

Атиповий гемолітико-уремічний синдром очима акушера (Огляд літератури)

В.П. Лакатош, В.І. Купчік, І.В. Гужевська, О.Ю. Костенко, П.В. Лакатош

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлено огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо атипного гемолітико-уремічного синдрому. Представлено також сучасну термінологію, класифікацію, розглянуто питання щодо причин та патогенезу цієї патології. Наведено думку фахівців акушерсько-гінекологічних спільнот світу з питань його клініки, діагностики та лікування.

Ключові слова: вагітність, акушерський атипний гемолітико-уремічний синдром, екулізумаб.

Значне місце, яке посідають розлади гемостазу у загальній патології людини, визначається не тільки високою частотою, різноманітністю і потенційно дуже високою небезпечністю розвитку геморагічних і тромботичних захворювань і синдромів, але ще й тим (і це, мабуть, найголовніше), що ці процеси є важливою ланкою патогенезу надзвичайно великого числа інших захворювань – інфекційно-септичних, імунних, неопластичних, серцево-судинних, значної частини акушерської патології, захворювань новонароджених тощо.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) є одним з ускладнень, які перебігають найбільш тяжко, що характеризується ураженням мікросудин різних органів і супроводжується тромбоцитопенією та гемолітичною анемією. Термін ТМА увібрав в себе кілька нозологій, для яких характерні різні механізми виникнення мікротромбозу. Сьогодні до ТМА зараховують тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП), гемолітико-уремічний синдром (ГУС), гепарин-індуковану тромбоцитопенію, HELLP-синдром [14, 27].

ГУС – це ТМА з тяжкою гемолітичною анемією і тромбоцитопенією, причому у клінічній картині домінує порушення функції нирок. У 90% випадків причиною є інфекція, спричинена бактерією, що продукує веротоксин – ентерогеморагічний штамп *Escherichia coli* або *Shigella dysenteriae* (частіше у дітей). ГУС має типову форму (90% випадків), пов'язану із дією Шига-токсину та нейрамінідази деяких інфекцій. Токсин Шига має низку біологічних ефектів, передусім – дію на ендотеліальні клітини [18].

Одним з тригерів виникнення ГУС є вагітність. Таке ускладнення має назву «асоційований з вагітністю гемолітико-уремічний синдром» або «акушерський атипний гемолітико-уремічний синдром» (АаГУС) і належить до групи ТМА. Ключовою ланкою АаГУС є відсутність зв'язку з Шига-токсин-продукувальною інфекцією, внаслідок чого синдром був названий атипним [15, 18]. Виникає він із частотою близько 1 на кожні 25 000 вагітностей, переважно у післяпологовий період, та має незадовільні наслідки для породіль. Це – рідкісне, генетичне, небезпечне для життя захворювання дітей та дорослих, спричинене нерегульованою активацією альтернативного шляху комплементу, що призводить до маніфестації системної ТМА [6, 12, 26]. Аномалії у системі комплементу описані у 50–60% пацієнтів, але для встановлення діагнозу ідентифікація цих аномалій не є необхідною, можливо оперувати даними клінічної картини розвитку захворювання [14, 21, 40, 44].

У той самий час відкриття молекулярних механізмів ТМА дозволяє по-новому поглянути на патогенез тромботичних ускладнень, пов'язаних з вагітністю.

Класифікація

Атипний гемолітико-уремічний синдром (АГУС) поділяється на первинний та вторинний. Первинний АГУС виникає спонтанно, переважно у дитячому віці, коли клінічна картина захворювання починає розвиватись без помітного провокувального чинника – у цьому випадку можна говорити про вроджений дефект регуляції системи комплементу [12].

Акушерський атипний гемолітико-уремічний синдром (АаГУС) за класифікацією належить до вторинних, оскільки виникає під дією тригерного чинника – вагітності [12, 48].

Пропонується розподілення АаГУС також на «сімейний», що виникає внаслідок успадкованих від батьків дефектів, та «спорадичний». Однак, зважаючи на недостатню вивченість захворювання та вартість генетичних досліджень, встановлення походження розладів системи комплементу на сьогодні не є можливим [22, 48].

Патогенез

У патогенезі АГУС основна роль відводиться дизрегуляції системи комплементу як внаслідок генетичних аномалій (мутації генів, що кодують синтез білків-регуляторів системи комплементу), так і за рахунок вироблення аутоантитіл до фактора Н, що призводить до неконтрольованої активації альтернативного шляху комплементу з пошкодженням ендотеліальних клітин і подальшим тромбоутворенням у судинах мікроциркуляторного русла різних органів [15]. Багатьма авторами навіть пропонується використовувати новий термін для позначення АГУС – комплемент-опосередкована тромботична мікроангіопатія [23, 36]. Останнім часом повідомляють про можливість розвитку комплемент-незалежних форм АГУС, таких, як мутації у діацилгліцероліназі ε (DGKE) та плазміногені (PLG) [17, 24, 30].

Система комплементу є основою вродженого імунітету, а її регуляція передбачає збереження делікатного балансу між активацією (для ефективної боротьби із патогеном) та контролем цих каскадних реакцій (для уникнення пошкодження та захворювання організму-хазяїна). Усі три шляхи активації комплементу (класичний, альтернативний та лектиновий) сходяться на моменти залучення ланки С3. На відміну від класичного та лектинового шляхів, активація альтернативного шляху не вимагає ініціаторів, тому гідроліз С3 може відбуватися спонтанно [2, 11]. До регуляторів цього процесу належать такі білки, як фактор Н (CFH), фактор І (CFI), мембранний кофакторний протеїн (CD46), фактор В (CFB), фактор D (CFD) і С3. Спадкові та набуті генетичні мутації, які впливають на ці білки, виявляли у 60–70% пацієнтів з діагнозом АаГУС. Вони зумовлюють безперервну активацію альтернативного шляху доповнення. Ця надвисока активація призводить до пошкодження ендovasкулярних клітин та пошкодження тканин господаря, що дуже характерно для ТМА-порушень [25].

Фактор Н (CFH) і фактор І (CFI) пригнічують активацію альтернативного шляху комплементу. CFH – основний регуляторний фактор альтернативного шляху комплементу, який блокує утворення С3-конвертази і безпосередньо при-

скорює її розпад. Крім того, CFH є кофактором CFI в інактивації C3b.

Отже, CFH належить ключова роль у захисті ендотеліальних клітин від активації комплементу. Концентрація CFH у плазмі хворих з АаГУС може бути нормальною, зниженою або нульовою [6, 20].

CFB і CFD, навпаки, сприяють активації альтернативного шляху комплементу, беручи участь у формуванні C3-конвертази (C3bBb). Остання багаторазово посилює розщеплення C3 за рахунок формування так званої петлі ампліфікації, у результаті чого неухильно збільшується кількість фрагментів C3b. При приєднанні до C3-конвертази додаткових фрагментів C3b утворюється C5-конвертаза (C3bBb (C3b) – енізиматичний комплекс, який розщеплює C5-компонент комплементу. Під час розщеплення C5 утворюється потужний анафілактичний C5a і C5b-фрагмент, що «запускає» зборку мембраноатакуючого комплексу C5b-9, який зумовлює лізис бактеріальних клітин.

Концентрація CFB у плазмі хворих з АаГУС може бути нормальною або зниженою. За даними літератури, дослідження рівнів C3 і C4 методом нефелометрії у хворих з АаГУС встановило, що у більшості з них значення C4 залишаються нормальними, тоді як рівень C3 знижений у 50% хворих, що свідчить про активацію комплементу переважно альтернативним шляхом [25]. В іншому дослідженні частота зниження рівня C3 у групі АаГУС становила 35,7%, що можна порівняти з міжнародними даними, однак поряд з активацією альтернативного шляху комплементу також були виявлені ознаки залучення у патологічний процес і класичного шляху. На перший погляд, ситуація одночасної активації обох шляхів комплементу може здатися парадоксальною. Однак проведені в останні роки дослідження дозволили встановити, що як в експерименті, так і в клінічній практиці у низці захворювань наявні ознаки активації обох шляхів комплементу [11]. Під час вивчення загальних закономірностей участі системи комплементу у формуванні імунної відповіді у здорових осіб були продемонстровані ознаки активації обох зазначених шляхів активації комплементу у результаті впливу різних тригерних факторів, а також їхній спільний внесок в утворення анафілотоксинів, опсонинів, хемоатрактантів і комплексу мембранної атаки [2, 35].

Вагітність сама по собі є тригером розвитку ТМА. Фізіологічна вагітність супроводжується помірною активацією системи комплементу, але плацента володіє локальними механізмами захисту проти її ефектів, провідним з яких є експресія на поверхні трофобласта білка DAF (decay accelerating factor), а також MCP (membrane cofactor protein) і молекули CD59. Усунення механізму антикомплементарного плацентарного захисту після пологів, кровотеча, інфекційні ускладнення можуть стати тригером неконтрольованої активації комплементу у жінок з мутаціями генів-регуляторів комплементу, тому маніфестація АаГУС часто спостерігається саме у післяпологовий період. Однак розвиток АаГУС можливий і під час вагітності: у вітчизняній і зарубіжній літературі описані випадки маніфестації цього захворювання у III, II і навіть у I триместрах [3, 5, 8, 29], тому термін вагітності або післяпологовий період не є визначальним фактором диференціальної діагностики АаГУС та інших ТМА [7].

Зв'язок між системами комплементу та згортання крові полягає у тому, що активація системи комплементу призводить до ініціації або посилення коагуляції двома основними шляхами. По-перше, комплемент спричинює пошкодження тканин через формування комплексів мембранних атак на ендотеліальні клітини. По-друге, активація комплементу призводить до вивільнення C5a або утворення розчинної C5b-9, які можуть індукувати активацію та експресію ендотеліальними клітинами прокоагулянтного тканинного фактора

[47]. Крім того, описано численні молекулярні взаємодії між комплементом і коагуляційними білками, а також з активацією та агрегацією тромбоцитів, що сукупно призводить до виникнення мікротромбозів [24].

Клініка

Розвитку ГУС може передувати геморагічний пронос, інфекція сечовивідних шляхів або шкіри. У клінічній картині домінує гемолітична анемія, тромбоцитопенія та ниркова недостатність, часто з артеріальною гіпертензією та лихоманкою. Неврологічні прояви виникають рідко. У 25% хворих розвивається стійке пошкодження нирок.

АаГУС у дорослих та дітей може бути сімейного характеру або мати спорадичну форму (20% захворювань). АаГУС порівняно з ГУС має значно тяжчий перебіг. Рецидиви розвиваються часто. Протягом 3 років від початку захворювання у 40–50% хворих розвивається тяжка хронічна ниркова недостатність або хвороба закінчується смертю.

Клінічна картина АаГУС характеризується значним поліморфізмом симптомів. У більшості випадків хвороба починається раптово. Іноді спостерігається стертий початок з повільним прогресуванням. Скарги неспецифічні і можуть включати:

- слабкість,
- швидку стомлюваність,
- підвищення температури тіла,
- зменшення кількості сечі або відсутність її,
- зміну кольору сечі,
- задишку,
- головний біль,
- розлади зору.

Можуть спостерігатись набряки аж до анасарки, набряк головного мозку з відповідною симптоматикою, причиною яких є різко підвищена судинна проникність через звільнення великої кількості гістаміну.

Ураження нирок у більшості випадків маніфестує гострою нирковою недостатністю з наявністю оліго-/анурії або без неї.

Артеріальна гіпертензія розвивається у більшості пацієнтів незалежно від віку внаслідок перевантаження об'ємом за наявності оліго-/анурії і/або гіперреніемії внаслідок ішемії тканин нирок, зумовленої ТМА.

Генералізований характер ТМА при АаГУС зумовлює розвиток екстрауренальних ознак хвороби, пов'язаних з ураженням мікроциркуляторного русла різних органів і систем, у тому числі головного мозку, серця, легенів, травного тракту. Позаниркові прояви захворювання спостерігаються у 20% пацієнтів, з яких майже дві третини мають більше однієї екстрауренальної ознаки [1, 14].

Ураження травного тракту діагностують приблизно у 30% хворих з АаГУС. Найбільш часто спостерігається ураження кишечника, що проявляється діареєю, нудотою і блюванням, хоча можливий розвиток абдомінального більшого синдрому.

Приблизно у 5% пацієнтів виявляють поліорганну недостатність, пов'язану з ураженням ЦНС, ішемією міокарда, легеневою кровотечею і дихальною недостатністю, панкреатитом, печінковим цитолітичним синдромом, шлунково-кишковою кровотечею.

За даними зарубіжної літератури, на відміну від тромбоцитарної тромбоцитопенічної пурпури (яка є іншою небезпечною ТМА в акушерстві), АаГУС у 75% випадків розвивається після пологів – у терміни від декількох діб до 4 міс [10, 33, 45]. На підставі цих даних саме терміни вагітності на момент розвитку ТМА рекомендується враховувати як диференційно-діагностичну ознаку для розмежування ТТП і АаГУС.

У вітчизняній літературі описані клінічні випадки АаГУС:

Приклад 1. Пацієнтка 30 років, після термінових пологів у терміні 38 тиж гестації через 2 год поскаржилась на головний біль, біль у епігастрії, підвищення АТ до 150/100 мм рт. ст. Дещо згодом відзначені і швидко наростали жовтяниця, зменшення діурезу. Після початку лікування за допомогою інфузій СЗП, плазмаферезу, метипреду стан дещо покращився. Але на 5-й день спостерігалось різке погіршення стану: судоми, акроціаноз, задихка, двосторонній гідроторакс, підозра на пневмонію, легенева гіпертензія. Креатинін сироватки – до 1000 мкмоль/л. На тлі проведення гемодіалізу та уведення гуманізованого моноклонального антитіла екулізумабу стан вдалося стабілізувати, відзначали його поступове покращання. Через 3 тиж виписана у задовільному стані [7].

Однак у літературі наведено неодноразові випадки розвитку АаГУС у ІІ триместрі вагітності.

Приклад 2. Пацієнтка 38 років, клінічна симптоматика ТМА розвинулась у терміні 24 тиж гестації. При цьому тромбоутворення у мікроциркуляторному руслі відбувалось не лише у нирках, але й у печінці, сечовому міхурі, травному тракті, про що свідчили відповідні клінічні та лабораторні показники сироватки крові. Основною особливістю перебігу захворювання був не зовсім типовий «набір» органів-мішеней ТМА при АаГУС, за наявності якого мікроциркуляторне русло плаценти залишилось інтактним – ознак страждань плода не було виявлено протягом усього часу діагностики та лікування [1].

Діагностика

Загальними методами обстеження при ГУС рекомендовані:

1. Загальний аналіз периферійної крові: нормоцитарна анемія, еритробласти та шизоцити при мікроскопії мазка крові, підвищена кількість ретикулоцитів, тромбоцитопенія.
2. Біохімічний аналіз крові: підвищений рівень вільного білірубину та активності ЛДГ, ознаки порушеної функції нирок.
3. Дослідження сечі: протеїнурія, мікрогематурія.
4. Дослідження системи згортання крові: підвищена концентрація продуктів деградації фібрину (FDP), а в деяких випадках також D-димеру.
5. Серологічні дослідження: негативні проби Кумбса.
6. Мікробіологічні дослідження: при ГУС наявність у калі *Shigella dysenteriae* або ЕНЕС, позитивний результат тесту на наявність у калі токсинів *Shiga*, наявність у сироватці крові антитіл класу IgM до ліпополісахаридів ЕНЕС.
7. Дослідження системи комплементу: при ГУС визначення у сироватці крові активності С3, С4, СFH, CFI і антитіл анти-СFH, визначення CD46, аналіз мутації генів.

Діагностика АаГУС може бути утрудненою, оскільки цей стан належить до групи ТМА і може імітувати кілька інших захворювань, які слід виключити під час встановлення діагнозу. «Масками» для АаГУС можуть слугувати тяжка прееклампсія, HELLP-синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гепатоз вагітних. Незважаючи на це, необхідно вчасно встановити правильний діагноз, щоб вчасно призначити адекватне лікування відповідно до клінічних рекомендацій з діагностики та лікування АаГУС [27, 46]. Характерною триадою для АаГУС є наявність:

- 1) мікроангіопатичної гемолітичної анемії з рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л;
- 2) тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів менше 150 000 /л;
- 3) розвитку гострого урадження нирок з рівнем креатиніну у сироватці крові, що перевищує верхню межу контрольних діапазонів щонайменше в 1,5 разу.

Для визначення мікроангіопатичної природи анемії необхідно виявлення у пацієнтів з анемією шизоцитозу (число шизоцитів у мазку периферійної крові вище 0,1%), і/або під-

вищеного рівня ЛДГ, і/або зниження рівня гаптоглобіну. Необхідно також виконувати реакцію Кумбса для виключення імунної природи гемолізу [8, 34].

Найважче відрізнити АаГУС від ТТП. Для проведення диференціальної діагностики пацієнти з ГУС під час госпіталізації до лікувального закладу потребують визначення концентрації С3 і фактора ADAMTS-13. У разі виявлення дефіциту фактора ADAMTS-13 у першу чергу потрібно думати про ТТП. Активність ADAMTS-13 у нормі становить 80–110%. Зниження активності ADAMTS-13 до 5% і менше свідчить на користь діагнозу ТТП. У пацієнтів з АаГУС активність ADAMTS-13 завжди перевищує 5%. Слід підкреслити, що визначення активності ADAMTS-13 необхідно проводити **до призначення плазмотерапії**, при якій показники активності ADAMTS-13 будуть недостовірними [16,19].

Нормальний рівень С3 **не виключає** дисфункції комплекменту. Більш чутливим тестом є визначення підвищеного показника відношення С3d / С3 у плазмі крові і наявність відкладення С3 у біопатії нирок [9, 26]. Для достовірної діагностики АаГУС необхідно визначення рівнів факторів Н, І, В, D. Вимірювання рівня HFI у сироватці крові дозволяє виявити тих нечисленних пацієнтів з мутаціями HFI, що спричинюють зниження рівня HFI. Зниження показника CH50 і концентрації фактора В можна знайти у деяких, але не у всіх пацієнтів з мутаціями HFI або MCP. Другий етап полягає у пошуку мутацій за генами HFI і MCP. Пошук мутацій фактора І слід проводити у пацієнтів зі зниженим рівнем його у сироватці крові [15, 41, 39, 49].

Лікування

Під час лікування ГУС необхідна симптоматична терапія, на ранньому етапі – застосування гемодіалізу і проведення трансфузії еритроцитарної маси.

Висока захворюваність та смертність від АаГУС свідчать про необхідність активної медичної підтримки цих пацієнток. Традиційно для зменшення проявів АаГУС використовують антикоагулянти, імуносупресивну терапію та плазмаферез/плазмозаміну інфузію [28, 32].

Лікування АаГУС в основному включає інфузії плазми крові та плазмаферез.

Оскільки регуляторні білки комплекменту є білками плазми, інфузії плазми чи плазмаферез забезпечує нормальний їхній рівень у пацієнтів з гомозиготними мутаціями та повним дефіцитом відповідних білків, індукуючи ремісію хвороби [15, 31]. Однак оскільки такі пацієнти є плазмозалежними, після тривалої терапії можливе виникнення резистентності до введення плазми [31].

Плазмаферез зарекомендував себе як найбільш ефективний метод. Через швидке прогресування ниркової недостатності лікування має початись якнайшвидше з моменту встановлення діагнозу [38, 43]. Оскільки методика плазмаферезу доступна не у кожній лікарні, можливий початок інфузій високих доз плазми (25–30 мл/кг на добу) як екстреного першого лікування [19, 28, 42]. Проте у деяких випадках прогноз для пацієнток після застосування зазначених методів не покращувався [14].

Патогенетичним методом лікування АаГУС є препарат екулізумаб – глікозилзоване гуманізоване моноклональне антитіло (каппа-імуноглобулін) з високою здатністю зв'язуватися із компонентом С5 комплекменту. Після уведення екулізумаб зв'язується з С5 і запобігає подальшій активації каскаду, утворенню термінального комплексу комплекменту, запобігаючи його руйнівній дії. Сьогодні у літературі є лише поодинокі спостереження застосування екулізумабу при АаГУС [4, 13, 17, 28]. У породіль, лікування яких було розпочато протягом тижня від дебюту АаГУС, до моменту закінчення курсу індукційної терапії (через 1 міс від початку)

вдалося не тільки купірувати гематологічні ознаки ТМА, а й повністю відновити функцію пошкоджених органів, включаючи нирки, головний мозок, легені. У тих же випадках, коли терапія екулізумабом починалася зі значним запізненням, результат виявився несприятливим, навіть незважаючи на поліпшення гематологічних показників і функції нирок. Отже, результати переконливо свідчать на користь раннього початку терапії екулізумабом, а сам препарат слід вважати засобом «першої лінії» у пацієнток (у першу чергу породіль) з цим діагнозом. Призначення екулізумабу через кілька тижнів або місяців від дебюту гострої ТМА в акушерській практиці навряд чи доцільно, однак для остаточного вирішення цього питання потрібні подальші дослідження [4].

Основна проблема, пов'язана з лікуванням екулізумабом, – це ризик інфікування бактеріальними організмами, особливо *Neisseria meningitidis*, внаслідок блокади термінальної ланки комплементу. Тому пацієнти повинні отримувати менінгококову вакцину перед введенням препарату (під критеріям відповідних антибіотиків протягом 14 днів, якщо немає часу для очікування імунної відповіді). В ідеалі пацієнти також повинні отримувати вакцинацію проти пневмокока та *Haemophilus influenza* [37].

Атипичний гемолитико-уремический синдром глазами акушера (Обзор литературы)

В.П. Лакатош, В.И. Купчик, И.В. Гужевская, О.Ю. Костенко, П.В. Лакатош

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по описанию атипичного гемолитико-уремического синдрома. Представлена также современная терминология, классификация, рассмотрены вопросы о причинах и патогенезе этой патологии. Приведено мнение специалистов акушерско-гинекологических сообществ мира по его клинике, диагностике и лечению.

Ключевые слова: беременность, акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, екулизумаб.

У деяких пацієнток може розвинути кінцева стадія ниркової недостатності, що не піддається лікуванню. Це може відбутись внаслідок неадекватної відповіді на терапію, затримку встановлення діагнозу або ж на блискавичний перебіг хвороби. Таким пацієнтам може знадобитись пересадка нирок, причому вони потребують особливої уваги через високу частоту рецидиву АаГУС без застосування підтримувальної терапії. Не існує досліджень щодо визначення показань до трансплантації нирок, однак, як мінімум, рекомендується проводити повне генетичне дослідження перед трансплантацією, а також серологічне оцінювання відповідних аутоантитіл [41]. Трансплантація нирок має проходити під прикриттям екулізумабу (з попередньою вакцинацією) та 1–2 сеансів передопераційного плазмаферезу та вакцинації [38, 39].

ВИСНОВКИ

Отже, більш поглиблене розуміння патогенезу, клініки, діагностики та лікування акушерського атипичного гемолитико-уремического синдрому може сприяти можливості раннього оцінювання ризику його розвитку, що дозволить розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини.

Atypical hemolytic uremic syndrome in the eyes of the obstetrician (Literature review)

V.P. Lakatosh, V.I. Kupchik, I.V. Guzhevskaya, O.Yu. Kostenko, P.V. Lakatosh

The article presents an overview of native and foreign publications on atypical hemolytic-uremic syndrome. Modern terminology, classification is presented, questions about the causes and pathogenesis of this pathology are considered. The opinions of experts of obstetric and gynecological communities of the world on questions of clinics, diagnostics and treatment are given.

Key words: pregnancy, obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab.

Сведения об авторах

Лакатош Владимир Павлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522–87-48, (067) 794-36-26. *E-mail: Lakatoshvladimir@gmail.com*

Купчик Владислава Игоревна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522–87-48, (063) 048-49-21. *E-mail: eLanie92@gmail.com*

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 394-95-50. *E-mail: gujevskaja.i@ukr.net*

Костенко Ольга Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 396-94-26. *E-mail: kostenko.doc@gmail.com*

Лакатош Павел Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (067) 960-19-57. *E-mail: naturealwayswins8@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кирсанова Т.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности: особенности течения, сложности диагностики, подходы к терапии / Т.В. Кирсанова, Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская, Т.А. Федорова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 6. – С. 70–75.
2. Козлов Л.В. Исследование функциональной активности компонентов и факторов системы комплемента человека / Л.В. Козлов // Вопросы медицинской химии. – 2002. – № 48 (6). – С. 624–631.
3. Козловская Н.Л. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности / Н.Л. Козловская, Л.И. Меркушева, Т.В. Кирсанова, Н.К. Рунихина // Клиническая нефрология. – 2012. – № 3. – С. 44–49.
4. Козловская Н.Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике: первый российский опыт диагностики и лечения / Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 6. – С. 95–104.
5. Коротчаева Ю.В. «Акушерский» атипичный гемолитико-уремический синдром: трудный диагноз? / Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Т.В. Бондаренко, Г.А. Веселов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 2. – С. 36–41.
6. Лора Ш. Атипичный гемолитико-уремический синдром / Ш. Лора, В. Фремо-Бачи // Нефрология. – 2012. – № 16 (2). – С. 16-46.
7. Прокопенко Е.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью: жизненноспасающая терапия екулизумабом / Е.И. Прокопенко, В.В. Лихванцев, А.В. Ватазин, А.Ф. Лопатин и соавт. // Клиническая нефрология. – 2016. – № 3. – С. 63–68.
8. Пырегов А.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у пациентки с менометроррагией (клиническое наблюдение) / А.В. Пырегов, Т.А. Федорова, А.Ю. Королев, К.И. Гришук // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 13 (3). – С. 63–70.
9. Смирнов А.В. Нефрологические аспекты комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии / А.В. Смирнов, А.В. Карунная, В.А. Добронравов // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (6). – С. 34–40.
10. Улиткина О.Н. Успешное лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы / О.Н. Улиткина, Ж.С. Филипповская, Е.И. Прокопенко, А.М. Овезов и соавт. // Общая реаниматология. – 2015. – № 11 (6). – С. 61–68.
11. Bao L. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown / L. Bao, R.J. Quigg // Semin Nephrol. – 2007. – № 27 (1). – P. 69–80.
12. Besbas N. A classification of hemo-

- lytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders / N. Besbas, D. Karpman, D. Landau [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – № 70. – P. 423–431.
13. Burwick R.M. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome / RM Burwick, BB Feinberg // *Placenta.* – 2013. – № 34. – P. 201–203.
14. Campistol J.M. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document / JM Campistol, M. Arias, G. Ariceta, M. Blasco [et al.] // *Nefrologia.* – 2015. – № 35 (5). – P. 421–447.
15. Caprioli J. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome / J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi [et al.] // *Blood.* – 2006. – № 108. – P. 1267–79.
16. Cataland S.R. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP / SR Cataland, VM Holvers, S. Geyer, S. Yang [et al.] // *Blood.* – 2014. – № 123 (24). – P. 3733–8.
17. Cheong H.I. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea / HI Cheong [et al.] // *Journal of Korean Medical Science.* – 2016. – № 31 (10). – P. 1516–28.
18. Constantinescu A.R. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course / AR Constantinescu, M. Bitzan, LS Weiss [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – № 43. – P. 976–982.
19. Coppo P. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome / P. Coppo, A. Bussel, S. Charrier [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2003. – № 82. – P. 27–38.
20. Demyanova K.A. Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome / K.A. Demyanova, N.L. Kozlovskaya, L.A. Bobrova, L.V. Kozlov [et al.] // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2017. – № 72 (1). – P. 42–52.
21. Fakhouri F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations / F. Fakhouri, L. Roumenina, F. Provot [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 21 (5). – P. 859–867.
22. Fremeaux-Bacchi V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults / V. Fremeaux-Bacchi, F. Fakhouri, A. Garnier, F. Bienaime [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – № 8 (4). – P. 554–562.
23. Hofer J. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathy / J. Hofer, A. Rosales, C. Fischer, T. Giner // *Front Pediatr.* – 2014. – № 2. – P. 97.
24. Jokiranta T.S. HUS and atypical HUS / T.S. Jokiranta // *Blood.* – 2017. – № 129 (21). – P. 2847–56.
25. Kavanagh D. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome / D. Kavanagh, A. Richards, V. Fremeaux-Bacchi [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – № 2 (3). – P. 591–596.
26. Kavanagh D. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis and clinical manifestations / D. Kavanagh, T.H. Goodship // *Hematology Am. Soc. Hemat. Educ. Program.* – 2011. – P. 15–17.
27. Kavanagh D. Atypical hemolytic uremic syndrome / D. Kavanagh, T.H. Goodship // *Curr. Opin. Hematol.* – 2010. – № 17 (5). – P. 432–438.
28. Keating G.M. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome / G.M. Keating // *Drugs.* – 2013. – № 73. – P. 2053–66.
29. Kourouklaris A. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report / A. Kourouklaris, K. Ioannou, L. Athanasiou // *J. Med. Case Rep.* – 2014. – № 8. – P. 307.
30. Lemaire M. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome / M. Lemaire, V. Frémeaux-Bacchi, F. Schaefer, M. Choi [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – № 45. – P. 531–536.
31. Licht C. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15 / C. Licht, A. Weyersberg, S. Heinen [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – № 45. – P. 415–21.
32. Loirat C. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children / C. Loirat, F. Fakhouri, G. Ariceta, N. Besbas [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – № 31 (2). – P. 15–39.
33. Mackaness C.A. Eculizumab in the successful treatment of postpartum hemolytic uremic syndrome – a case report / C.A. Mackaness, F. Fleszler // *Poster presented at the national kidney foundation, spring clinical meetings, Las Vegas.* – 2014. – P. 22–24.
34. McMinn J.R. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy / J.R. McMinn, J.N. George // *CUn. Apher.* – 2001. – № 16. – P. 202–209.
35. Melis J.P. Complement in therapy and disease: regulating the complement system with antibody-based therapeutics / J.P. Melis, K. Strumane, S.R. Ruuls [et al.] // *Mol Immunol.* – 2015. – № 67. – P. 117–130.
36. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy / S. Meri // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – № 24 (6). – P. 496–502.
37. Nathanson S. Secondary failure of plasma therapy in factor H deficiency / S. Nathanson, T. Ulinski, V. Frémeaux-Bacchi, G. Deschênes // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – № 21. – P. 1769–71.
38. Nester C. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome / C. Nester, Z. Stewart, D. Myers [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – № 6 (6). – P. 1488–94.
39. Nester C.M. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? / C.M. Nester, C.P. Thomas // *ASH Education Program Book.* – 2012. – № 1. – P. 617–625.
40. Noris M. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype / M. Noris, J. Caprioli, E. Bresin, C. Mossali [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 5 (10). – P. 1844–59.
41. Noris M. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy / M. Noris, M. Galbusera, S. Gastoldi [et al.] // *Blood.* – 2014. – № 124. – P. 1715–26.
42. Novitzky N. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with retroviral infection is highly responsive to plasma infusion therapy / N. Novitzky, J. Thomson, L. Abrahams, C. du Toit [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2005. – № 128. – P. 373–9.
43. Rock G.A. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group / G.A. Rock, K.H. Shumak, N.A. Buskard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – № 325. – P. 393–7.
44. Saad A.F. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome / A.F. Saad, J. Roman, A. Wyble, L.D. Pacheco // *AJP reports.* – 2016. – № 6 (1). – P. 125–8.
45. Shrivastava M. Early diagnosis and management of postpartum hemolytic uremic syndrome with plasma exchange / M. Shrivastava // *Transfus. Apheresis Sci.* – 2011. – № 44. – P. 257–262.
46. Shukevich D.L. Continuous renal replacement therapy for severe obstetric sepsis / D.L. Shukevich, D.K. Peredelkin, E.V. Grigoryev, A.S. Razumov [et al.] // *General Reanimatology.* – 2010. – № 4 (2). – P. 21–24.
47. Tedesco F. The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity / F. Tedesco, M. Pausa, E. Nardon, M. Introna [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1997. – № 185 (9). – P. 1619–27.
48. Wong Edwin K.S. Diseases of complement dysregulation – an overview / Edwin K.S. Wong, D. Kavanagh // *Seminars in immunopathology.* – 2018. – № 40 (1). – P. 49–64.
49. Woodward L. An innovative and collaborative partnership between patients with rare disease and industry-supported registries: the Global aHUS Registry / L. Woodward, S. Johnson, J.V. Walle, [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2016. – № 11 (1). – P. 154.

Статья поступила в редакцию 27.02.2019