31%)	-
Сетчатое ливедо	-	5 (4%)	-	-
Язвенно-некротические дефекты	7 (10%)	-	3 (23%)	-
Поражение желудочно-кишечного тракта				
Язвенно-некротическое поражение желудка	3 (4%)	-	1 (8%)	-
Острый панкреатит	1 (1,4%)	5 (4%)	-	-
Поражение сердца и легких				
Ишемические изменения	3 (4%)	-	-	-
Дилатация	3 (4%)	6 (5%)	-	-
Выпот в перикарде	8 (11%)	2 (1,6%)	3 (23%)	-
Снижение фракции выброса менее 55%	3 (4%)	1 (0,8%)	-	-

- **Таблица 4 (окончание).** Поражение различных систем и органов у пациенток с тромботическими микроангиопатиями
- **Table 4 (ending).** Various system and organ damage in patients with thrombotic microangiopathies

Вид/локализация поражения	Группа 1 аГУС (n = 71)	Группа 2 HELLP-синдром (n = 124)	Группа 3 Другие ТМА (n = 13)	Группа 4 ПЭ (n = 70)
Клапанная дисфункция	2 (3%)	1 (0,8%)	1 (8%)	-
Легочная гипертензия (>35 мм рт. ст.)	4 (6%)	21 (17%)	5 (38%)	-
Выпот в плевральных полостях	17 (24%)	8 (6%)	4 (31%)	-
Отек легких	12 (17%)	2 (1,6%)	3 (23%)	-
Тромботические осложнения				
ТЭЛА	3 (4%)	1 (0,8%)	-	-
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2 (3%)	-	1 (8%)	-
Мезентериальный тромбоз	2 (3%)	-	-	-

Худшие показатели количества тромбоцитов были зафиксированы в первой группе пациенток. В четвертой и пятой группах анемии и тромбоцитопении зафиксировано не было. Исследование уровня ЛДГ проводилось только пациенткам из первых трех групп и было повышено у всех пациенток.

Поражение нервной системы было представлено преимущественно головной болью (чаще по типу мигрени с эпизодами светобоязни и мелькания мушек перед глазами), которая была выявлена у всех пациенток с признаками ТМА: у 33/71 (46%) пациентки с аГУС, 26/124 (21%) женщин – с HELLP-синдромом, 10/13 (77%) – с другими вариантами ТМА, а также у всех 35/70 (50%) пациенток с тяжелой ПЭ; 30/71 (42%) пациентка из первой группы, 42/124 (34%) пациентки из второй группы, 7/13 (54%) из третьей группы и 5/70 (7%) пациенток из четвертой 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 перед глазами». Стоит отметить, что у одной пациентки с аГУС был зафиксирован эпизод острого психоза. Также у 2/124 (1,6%) пациенток с HELLP-синдромом и 1/70 (1,4%) пациенток с тяжелой ПЭ был выявлен синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром).

По данным инструментальных исследований у 8/71 (11%) пациентки из первой группы, 2/124 (1,6%) женщин из второй и 2/13 (15%) из третьей группы был достоверно диагностирован отек мозга. У 7/71 (8%) пациентки из первой группы и у 1/124 (0,8%) пациенток из второй группы было инструментально подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Также у одной женщины (1,4%) из первой группы было диагностировано ОНМК по геморрагическому типу. При анализе данных ЭЭГ у 5/71 (7%) женщины из первой группы и у 10/124 (8%) пациенток из второй группы была выявлена симптоматическая ЭПИ-активность.

Кожные проявления. В первых трех группах были зарегистрированы различные варианты кожных проявлений ТМА. Кожно-геморрагический синдром, который проявлялся в виде петехий и гематом различной степени

выраженности, был отмечен у 11/71 (15,5%) пациентки из первой группы, у 12/124 (10%) женщин во второй группе, а также у 4/13 (31%) пациенток из третьей группы. Важно отметить, что в рамках поражения кожи у 5/124 (4%) пациенток из второй группы было выявлено сетчатое ливедо, которое имело генерализованный характер. Ишемические варианты поражения кожи были зафиксированы только у 7/71 (10%) пациентки из первой группы и у 3/13 (23%) женщин с сепсисом из третьей группы и проявлялись в виде язвенно-некротических дефектов.

Поражение органа зрения. Офтальмологом были осмотрены не все пациентки с ТМА. В первой группе по данным офтальмоскопии были выявлены различные признаки ишемии (резкое сужение артерий, умеренное расширение вен, ослабление макулярного рефлекса, множественные артериоло-венулярные окклюзии), ангиопатия или отек сетчатки у 20/28 (71%) пациенток, в двух случаях с отслойкой сетчатки. Стоит отметить, что у одной пациентки с аГУС без офтальмологических жалоб по данным периметрии были обнаружены множественные дефекты поля зрения обоих глаз в виде абсолютных и относительных скотом, которые подтверждались участками отслойки нейроретина, выявленные при оптической когерентной томографии. Во второй группе поражение органа зрения было отмечено у 23/45 (51%) всех осмотренных офтальмологом пациенток с формированием отслойки сетчатки в ¼ случаев. У 1/7 (14%) и 2/7 (28%) пациенток из третьей группы были диагностированы ангиопатия и отек сетчатки соответственно. Все пациентки с ПЭ, согласно медицинским стандартам, были осмотрены офтальмологом: у 1/70 (1,4%) пациенток была выявлена ангиопатия сетчатки, у 4/70 (6%) пациенток с тяжелой ПЭ был установлен диагноз «Периферическая витреохориоретинальная дистрофия», что потребовало экстренного родоразрешения. Также у 1/70 (1,4%) пациенток с тяжелой ПЭ было диагностировано выпадение полей зрения.

Язвенно-некротическое поражение желудка по данным ЭГДС было диагностировано у 3/71 (4%) пациентки из первой группы, в одном случае с выраженным желудочно-кишечным кровотечением, сопровождающимся рвотой

кофейной гущи. Язвенное поражение желудка с элементами некроза было эндоскопически подтверждено у 1/13 (8%) пациенток из третьей группы.

Клинические признаки поражения поджелудочной железы по типу острого панкреатита были отмечены у 1/71 (1,4%) пациентки из первой группы и у 5/124 (4%) пациенток из второй группы, в т. ч. с повышением уровня глюкозы в крови максимально до 18 ммоль/л. У 2/124 (1,6%) пациенток было зарегистрировано повышение амилазы. Повышение глюкозы более 8 ммоль/л было выявлено у 9/71 (13%) женщины с аГУС и у 3/13 (23%) пациенток с другими вариантами ТМА. Всем женщинам из первых трех групп выполнено УЗИ органов брюшной полости, где были выявлены признаки диффузного изменения структуры паренхимы и увеличение размеров поджелудочной железы.

Признаки поражения печени в виде выраженного цитолиза были выявлены у пациенток с аГУС, HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА. Повышение печеночных трансаминаз отмечалось у 49/59 (83%) пациенток из первой группы, у 109/118 (92%) пациенток во второй группе, достигающее максимально 65N. В третьей группе признаки цитолиза были отмечены у 4/11 (36%) пациенток. У 3/70 (4%) пациенток из четвертой группы с тяжелой ПЭ также было выявлено повышение уровня трансаминаз до 1,5–2N с последующей нормализацией показателей в течение 3–4 дней (табл. 3).

Поражение сердечно-сосудистой системы и легких. Признаки дилатации полостей сердца со снижением фракции выброса были выявлены у 3/71 (4%) пациентки с аГУС. В одном случае (1,41%) фракция выброса была ниже 50%, которая восстановилась к 18-м сут. Во второй группе у 6/124 (5%) женщин были отмечены признаки дилатации полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда минимально до 40%. Фракция выброса в третьей группе была сохранна, колебалась в референсном интервале от 60 до 62%. Однако у 2/13 пациенток (15%) были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности на фоне снижения ФВ более чем на 15% от исходного. Также у 8/71 (11%) пациентки с аГУС, 2/124 (1,6%) с HELLP-синдромом и 3/13 (23%) с другими вариантами ТМА по данным Эхо-КГ были зафиксированы признаки выпота в полость перикарда до 1 см толщиной. Клапанная дисфункция проявлялась в виде впервые выявленных пороков сердца (у пациентки с сепсисом была диагностирована митральная недостаточность III–IV ст.) и тромботического неинфекционного эндокардита, который подтверждался наличием вегетаций на створках клапанов по данным Эхо-КГ, а также отрицательным бактериальным посевом крови в аэробной и анаэробной средах.

Признаки легочной гипертензии от минимальной до тяжелой степени были выявлены у 4/71 (6%) пациентки с аГУС, у 21/124 (17%) пациенток с HELLP-синдромом и у 5/13 (38%) – с другими вариантами ТМА. У 17/71 (24%) женщины из первой группы были выявлены признаки гидроторакса с формированием отека легких в 12 случаях (17%). У 1/71 (1,4%) пациентки из первой группы

отеки достигли степени анасарки. Во второй группе признаки выпота в плевральных полостях были выявлены у 8/124 (6%) пациенток, у 2/124 (2%) из них был зафиксирован клинически значимый отек легких. У 3/124 (2,4%) пациенток из второй группы был диагностирован асцит. У 4/13 (31%) пациенток с другими вариантами ТМА были получены рентгенологические данные об интерстициальных изменениях и признаках гидроторакса, у 3/13 (23%) женщин – признаки отека легких. Также стоит отметить, что в первых трех группах встречались пациентки с изолированным снижением сатурации (89–92%), которое отмечалось у 5/71 (7%) пациентки из первой группы и 13/124 (11%) пациенток из второй группы.

Несмотря на то что для ТМА характерно тромботическое поражение мелких сосудов, у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом была выявлена ТЭЛА. По результатам КТ ОГК в первой группе у 3/71 (4%) женщины была достоверно диагностирована ТЭЛА (в одном случае мелких ветвей), во второй группе – у 1/124 (0,8%) пациенток. Также у 2/71 (3%) пациентки из первой группы и у 1/13 (8%) – из третьей по данным УЗДГ вен нижних конечностей был диагностирован тромбоз глубоких вен. Кроме того, у 2/71 (3%) пациентки из первой группы был диагностирован мезентериальный тромбоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с различными вариантами ТМА было выявлено множественное поражение различных систем и органов, однако основным органом-мишенью для ТМА являются почки. Максимальная тяжесть поражения почек, проявляющаяся как повышением креатинина, так и массивной протеинурией, в данном исследовании была выявлена у пациенток с аГУС, что являлось ожидаемым результатом. По данным двух крупнейших исследований A. Bruel et al. 2017 г. и F. Fakhouri et al. 2010 г., у всех пациентов с аГУС было выявлено поражение почек, в т. ч. с формированием ОПП, проведение гемодиализа потребовалось в 71% случаев уже на момент постановки диагноза, терминальная почечная недостаточность развивалась в течение первого месяца после дебюта в 62% случаев, а при дальнейшем динамическом наблюдении – в 53 и 76% случаев [3, 4].

Долгое время считалось, что основным отличием HELLP-синдрома от аГУС является отсутствие или более редкое поражение почек. Однако значимость ОПП при HELLP-синдроме до настоящего времени остается недооцененной. Согласно литературным данным, частота развития ОПП при HELLP-синдроме варьирует от 7,7 до 65% [5, 6]. В нашем исследовании ОПП было зарегистрировано у 39% женщин с HELLP-синдромом. Аналогично литературным данным, в которых имеются описания тяжелых вариантов ОПП, требовавших проведения ЗПТ при HELLP-синдроме, с дальнейшим быстрым восстановлением функции почек [7] нами были получены следующие результаты: в двух случаях пациенткам с HELLP-синдромом потребовались сеансы ЗПТ, однако

на момент выписки все пациентки полностью восстановили функцию почек.

Поражение почек с высоким уровнем креатинина, анурией или стойкой гипертензией у пациенток с ТТП встречается 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 [8–10]. Схожие результаты были получены в нашем исследовании: уровень креатинина до 101,1 мкмоль/л был повышен только у одной из пяти пациенток с ТТП. Эритроцитурия и лейкоцитурия, выявленные при аГУС, HELLP-синдроме и других вариантах ТМА, подтверждают, что ишемия почечной ткани – более тяжелая по сравнению с ПЭ, при которой мочевой осадок оставался без изменений [9].

ОПП характерно только для тяжелой ПЭ и, по данным литературы, развивается от 1 до 5% [10], что подтверждают полученные нами данные: у 4 пациенток с тяжелой ПЭ были выявлены признаки поражения почек, признаки которого регрессировали самостоятельно после родоразрешения.

Помимо почечной дисфункции, на первый план также выходило поражение печени. Ранее считалось, что поражение печени характерно только для HELLP-синдрома, тогда как при аГУС и других вариантах ТМА цитолиз встречается крайне редко. Однако выявленное в нашем исследовании поражение печени в группе пациенток с аГУС и другими вариантами ТМА, которые в полтора раза превышали средние показатели АЛТ и АСТ при HELLP-синдроме, а также были выявлены практически у 83% пациенток с аГУС и 38% женщин с иными формами ТМА, позволило подтвердить возможность поражения печени при всех формах ТМА. Согласно литературным данным, схожий результат был получен нашими зарубежными коллегами при исследовании 49 родильниц с акушерским аГУС [11]. Таким образом, цитолиз, наряду с поражением почек, является одним из основных проявлений любых ТМА.

Самыми частыми неврологическими проявлениями ТМА являлись головная боль и различные когнитивные нарушения. Проявления такого характера являются высокоспецифичными для различных вариантов ТМА, например для синдрома Снеддона [12]. Кроме того, в нашем исследовании у 8 пациенток было инструментально подтверждено ОНМК (преимущественно по ишемическому типу: у 7 пациенток с аГУС и 1 пациентки с HELLP-синдромом), что при ТМА происходит вследствие повышенного тромбообразования. Однако к моменту выписки ни одна пациентка не имела неврологических проявлений или жалоб, что характеризует обратимость поражения головного мозга при ТМА. Полученные результаты соответствуют литературным данным: у 80% пациентов с ТМА отмечается восстановление различных неврологических нарушений, что, скорее всего, связано с небольшим объемом или локализацией участков нарушения мозгового кровообращения [13].

Помимо поражения сосудов почек, головного мозга и печени, мишенью при ТМА также могут являться сосуды

глаз. В нашем исследовании поражение глаз преимущественно было представлено отеком или отслойкой сетчатки вследствие ишемического поражения хориоидальных сосудов, снабжающих пигментный эпителий сетчатки, нарушение функции которого приводит к накоплению субретинальных веществ, что приводит к отеку сетчатки [14]. Аналогичное повреждение органа зрения было отмечено при АФС или КАФС [15].

Симптомы поражения органа зрения, такие как инверсия восприятия цветов, выпадение полей зрения или снижение остроты зрения, при ТМА могут также возникать вследствие синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии или PRES-синдрома – обратимого ишемического поражения субкортикального белого вещества затылочной коры. У одной пациентки с ПЭ и двух пациенток с HELLP-синдромом из нашего исследования отмечалось выпадение полей зрения. Имеются описания данного синдрома у пациенток с ТМА во время беременности: снижение остроты зрения у пациенток с ПЭ и с HELLP-синдромом [16], а также описание развития искажения цветового восприятия у пациентки с HELLP-синдромом, что также является симптомом задней обратимой лейкоэнцефалопатии [17]. Данная патология, в т. ч. при развитии ОНМК, также может объяснять обратимость неврологических проявлений у пациенток с ТМА [18].

Менее часто встречаемыми признаками ТМА при беременности являются поражение кожных покровов в виде геморрагического и ишемического синдрома и язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, которые в нашем исследовании встречались у пациенток из первых трех групп. При анализе мировой литературы у пациенток с аГУС выявлялась массивная геморрагическая сыпь на туловище, верхних и нижних конечностях, а также петехиальная сыпь [19]. А у пациенток с HELLP-синдромом была диагностирована язва двенадцатиперстной кишки с активным кровотечением [20].

Помимо тромботического поражения мелких сосудов, в нашем исследовании 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 г. С. Kitchens, которая представляет собой избыточный ответ на первоначальный протромботический стимул и носит название тромботического шторма [21]. Также в пользу выраженной активации внутрисосудистого свертывания свидетельствует значительно повышенный уровень Д-димера у пациенток только из первых трех групп. Однако, учитывая низкую чувствительность и специфичность этого показателя при беременности, полученные результаты сложно трактовать однозначно [22].

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. При ТМА

кардиальная симптоматика часто остается недиагностированной вследствие отсутствия клинических симптомов. По данным мировой литературы, имеются описания дилатации полостей сердца у 37% женщин с ПЭ [23], признаки сердечной недостаточности в группе пациенток с ТМА по сравнению с контрольной группой [24], изолированное снижение фракции выброса у 21,7% в когорте из 49 пациенток с HELLP-синдромом [25], а также развитие перипартальной кардиомиопатии у пациенток с ТМА [26]. В одном случае на фоне дилатации полостей сердца у пациентки с ТМА был диагностирован инфаркт миокарда (без поражения крупных коронарных артерий) [27]. В целом поражение крупных коронарных сосудов при ТМА регистрируется довольно редко, а субстратом острой сердечной недостаточности являются тромбы микроциркуляторного русла миокарда. По результатам нашего исследования в первой группе у трех пациенток были выявлены ишемические изменения. Также были обнаружены признаки дилатации полостей сердца в первых трех группах пациенток, в т. ч. со снижением фракции выброса.

Также у пациенток из первых трех групп в нашем исследовании были выявлены признаки серозита от небольшого плеврита и перикардита до анасарки в одном случае у пациентки с аГУС. Согласно литературным данным, имеются описания серозита у пациенток с HELLP-синдромом [28].

Отдельно необходимо отобразить, что только в случаях аГУС обсуждалась антикомплементарная терапия Экулизумабом, являющаяся золотым стандартом терапии данного заболевания. Только 24 пациентки из 71 (33,8%) получали в качестве лечения патогенетическую терапию Экулизумабом. Такой низкий процент связан с тем, что данный препарат широко начал использоваться для лечения аГУС с 2016 г., поэтому все пациентки, входящие в наше исследование с 2011 по 2015 г., не получали антикомплементарную терапию. С 2019 г. все пациентки с аГУС были переведены на биоаналог экулизумаба – препарат Элизария [29–31]. Для Элизарии была продемонстрирована высокая комблементблокирующая эффективность у пациентов с аГУС [32, 33].

По данным исследования F. Fakhouri et al. 2010 г., у 62% пациентов с аГУС развивалась терминальная

почечная недостаточность в течение первого месяца после дебюта, а в 76% случаев при дальнейшем динамическом наблюдении [4]. 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. По данным литературы, без терапии Экулизумабом более 50% пациенток в последующем достигали диализа, а более 25% – нуждались в трансплантации почки [2]. В нашем исследовании среди пациенток, не получавших антикомплементарную терапию, функция почек восстановилась только у 2%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, тромботическая микроангиопатия в акушерстве носит генерализованный характер, а разнообразные проявления органной дисфункции зачастую могут затруднять диагностику определенного подтипа ТМА, тем самым замедляя выбор верной тактики лечения. Для всех исследуемых вариантов ТМА в акушерской практике было выявлено поражение различных систем и органов: почек, печени, нервной системы, органа зрения, кожи, легких, сердечно-сосудистой системы, а также тромботические осложнения мелких и крупных сосудов.

Помимо преимущественного поражения почек, которое было выявлено не только у пациенток с аГУС, но и при других вариантах ТМА, на первый план выходило поражение печени, нервной системы и органа зрения. Стоит отметить, что максимальные значения цитолиза были выявлены у пациенток с аГУС, ТТП и сепсисом, а не у пациенток с HELLP-синдромом. Пациентки с аГУС продемонстрировали максимальную тяжесть полиорганных проявлений, пациентки с ПЭ – минимальную. Однако выявить какой-либо патогномичный признак для определенного подтипа ТМА не представляется возможным. Соответственно, для всех вариантов ТМА характерно поражение различных систем и органов, что требует мультидисциплинарного подхода к таким пациенткам.

Поступила / Received 10.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2023
Принята в печать / Accepted 04.02.2023

Список литературы / References

- Shatzel J.J., Taylor J.A. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):395–415. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>.
- Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension.* 2018;12:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>.
- Bruel A., Kavanagh D., Noris M., Delmas Y., Wong E.K., Bresin E. et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237–1247. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
- Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–867. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>.
- Sełcuk N.Y., Odabas A.R., Çetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Ren Fail.* 2000;22(3):319–327. <https://doi.org/10.1081/JDI-100100875>.
- Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):253–256. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.120279>.
- Ye W., Shu H., Yu Y., Li H., Chen L., Liu J., Li X.M. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(7):1199–1206. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02111-7>.
- Raife T., Atkinson B., Montgomery R., Vesely S., Friedman K. Severe deficiency of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) activity defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients. *Transfusion.* 2004;44(2):146–150. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.00626.x>.
- Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А. Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике. *Медицинский совет.* 2021;(13):128–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137>.

- Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Features of nephropathy in various types of thrombotic microangiopathies in obstetric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(13):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137>.
- Novotny S., Lee-Plenty N., Wallace K., Kassahun-Yimer W., Jayaram A., Bofill J.A., Martin J.N.Jr. Acute kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Pregnancy Hypertension*. 2020;19:94–99. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.010>.
- Naqvi R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1153–1157. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2931>.
- Dantas G.B., Cirilo M.V.D.S.P., Diniz P.S.M., do Prado L.H.C., Albuquerque G.S., de Oliveira R.G. Complicações neurológicas da síndrome hellp Neurological complications of hellp syndrome. *Brazilian J Health Review*. 2021;4(4):16560–16573.
- Калашникова Л.А. *Неврология антифосфолипидного синдрома*. М.: Медицина; 2003. 256 с.
Kalashnikova L.A. *Neurology of antiphospholipid syndrome*. Moscow: Meditsina; 2003. 256 p. (In Russ.)
- Sakhnyny T., Gekeler F., Leschke S., Alnahrawy O. Bilateral Symmetrical Serous Retinal Detachment as a Complication of HELLP Syndrome. *Am J Clin Case Rep*. 2021;2(6):1041.
- Allameen N.A., Lateef A., Lim A.Y.N. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3950–3955. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1160047>.
- Kini A.T., Tabba S., Mitchell T., Al Othman B., Lee A.G. Simultaneous Bilateral Serous Retinal Detachments and Cortical Visual Loss in the PRES HELLP Syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(1):e60–e63. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000942>.
- Takahashi H., Matsubara T., Makino S., Horie K., Matsubara S. Color vision abnormality as the sole manifestation of posterior reversible encephalopathy due to post-partum HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(3):592–594. <https://doi.org/10.1111/jog.13241>.
- Bolayir A., Çetin A. Two different neuroimaging patterns in two cases with eclampsia, HELLP syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cumhuriyet Med J*. 2021;43(3):297–302. <https://doi.org/10.7197/cmj.992724>.
- Zharkin N.A., Statsenko M.E., Stazharova M.M., Burova N.A., Prokhvatilov S.A., Kushnir N.E. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome During Pregnancy: Short Review and Case Report with a Favorable Outcome. *Obstet Gynecol Res*. 2018;1(2):21–27. Available at: <https://www.fortunejournals.com/articles/atypical-hemolytic-uremic-syndrome-during-pregnancy-short-review-and-case-report-with-a-favorable-outcome.html>.
- Suzuki H., Nagayama S., Hirashima C., Takahashi K., Takahashi H., Ogoyama M. et al. Markedly higher sFlt-1/PlGF ratio in a woman with acute fatty liver of pregnancy compared with HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):96–103. <https://doi.org/10.1111/jog.13786>.
- Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med*. 1998;104(4):381–385. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00061-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00061-8).
- Hedengran K.K., Andersen M.R., Stender S., Szecsi P.B. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy Danish women. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:3561675. <https://doi.org/10.1155/2016/3561675>.
- Bello N., Rendon I.S.H., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1715–1723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.717>.
- Kongwattanakul K., Saksiriruwuttho P., Chaiyach S., Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int J Womens Health*. 2018;10:371–377. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S168569>.
- Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., Prefumo F., Bonadei I., Valcamonica A. et al. Maternal cardiac function after HELLP syndrome: an echocardiography study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):507–513. <https://doi.org/10.1002/uog.17358>.
- Quevedo S., Bekele C., Thompson P.D., Philkhana M., Virani S., Consuegra A. et al. Peripartum cardiomyopathy and HELLP syndrome in a previously healthy multiparous woman: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20979288. <https://doi.org/10.1002/med.20979288>.
- Ballo P., Betti I., Mangialavori G., Campatelli C., Rapisardi G., Zuppiroli A. Association between HELLP syndrome and peripartum cardiomyopathy presenting as myocardial infarction with normal coronary arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(1):110–111. <https://doi.org/10.1016/j.jejogrb.2010.03.018>.
- Quiroz M.N.S., Rodríguez H.X.A., Lara D.S.Z. Pericardial effusion and pleural serositis in patients with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77(11):523–528. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085137>.
- 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):3748. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693>.
- Kulagin A.D., Ptushkin V.V., Lukina E.A., Davydkin I.L., Korobkin A.V., Shamrai V.S. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2689–2698. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>.
- 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 нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;(7):77–84. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/43127/pdf>.
- Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Korobkin A.V., 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*. 2020;(7):77–84. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/43127/pdf>.
- Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;(3):25–30. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30>.
- Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Shifman E.M. Comparative analysis of the effectiveness of eculizumab drugs in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30>.
- Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2020;(6):76–80. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000649>.
- Lavrishcheva Yu.V., Yakovenko A.A., Kudlay D.A. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(6):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000649>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Кирсанова Т.В.
Написание текста – Балакирева А.И., Кирсанова Т.В.
Сбор и обработка материала – Балакирева А.И.
Редактирование – Федорова Т.А., Краснова Т.Н.
Общее руководство – Пырегов А.В.

Contribution of authors:

Study concept and design – Tatiana N. Krasnova
Text development – Alina I. Balakireva, Tatiana N. Krasnova
Collection and processing of material – Alina I. Balakireva
Editing – Tatiana A. Fedorova, Tatiana N. Krasnova
General guidance – Alexey V. Pyregov

Информация об авторах:

Балакирева Алина Игоревна, заведующая отделением специализированной медицинской помощи, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10; blkrvmd@gmail.com

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, 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

Краснова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела внутренних болезней, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10; krasnovamgu@yandex.ru

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tfedorova1@mail.ru

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; pyregov@mail.ru

Information about the authors:

Alina I. Balakireva, Head of Department of Specialized Medical Care, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia; blkrvmd@gmail.com

Tatiana V. Kirsanova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_tatya@mail.ru

Tatiana N. Krasnova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Internal Diseases, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 10, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia; krasnovamgu@yandex.ru

Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tfedorova1@mail.ru

Alexey V. Pyregov, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; pyregov@mail.ru