

Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике

Т.В. Кирсанова¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>, A_Tatya@mail.ru

А.И. Балакирева², <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, koluvanova@gmail.com

Т.А. Федорова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 11

Резюме

Введение. С учетом того что основной причиной острого повреждения почек (ОПП), возникающего во время беременности или в раннем послеродовом периоде, являются различные варианты тромботических микроангиопатий (ТМА), а само ОПП представляет серьезное акушерское осложнение с риском тяжелых осложнений и смертности у матери и плода, мы оценили особенности поражения почек у пациенток с различными вариантами ТМА при беременности.

Цель исследования. Изучить особенности нефропатии при различных вариантах ТМА, ассоциированных с беременностью.

Материалы и методы. В исследование вошло 313 беременных, рожениц и родильниц, из которых 71 женщина имела аГУС, 124 – HELLP-синдром, 70 – ПЭ различной степени выраженности, также была выделена группа пациенток с более редкими причинами ТМА: ТТП, КАФС и сепсисом (13 пациенток) и 45 пациенток для группы контроля. Были оценены и сопоставлены основные клинические, лабораторные и инструментальные данные, оценивался исход родов. Также пяти пациенткам с аГУС было выполнено гистологическое исследование почек.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного исследования было выявлено, что наиболее тяжелые проявления ТМА в виде поражения органов-мишеней и нефропатии характерны для пациенток с аГУС, где все женщины развивали ОПП, в некоторых случаях с формированием хронической болезни почек. В группе с HELLP-синдромом ОПП было зафиксировано в 39%, однако функция почек быстро восстанавливалась. Обнаружено, что сам факт наличия ОПП свидетельствует о более тяжелом прогнозе не только для самих пациенток, но и для ребенка, являясь основным фактором риска перинатальной смерти. Анализ мочевого осадка и морфологическая картина свидетельствуют о том, что возникающая ишемия почечной ткани в случаях аГУС, HELLP-синдрома и других вариантов ТМА может привести к некрозу канальцев по сравнению с ПЭ. Наши результаты позволяют предположить, что именно ОПП при HELLP-синдроме является основным фактором риска перинатальной смерти. Увы, такую связь сложно проследить у пациентов с аГУС в связи с тем, что все они имели ОПП.

Выводы. Своевременное распознавание феномена ОПП во всех случаях акушерской ТМА позволяет снизить риски для матери и плода. От ОПП зависит прогноз как для матери, так и для ребенка, а своевременная терапия способна привести к регрессу явлений ОПП и полному восстановлению функции почек.

Ключевые слова: HELLP-синдром, гемолитико-уремический синдром, острое повреждение почек, тромботические микроангиопатии, беременность

Для цитирования: 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>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of nephropathy in various types of thrombotic microangiopathies in obstetric practice

Tatyana V. Kirsanova¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>, A_Tatya@mail.ru

Alina I. Balakireva², <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, koluvanova@gmail.com

Tatiana A. Fedorova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. We assessed the features of kidney injury in patients with different types of TMA during pregnancy, taking into consideration the fact that the acute kidney injury (AKI) that occurs during pregnancy or in the early postpartum period is main-

ly caused by various types of thrombotic microangiopathies (TMA), and AKI itself is a serious obstetric complication with the risk of serious complications and mortality for both mother and fetus.

Objective of the study. To study the features of nephropathy in different types of pregnancy-associated TMA.

Materials and methods. The study included 313 pregnant women, women in childbirth and puerperas, of which 71 women had atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), 124 – HELLP syndrome, 70 – varying degrees of severity of PE, a group of patients with more rare causes of TMA was also identified: TTP, CAPS and sepsis (13 patients) and 45 patients for the control group. We assessed and compared the main clinical, laboratory and instrumental data, and assessed the outcome of labour. Also, histological examination of the kidneys was performed in five patients with aHUS.

Results and discussion. The results of the study have shown that the most severe manifestations of TMA in the form of target organ injury and nephropathy are usually occur in patients with aHUS, where all women developed AKI, in some cases with the formation of chronic kidney disease. In the HELLP syndrome group, AKI was recorded in 39%, but renal function quickly restored. It was found that the very fact of the presence of AKI points to a more unfavourable prognosis not only for the patients themselves, but also for the child, being the main risk factor for perinatal death. The findings of urinary sediment tests and morphological evaluation indicate that the resulting ischemia of the renal tissue in cases of aHUS, HELLP syndrome and other types of TMA can lead to tubular necrosis as compared with PE.

Our results suggest that it is AKI in HELLP syndrome that is the main risk factor for perinatal death. Alas, this relationship is difficult to trace in patients with aHUS, as all of them had AKI.

Conclusions. Timely recognition of the AKI phenomenon in all cases of obstetric TMA can reduce the risks for both mother and fetus. Both the prognosis for mother and the prognosis for child depend on AKI, and timely therapy can lead to a regression of AKI phenomena and the complete restoration of renal function.

Keywords: HELLP syndrome, hemolytic uremic syndrome, acute kidney injury, thrombotic microangiopathies, pregnancy

For citation: Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Features of nephropathy in various types of thrombotic microangiopathies in obstetric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП), возникающее во время беременности или в раннем послеродовом периоде, является серьезным акушерским осложнением с риском значительных сопутствующих заболеваний и смертности у матери и плода. Последние данные показывают, что частота ОПП в акушерстве увеличивается [1], хотя расчет истинной частоты ограничен отсутствием четких диагностических критериев ОПП для беременности, ведь гестационные физиологические изменения почечной гемодинамики диктуют необходимость иных цифр для верификации ОПП. А это значит, что истинная ОПП встречается намного чаще.

В течение последних лет регистрируется не только увеличение частоты преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, но и других вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА) в акушерской практике, прежде всего тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). Кроме этого, в связи с ростом септических осложнений в акушерстве, в т. ч. и фульминантных форм, увеличилось количество вторичных ТМА, ассоциированных с инфекцией.

Объединенная группа тромботических микроангиопатий была определена как основная причина ОПП при беременности [1]. При этом длительное время считалось, что почки поражаются только при аГУС [2, 3], тогда как при

ТТП и HELLP-синдроме данное осложнение диагностируется казуистически редко [4]. Однако почти 60% пациентов с ТТП развивают ОПП различной степени выраженности, в т. ч. 46% – 3-ю стадию. До 30% из них имеют протеинурию вплоть до нефротического уровня и 45% гемоглобинурию [5]. С HELLP-синдромом несколько сложнее. В одних исследованиях сообщалось об относительно небольшой частоте ОПП при HELLP-синдроме – 7,7–25% [6–10], тогда как другие исследования сообщают о возникновении ОПП в 54–65% случаев [11–14]. По-видимому, HELLP-синдром – важная причина ОПП у беременных, однако это требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить особенности нефропатии при различных вариантах ТМА, ассоциированных с беременностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 313 женщин, наблюдаемых и консультированных, в т. ч. по каналу телемедицины, в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ с 2012 по 2021 г. Средний возраст составил $31,52 \pm 3,63$ года. С учетом того что поражение почек, по всем литературным данным, достигает максимальной выраженности при аГУС, мы разделили наших пациенток на следующие группы.

Первая группа включала пациенток с аГУС и состояла из 71 женщины от 17 до 42 лет, средний возраст $29,7 \pm$

6,67 года. Диагноз «аГУС» был установлен или на основании уже поставленного диагноза «аГУС» до беременности, или на основании возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса, отрицательными значениями антифосфолипидных антител и при уровне ADAMTS13 более 20%. Пациенткам с признаками вовлечения желудочно-кишечного тракта выполнялось исследование стула на STEC (шига-токсин-продуцирующую *E. coli*), что исключало развитие типичного ГУС.

Вторая группа – 124 пациентки с HELLP-синдромом от 19 до 46 лет, средний возраст $33,12 \pm 5,01$ года. Данное осложнение беременности было диагностировано согласно критериям Tennessee: тромбоциты $< 100\ 000^9/\text{л}$, АСТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л.

Третью группу составили 14 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали и ТТП, и сепсис, и катастрофический антифосфолипидный синдром.

ТТП была диагностирована у 5 пациенток при активности ADAMTS-13 менее 10%. Значения активности ADAMTS-13 варьировали от 1 до 13%, при этом у одной пациентки, у которой исходно уровень составил 13%, он был повторно исследован и составил 8% (уровень от 10 до 20% согласно новым рекомендациям был отнесен к сомнительному и нуждался в повторном исследовании). Сепсис был установлен согласно определению Американского колледжа торакальных врачей и общества интенсивной терапии 1992 г. при наличии синдрома системного воспалительного ответа, определяемого наличием двух или более из следующих симптомов: 1) температура $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$; 2) тахикардия $> 90/\text{мин}$; 3) частота дыхания $> 20/\text{мин}$ или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; 4) уровень лейкоцитов $> 12 \times 10^9/\text{дл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{дл}$ или $> 10\%$ незрелых форм) в сочетании с неопровержимыми доказательствами инфекции [15]. Все наши пациентки имели тяжелый сепсис в связи с наличием у них признаков тяжелой органной дисфункции, гипоперфузии или гипотензии. В связи с тем что при развитии ТМА во время беременности или в раннем послеродовом периоде проводилось исследование антифосфолипидных антител (АФА), при выявлении значимых титров значимых АФА таким пациенткам верифицировался вероятный катастрофический АФС согласно классификационным критериям Sappogo, принятым на 10-м Международном конгрессе по АФА. Мы решили не выделять отдельно нозологические единицы в связи с малой численностью группы. Средний возраст в третьей группе составил $30,16 \pm 1,83$ года (от 27 до 32 лет).

Четвертую и пятую группы составляли пациентки с преэклампсией (ПЭ), по 35 женщин в каждой группе – тяжелой (от 22 до 42 лет, средний возраст $32,55 \pm 1,55$ года) и умеренной (возраст варьировался от 18 до 40 лет, среднее значение $31,77 \pm 1,77$ года) соответственно. Диагноз преэклампсии был установлен согласно действующим клиническим рекомендациям.

Шестая группа представляла собой группу контроля, куда было включено 35 женщин от 23 до 38 лет с нормально протекающими беременностью и послеродовым

периодом без признаков ТМА. Средний возраст в группе контроля составил $31,86 \pm 4,96$ года.

Поскольку консенсусное определение ОПП при беременности не установлено (физиологические изменения при беременности не учитываются ни в одних из них), мы использовали следующие критерии для диагностики (любой из трех), рекомендованные J. Prakash et al. для диагностики ОПП в акушерской практике: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина > 1 мг/дл или 90 мкмоль/л, (2) олигурия/анурия и (3) необходимость диализа [16, 17].

Всем пациенткам выполнялось общеклиническое обследование: клинический анализ крови, мочи, части выполнялось исследование суточной протеинурии, биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, креатинин, калий, кальций, мочевая кислота, показатели коагулограммы, исследование антифосфолипидных антител; 5 пациенткам с аГУС была выполнена нефробиопсия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ исхода беременностей

Самый ранний срок прерывания беременности был зафиксирован у пациентки с уже установленным аГУС ранее и составил 9 нед.: пациентке прервали беременность в связи с рецидивом ТМА с тяжелым поражением почек: повышением креатинина до 923 мкмоль/л и протеинурией до $5,3$ г/л, была инициирована заместительная почечная терапия.

Средний срок родоразрешения был меньше в группах с аГУС ($31,55 \pm 1,56$ нед.) и HELLP-синдромом ($31,55 \pm 1,56$ нед.), чем в группе с другими вариантами ТМА ($33,94 \pm 3,38$ нед.). Срок родоразрешения при тяжелой ПЭ составил $32,65 \pm 1,22$ нед. и был значимо меньше, чем при умеренной ПЭ, – $35,81 \pm 0,98$ нед.

В контрольной группе средний срок родоразрешения составил $39,05 \pm 0,29$ нед. Минимальный срок родоразрешения в группе контроля составил 37 нед. в связи с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью.

Доля мертворожденности у пациенток с HELLP-синдромом составила 13,7% (19/139) (в раннем неонатальном периоде (1–14-й день после родоразрешения) погибли 5,6% (4/139) младенцев пациенток с HELLP-синдромом в связи с высокой степенью недоношенности). При аГУС и других вариантах ТМА процент мертворожденности составил 17,14% (12/71) и 15,38% (11/71) соответственно. В группах с ПЭ и контрольной все младенцы родились живыми, однако у 3/35 (8,33%) пациенток с тяжелой ПЭ была отмечена гибель ребенка в раннем неонатальном периоде.

При оценке параметров живорожденных самые худшие показатели были в группе пациенток с тяжелой ПЭ, где рост и вес ребенка был значимо ниже, чем в других группах ($1599,85 \pm 198,41$ г и $42,00 \pm 1,98$ см). В группе с HELLP-синдромом весоростовые показатели младенцев были выше ($1845,78 \pm 170,72$ г и $42,50 \pm 1,43$ см), чем при тяжелой ПЭ, но ниже, чем при других вариантах ТМА ($2199,80 \pm 607,95$ г и $43,60 \pm 4,85$ см) и аГУС ($2338,00 \pm$

221,46 г и 45,43 ± 2,29 см). Группа пациенток с умеренной ПЭ продемонстрировала лучшие показатели роста и веса (2585,00 ± 297,89 г и 48,50 ± 1,88 см), однако и они были значимо ниже результатов, полученных в группе контроля (3376 ± 158,35 г и 51,1 ± 0,72 см).

Материнские исходы и осложнения

Только в первой группе отмечался летальный исход матери в 12/71 (16,9%) случае.

В 3/71 (4,2%) случае причиной смерти стала острая дыхательная недостаточность, в одном случае верифицирована массивная ТЭЛА, а в остальных – прогрессирующая полиорганная недостаточность с развитием острой сердечно-легочной недостаточности. Все эти пациентки находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), им проводилась заместительная почечная терапия. К сожалению, такие исходы скорее связаны с лавинообразным течением самой ТМА при беременности, отсроченным диагнозом и неверной терапией, нежели с какими-то иными причинами.

Повышение уровня АД было зарегистрировано у всех пациенток, кроме группы контроля. У 21 пациентки в группе HELLP-синдрома были выявлены признаки легочной гипертензии от минимальной до тяжелой степени, у двух – клинически значимый отек легких, у шести были выявлены признаки дилатации полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда. У трех пациенток с аГУС были выявлены ишемические изменения в сердце, соответствующие критериям острого коронарного синдрома, у трех были выявлены признаки дилатации полостей сердца со снижением фракции выброса. В группе с аГУС у трех пациенток была подтверждена ТЭЛА, у 13 пациенток верифицирована полисегментарная пневмония. В 17 наблюдениях были выявлены признаки гидроторакса. У 12 пациенток с аГУС зарегистрирован отек легких. В группе с другими вариантами ТМА у двоих пациенток была выявлена легочная гипертензия, причем с признаками гидроперикарда у одной пациентки. Фракция выброса в третьей группе сохранялась в референсном интервале. У 3/14 (23,07%) пациенток были получены рентгенологические данные о пневмонии с признаками гидроторакса, который впоследствии реализовался в отек легких

42/124 (33,87%) пациентки с HELLP-синдромом и 30/71 (42,25%) пациентка с аГУС имели различные неврологические проявления, такие как нарушение восприятия времени и личности, трудности при ориентации в пространстве, сонливость, «туман» перед глазами. В группе с аГУС у 5/71 (3,6%) женщины была выявлена симптоматическая эпилептическая активность и у одной женщины – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. У 6/71 (4,3%) пациентки с аГУС и у 1 пациентки с HELLP-синдромом было инструментально подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. У 8/71 (11,2%) пациентки из первой группы и 2/124 (1,6%) пациенток из второй был диагностирован отек мозга. Поражение органа зрения проявлялось в виде ангиопатии или отека сетчатки и было отмечено у 51,11% всех осмотренных офтальмологом (23 из 45) пациенток из второй группы с формированием отслойки сетчатки в четверти случаев. К сожалению, информации по пациенткам с аГУС значительно меньше, в связи с чем мы их объединили с другими вариантами ТМА: тщательное инструментальное исследование органа зрения было выполнено всего 35 пациенткам, у 18/35 (51,4%) из них выявлены признаки поражения сетчатки, в двух случаях с формированием очагов кровоизлияния на глазном дне и отслойки сетчатки по данным офтальмоскопии (все эти пациентки имели аГУС).

Поражения кожи отмечалось в первых трех группах и было представлено петехиями, гематомами и сетчатым ливедо: в группе с аГУС – у 11/71 (15,49%) пациентки, в группе с HELLP-синдромом – 12/124 (9,67%), у 2 пациенток с аГУС ливедо имело генерализованный характер, однако АФА выявлено не было. У одной пациентки с аГУС в связи с длительным пребыванием в ОРИТ сформировался кожно-некротический дефект в виде пролежня. У двух пациенток с аГУС и одной в группе других ТМА по данным УЗДГ вен нижних конечностей был диагностирован тромбоз глубоких вен. У двух пациенток из первой группы был диагностирован мезентериальный тромбоз.

Сводные лабораторные показатели представлены в *таблице*.

- **Таблица.** Лабораторные показатели пациенток, включенных в исследование
- **Table.** Laboratory findings of patients included in the study

	1-я группа (аГУС, n = 71)	2-я группа HELLP-синдром (n = 124)	3-я группа Другие ТМА (n = 13)	4-я группа Тяжелая ПЭ (n = 35)	5-я группа Умеренная ПЭ (n = 35)	6-я группа Контроль (n = 35)
Гемоглобин, г/л	65,38 ± 2,02	88,47 ± 3,53	80,44 ± 11,58	119,05 ± 4,64	117,91 ± 4,63	119,62 ± 3,66
Тромбоциты, х10 ⁹ кл/мл	48,46 ± 9,49	91,69 ± 11,01	63,14 ± 33,32	185,27 ± 18,96	205,75 ± 26,89	224,02 ± 18,66
Креатинин, мкмоль/л	375,56 ± 53,56	103,86 ± 9,77	269,06 ± 139,99	73,26 ± 5,55	71,73 ± 6,16	65,86 ± 4,07
АСТ, Ед/л	335,76 ± 126,43	239,64 ± 50,70	230,34 ± 160,43	29,55 ± 5,17	33,04 ± 11,95	21,53 ± 2,47
АЛТ, Ед/л	291,21 ± 148,40	263,73 ± 61,57	164,72 ± 151,57	27,63 ± 5,46	26,01 ± 6,12	16,48 ± 2,43
Протеинурия, г/л	3,96 ± 2,00	2,17 ± 0,42	2,89 ± 1,91	2,09 ± 0,42	1,07 ± 0,29	0,00 ± 0,00

Наибольшая выраженность анемии была зафиксирована в группе пациенток с аГУС, минимальный уровень гемоглобина составил 25 г/л ($65,38 \pm 2,02$ г/л). В группах с HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА была зафиксирована анемия средней степени тяжести со средними значениями гемоглобина – $87,71 \pm 0,01$ и $80,44 \pm 11,58$ г/л. Также в группах с аГУС и иными вариантами ТМА отмечался шизоцитоз – $1,07 \pm 0,4$ и $1,03 \pm 0,9\%$ соответственно, тогда как в группе с HELLP-синдромом шизоцитоз составил $0,17 \pm 0,06\%$. Самая выраженная тромбоцитопения была зафиксирована в первой группе пациенток – $48,46 \pm 9,49 \times 10^9$ кл/мл, во второй – $63,14 \pm 33,32 \times 10^9$ кл/мл и в третьей – $63,14 \pm 33,32 \times 10^9$ кл/мл. В группах с ПЭ и контрольной группе анемии и тромбоцитопении зафиксировано не было.

Уровень ЛДГ исследовался только в первых трех группах, т. к. не входит в рутинное обследование при беременности. В группе с аГУС его средние значения составили $2\,457,23 \pm 487,03$ Ед/л, в группе с другими вариантами ТМА – $1\,902,47 \pm 176,85$ Ед/л, в группе с HELLP-синдромом – $1\,183,73 \pm 185,71$ ед/л. Признаки цитолиза были выявлены в 1, 2 и 3-й группах, при этом максимальные средние значения были также зарегистрированы в группе с аГУС (АСТ $335,76 \pm 126,43$ ЕД/л и АЛТ $291,21 \pm 148,40$ ЕД/л), тогда как в группах с HELLP-синдромом и другими ТМА цитолиз в среднем достигал шестикратной нормы (АСТ во 2-й группе – $239,64 \pm 50,70$ Ед/л, в 3-й – $230,34 \pm 160,43$ Ед/л, АЛТ $263,73 \pm 61,57$ Ед/л и $164,72 \pm 151,57$ Ед/л соответственно).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Все пациентки с аГУС имели ОПП различной степени выраженности: $48/124$ (39%) пациенток с HELLP-синдромом также соответствовали критериям ОПП и $7/13$ (53,2%) в группе с иными вариантами ТМА. В группе с умеренной ПЭ 4 пациентки имели олигурию/повышение креатинина сыворотки выше 90 мкмоль/л, но менее 100 мкмоль/л. Также 4 пациентки с тяжелой ПЭ имели признаки ОПП, при этом максимальный уровень креатинина составил 117 мкмоль/л. Средние значения креатинина были значимо выше у пациенток в первой и третьей группах ($375,56 \pm 53,56$ и $269,06 \pm 139,99$ мкмоль/л соответственно), при этом 95% (68 из 71) пациенток с диагнозом «аГУС» и 46% (6 из 13) с другими вариантами ТМА потребовались сеансы заместительной почечной терапии, максимально до 13 раз. Одна выжившая пациентка с аГУС достигла терминальной почечной недостаточности, через 2 года ей была выполнена трансплантация почки, функция трансплантата своевременная, признаков отторжения выявлено не было.

В группе с HELLP-синдромом уровень креатинина был в 3,5 раза ниже, чем в группе с аГУС, но также превышал нормальные значения и составил в среднем $103,86 \pm 9,77$ мкмоль/л. Двум пациенткам проводилась кратковременная заместительная почечная терапия. Все пациентки с HELLP-синдромом полностью восстановили функцию почек к моменту выписки.

Для пациенток из 1–3-й групп было характерно снижение темпа диуреза от анурии до олигурии (10–30 мл/ч), тогда как у пациенток из 4–6-й групп темп диуреза оставался нормальным. В группах с аГУС и HELLP-синдромом у 5% пациенток отмечалась анурия. Максимальное значение креатинина у пациентки с аГУС составило 1078 мкмоль/л. В связи со сложностью оценки показателя суточной протеинурии большинству пациенток с ТМА мы оценивали количество белка в разовой порции мочи. Протеинурия различной степени выраженности отмечалась у всех пациенток, кроме группы контроля.

Максимальные показатели белка в моче были зафиксированы в 1-й и 3-й группах и составили $3,96 \pm 2,00$ и $2,89 \pm 1,91$ г/л соответственно. Тогда как во 2, 4 и 5-й группах протеинурия составила $2,17 \pm 0,422$, $0,9 \pm 0,42$ и $1,07 \pm 0,29$ г/л соответственно.

Интересно отметить, что из $18/124$ (22,3%) пациенток с аГУС, у которых, помимо белка, исследовался мочевого осадок, $12/124$ (14,9%) имели эритроцитурию различной степени выраженности, а 6 – асептическую лейкоцитурию. В группе пациенток с HELLP-синдромом мочевого осадок исследован всем. Значимая эритроцит- и гемоглобинурия была зарегистрирована у $40/124$ (32%), и только у $8/124$ (6%) – асептическая лейкоцитурия, что позволяет предположить у них меньшую степень почечной ишемии. В 3-й группе мочевого осадок был исследован только 3 пациенткам, у всех была выявлена минимальная эритроцитурия.

Среди пациенток с HELLP-синдромом и неблагоприятными перинатальными исходами (анте- или ранняя неонатальная смерть) частота развития ОПП достигала 39% (9/23).

Четырем умершим пациенткам с аГУС было выполнено детальное морфологическое исследование ткани почки.

В случае выжившей пациентки в материале нефробиопсии, представленном 35 клубочками, полностью склерозированы оказались 2 (6%), остальные были умеренно увеличены, с диффузным сегментарным эндотелиозом гломерулярных капилляров и частичной ишемией клубочков: субэндотелиальный отек стенок единичных артериол с тотальной обтурацией просвета, а также тотальный острый канальцевый некроз смешанного генеза (ишемический, гемоглобиновый).

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

Во всех остальных случаях смерть наступила от прогрессии полиорганной недостаточности в связи с генерализованной ТМА. При исследовании препарата почки

у второй пациентки, смерть которой наступила на 40-е сут. после родоразрешения, 20% клубочков находились в состоянии ишемического сморщивания, остальные клубочки – с раскрытыми капиллярными петлями, в приносящих артериолах – фибриноидный некроз интимы, очаговая вакуольная дистрофия эпителия канальцев, в нескольких канальцах зернистые цилиндры, в интерстиции – очаговый периваскулярный фиброз.

У третьей пациентки анализ гистологического материала также позволил выявить наличие ТМА с отеком и отслойкой эндотелия сосудов, увеличением субэндотелиального пространства с формированием в нем аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин. В капиллярах клубочков были выявлены множественные зоны повреждения эндотелия в виде отека эндотелия, множественные тромбы и сладжи эритроцитов. В прилегающей строме кровоизлияния почечные канальцы с выраженными дистрофическими изменениями, зонами некрозов.

У четвертой пациентки, у которой почки макроскопически имели «лоскутный» вид с чередованием зон ишемии и кровоизлияний, выявлены обширные некротические изменения с субтотальным некрозом многих клубочков, очаговые выраженные периваскулярные кровоизлияния. Небольшая очаговая инфильтрация лимфоцитами и гранулоцитами как в строме, так и в стенках лоханок. Эпителий извитых канальцев местами полностью некротизирован, в эпителии прямых канальцев – резкие дистрофические изменения.

Этиотропную терапию экулизумабом получали в качестве лечения 24/71 (34%) пациентка. Такой низкий процент связан с тем, что данный препарат широко начал использоваться для лечения акушерского аГУС в РФ лишь с 2015 г., а с 2019 г. для лечения аГУС стал использоваться биоаналогичный препарат экулизумаба, прошедший полный комплекс клинических исследований [18–20]. Поэтому все пациентки из нашей когорты, у которых диагноз был установлен ранее, не получали терапию. Из них 19 пациенток улучшили функцию почек, однако у 5 из них все же сохранилась почечная дисфункция, соответствующая хронической болезни почек 2–3б-стадии. Среди оставшихся пациентов, получавших только плазмотерапию, только одна пациентка полностью восстановила функцию почек, а две достигли терминальной почечной недостаточности. Надо отметить, что среди 12 умерших пациентов 5 пациентов получали антикомплементарную терапию, однако их смерть была не связана с использованием препарата, а произошла вследствие исходной крайней тяжести состояния с быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью и ТМА.

Всем пациенткам в группе аГУС проводилась инициальная плазмотерапия в режиме обмена. В группе с HELLP-синдромом только 54 пациенткам проводилась терапия плазмообменом. В группе с другими вариантами ТМА 9 женщин, 5 из которых с верифицированным диагнозом ТТП, получали сеансы плазмообмена. К сожалению, точные объемы замещения известны у малого процента больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это крупнейшее на сегодняшний день исследование в нашей стране, посвященное описанию поражения почек при различных вариантах ТМА, не только при аГУС, в акушерской практике. Ранее мы публиковали описание меньшей серии пациенток с HELLP-синдромом [21], однако фокус нашего внимания был не на поражении почек, а на соотношении маркеров преэклампсии, которые в группе HELLP-синдрома оказались значительно меньшими, чем даже при умеренной ПЭ, позволяя предположить особый фенотип болезни и, возможно, то, что ПЭ является не причиной, а лишь триггером для реализации HELLP-синдрома. Наши данные еще раз продемонстрировали тяжесть почечной дисфункции у пациенток с аГУС. Именно в этой группе все пациентки имели признаки ОПП. Наши результаты в целом совпадают с данными группы под руководством Н.Л. Козловской [22], собравшей наибольшую коллекцию аГУС в нашей стране и продемонстрировавшей стадийность различных вариантов ТМА в акушерстве.

Значимость ОПП при HELLP-синдроме длительное время была недооценена. Ранее считалось, что основное отличие HELLP-синдрома и аГУС – это разные органы-мишени: при первом не бывает ОПП, а при втором – поражения печени. Зарегистрированный цитолиз в группе пациенток с аГУС, который в полтора раза превышал средние показатели АЛТ и АСТ при HELLP-синдроме, позволил еще раз подтвердить возможность поражения печени при аГУС и предположить, что цитолиз является одним из основных проявлений любых ТМА. Схожие значения ферментов печени были получены нашими зарубежными коллегами в серии акушерского аГУС, состоявшей из 49 родильниц [2].

По данным литературы, частота ОПП при HELLP-синдроме варьирует в широком диапазоне от 7,7 до 60% [6–9, 23]. В нашей когорте ОПП зарегистрировано у 39% женщин с синдромом HELLP, при этом мы четко различали аГУС и HELLP-синдром, и если после родоразрешения не происходило регресса ТМА в течение 48–72 ч, то диагноз пересматривался. Это важное дополнение, т. к. в процитированных исследованиях такого пересмотра не проводилось, и вполне возможно, что случаи аГУС были ошибочно приняты за HELLP-синдром. Отсутствие пересмотра в процитированных исследованиях косвенно подтверждает и то, что в нашей группе пациенток с HELLP-синдромом не было летальных исходов, однако в китайском отчете, где частота ОПП при HELLP-синдроме достигает 60%, сообщается о связи ОПП с материнской смертностью, что позволяет сделать вывод о том, что ОПП является независимым фактором риска неблагоприятных материнских исходов при всех вариантах ТМА, не только при HELLP-синдроме [12]. Такая связь была отмечена еще одним из пионеров описания HELLP-синдрома – В. Sibai, однако на тот момент широкого распространения понимания аГУС в акушерской практике не было [24]. Эта связь является важной еще и в связи с тем, что частота ОПП

при аГУС достигает 100%, и, по-видимому, уже этим объясняется высокая летальность в этой группе. Опять же, по данным литературы, общая смертность при HELLP-синдроме колеблется от 0 до 12% среди всех женщин с HELLP-синдромом [6–8, 11] и от 12 до 34% среди тех, у кого были признаки ОПП [8, 10, 25, 26]. Очевидным представляется вывод о том, что сам факт наличия ОПП свидетельствует о более тяжелом прогнозе, а прогрессия ОПП даже при положительной гематологической динамике после родоразрешения все же диктует необходимость пересмотра диагноза.

Любопытной находкой стала связь перинатальной смертности и ОПП у пациенток с HELLP-синдромом. Среди всех пациенток с неблагоприятными исходами беременности 9 (39,1%) имели признаки ОПП различной степени выраженности. Наши данные в целом соответствуют данным литературы, в которых общий процент перинатальной смертности составляет 7–26,1% при всех вариантах HELLP-синдрома [9] и 26,1–34% при HELLP-синдроме с ОПП [26]. А. Gul et al. обнаружили, что перинатальная смертность у пациентов с HELLP-синдромом напрямую связана с тяжестью поражения почек. В этом исследовании перинатальная смертность составила 11,8% среди пациентов с креатинином < 176,8 мкмоль/л, в то время как большие значения креатинина увеличивали неблагоприятные исходы до 37,5%. Наши результаты также позволяют предположить, что именно ОПП при HELLP-синдроме является основным фактором риска перинатальной смерти. Увы, такую связь сложно проследить у пациентов с аГУС в связи с тем, что все они имели ОПП.

Другой интересной находкой нашего исследования стало обнаружение эритроцит- и асептической лейкоцитурии у пациентов с HELLP-синдромом и аГУС. Обычно мочевого осадок при аГУС не исследуется в связи с тем, что чаще всего такие пациенты ануричны, а вот пациенты с HELLP-синдромом и ТТП значительно реже развивают олигоанурию. В отличие от поражения почек при аГУС, клинические, биологические и патофизиологические аспекты повреждения почек при HELLP-синдроме и ТТП практически не охарактеризованы. Помимо самой ТМА, наличие гемолиза, ишемия канальцев, а также большая вариабельность артериального давления могут вносить вклад в ОПП у этих пациентов.

Интересно, что, по данным литературы, мочевого осадок активно изучался только у пациентов с ТТП. Оказалось, что гематурия часто встречается при ТТП, как и протеинурия. Напротив, ОПП с выраженной азотемией, перегрузкой жидкостью, гипертензией и потребностью в диализе встречается гораздо реже. В 4 сериях больных с ТТП различные признаки ОПП были зафиксированы у 1 из 18, 3 из 31, 0 из 50 и 0 из 16 случаев [27–30]. Во всех этих сообщениях почти половина пациентов имела эритроцит- и гемоглобинурию, а треть – протеинурию вплоть до нефротического уровня и лейкоцитурию [5]. По-видимому, это отчасти напоминает поражение почек при другом заболевании с гемолизом, пароксизмальной ночной

гемоглобинурией, когда чувствительные к ишемии канальцы дополнительно повреждаются свободным гемоглобином [31–34], ведь, как известно, у больных с поражением печени гаптоглобина может не хватать на утилизацию этого продукта распада эритроцитов. По-видимому, этим же можно объяснить эритроцитурiju и при других вариантах ТМА. Свободный гемоглобин, не успевший связаться с гаптоглобином, свободно проходит через базальную мембрану, однако в канальцах происходит образование гемоглобиновых слепков, что приводит к повреждению эпителиоцитов почечных канальцев, усугубляет их ишемию и может привести к последующему острому гемоглобинурийному канальцевому некрозу [31, 33]. По-видимому, это некая первая стадия повреждения почек, о чем свидетельствует результат морфологического посмертного исследования пациентки, умершей от аГУС, где были выявлены признаки выраженного повреждения канальцевого эпителия с его дистрофией и утратой «щеточной каймы». Все остальные пациентки также имели различную степень выраженности повреждения канальцев, что подтверждает важный компонент ишемии и действия свободного гемоглобина у них.

В группе с ПЭ мочевого осадок оставался пустым. Эта наша находка подтверждает, что возникающая в результате ишемии почечной ткани в случаях аГУС, HELLP-синдрома и других вариантов ТМА более тяжелая и может привести к некрозу канальцев.

ОПП при HELLP может быть достаточно тяжелым, чтобы потребовать заместительной почечной терапии, но, по данным литературы, у большинства пациентов функция почек быстро восстанавливается [35]. В нашей когорте на момент выписки ни у кого не было остаточных явлений ОПП.

Выводы

Только антикомплементарная терапия приводила к значимому восстановлению функции почек у пациентов с аГУС, что согласуется с данными литературы: в отсутствие антикомплементарной терапии более 50% в последующем достигали диализа, а более 25% нуждались в трансплантации почки. Также, согласно данным литературы, изолированная плазмотерапия, которая должна использоваться в качестве терапии первой линии при аГУС, может не «спасти» почечную функцию, несмотря на достижение гематологической ремиссии, особенно если начало лечения было отсрочено и произошло ишемическое поражение канальцев. Именно поэтому важным аспектом представляется своевременное распознавание феномена ОПП во всех случаях акушерской ТМА. От ОПП зависит прогноз как для матери, так и для ребенка, а своевременная терапия способна привести к регрессу явлений ОПП и полному восстановлению функции почек.



Поступила / Received 30.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

- Rao S., Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):247–257. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011>.
- 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>.
- Haroon F., Murtaza F., Dhrolia Qureshi R., Imtiaz S., Ahmed A. Frequency of Pregnancy-Related Complications Causing Acute Kidney Injury in Pregnant Patients at a Tertiary Care Hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):194–201. Available at: <https://www.sjkdt.org/text.asp?2019/30/1/194/252910>.
- Bruel A., Kavanagh D., Norris 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. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
- Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., Canet E., Merceron S., Boutboul D. et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380–389. <https://doi.org/10.1111/jth.12826>.
- Erdemoğlu M., Kuyumcuoğlu U., Kale A., Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2019;37(3):213–216. Available at: <https://ceog.impress.com/EN/Y2010/V37/I3/213>.
- Gedik E., Yücel N., Sahin T., Koca E., Colak Y.Z., Togal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(1):21–29. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>.
- Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–1006. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-i](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-i).
- Gul A., Aslan H., Cebeci A., Polat I., Ulusoy S., Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Fail.* 2004;26(5):557–562. <https://doi.org/10.1081/jdi-200031750>.
- Martínez de Ita A.L., García Cáceres E., Helguera Martínez A.M., Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex.* 1998;66:462–468. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823704/>.
- Abraham K.A., Connolly G., Farrell J., Walshe J.J. The HELLP syndrome, a prospective study. *Renal Fail.* 2001;23(5):705–713. <https://doi.org/10.1081/jdi-100107367>.
- Huang C., Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0551-4>.
- Selçuk N.Y., Odabas A.R., Cetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Renal 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>.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–874. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597042>.
- Prakash J., Pant P., Prakash S., Sivasankar M., Vohra R., Doley P.K. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol.* 2016;26(4):262–267. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.161018>.
- Prakash J., Ganiger V.C. Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders. *Indian J Nephrol.* 2017;27(4):258–270. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.202406>.
- 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;92(7):77–84. <https://doi.org/10.2644/00403660.2020.07.000818>.
- 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693>.
- Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Davydkin I., Korobkin A., Shamrai V. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>.
- Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шамаков Р.Г. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза. *Акушерство и гинекология.* 2018;7(4):46–55. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.46-55>.
- Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. Поздние осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ.* 2020;22(2):198–209. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-198-209>.
- Sabau L., Terriou L., Provot F., Fournier F., Roumier C., Caron C. et al. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? *Thrombosis Res.* 2016;142:40–43. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.014>.
- Sibai B.M., Barton J.R. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):514.e1–514.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.021>.
- Randeree I.G., Czarnocki A., Moodley J., Seedat Y.K., Naiker I.P. Acute renal failure in pregnancy in South Africa. *Renal Fail.* 1995;17(2):147–153. <https://doi.org/10.3109/08860229509026251>.
- Sibai B.M., Ramadan M.K. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(6):1682–1690. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90678-c](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90678-c).
- Vesely S.K., George J.N., Lämmle B., Studt J.D., Alberio L., El-Harake M.A., Raskob G.E. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102(1):60–68. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0193>.
- 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>.
- Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.E. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(11):4043–4049. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4035>.
- Coppo P., Bengoufa D., Veyradier A., Wolf M., Bussel A., Millot G.A. et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):233–244. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133622.03370.07>.
- Nair R.K., Khaira A., Sharma A., Mahajan S., Dinda A.K. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(2):471–475. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9356-5>.
- Hothi D.K., Bass P., Morgan M., Acharya J., Humphries S.E., Gilbert R.D. Acute renal failure in a patient with paroxysmal cold hemoglobinuria. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):593–596. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0352-7>.
- Pollard T.D., Weiss I.W. Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1970;283(15):803–804. <https://doi.org/10.1056/NEJM197010082831509>.
- Qian Q., Nath K.A., Wu Y., Daoud T.M., Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):780–784. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.025>.
- 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>.

References

- Rao S., Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):247–257. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011>.
- 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>.
- Haroon F., Murtaza F., Dhrolia Qureshi R., Imtiaz S., Ahmed A. Frequency of Pregnancy-Related Complications Causing Acute Kidney Injury in Pregnant Patients at a Tertiary Care Hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):194–201. Available at: <https://www.sjkdt.org/text.asp?2019/30/1/194/252910>.
- Bruel A., Kavanagh D., Norris 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. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
- Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., Canet E., Merceron S., Boutboul D. et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380–389. <https://doi.org/10.1111/jth.12826>.

- penic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380–389. <https://doi.org/10.1111/jth.12826>.
6. Erdemoğlu M., Kuyumcuoğlu U., Kale A., Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2019;37(3):213–216. Available at: <https://ceog.imrpress.com/EN/Y2010/V37/I3/213>.
 7. Gedik E., Yücel N., Sahin T., Koca E., Colak Y.Z., Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(1):21–29. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>.
 8. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–1006. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-i](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-i).
 9. Gul A., Aslan H., Cebeci A., Polat I., Ulusoy S., Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Fail.* 2004;26(5):557–562. <https://doi.org/10.1081/jdi-200031750>.
 10. Martínez de Ita A.L., García Cáceres E., Helguera Martínez A.M., Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex.* 1998;66:462–468. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823704/>.
 11. Abraham K.A., Connolly G., Farrell J., Walshe J.J. The HELLP syndrome, a prospective study. *Renal Fail.* 2001;23(5):705–713. <https://doi.org/10.1081/jdi-100107367>.
 12. Huang C., Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0551-4>.
 13. Selçuk N.Y., Odabas A.R., Cetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Renal Fail.* 2000;22(3):319–327. <https://doi.org/10.1081/jdi-100100875>.
 14. 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>.
 15. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–874. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597042>.
 16. Prakash J., Pant P., Prakash S., Sivasankar M., Vohra R., Doley P.K. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol.* 2016;26(4):262–267. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.161018>.
 17. Prakash J., Ganiger V.C. Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders. *Indian J Nephrol.* 2017;27(4):258–270. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.202406>.
 18. 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. *Terapevticheskie arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(7):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818>.
 19. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693>.
 20. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Davydkin I., Korobkin A., Shamrai V., et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>.
 21. Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Kolyvanova A.I., Shmakov R.G. HELLP-syndrome: its clinical and laboratory features and imbalance of placental angiogenic factors. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(7):46–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.46-55>.
 22. Korotchaeva Y.V., Kozlovskaya N.L., Shifman E.M., Demyanova K.A. Late pregnancy complications as a triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2020;22(2):198–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-198-209>.
 23. Sabau L., Terriou L., Provot F., Fourrier F., Roumier C., Caron C. et al. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? *Thrombosis Res.* 2016;142:40–43. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.014>.
 24. Sibai B.M., Barton J.R. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):514.e1–514.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.021>.
 25. Randeree I.G., Czarnocki A., Moodley J., Seedat Y.K., Naiker I.P. Acute renal failure in pregnancy in South Africa. *Renal Fail.* 1995;17(2):147–153. <https://doi.org/10.3109/08860229509026251>.
 26. Sibai B.M., Ramadan M.K. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(6):1682–1690. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90678-c](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90678-c).
 27. Vesely S.K., George J.N., Lämmle B., Studt J.D., Alberio L., El-Harake M.A., Raskob G.E. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102(1):60–68. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0193>.
 28. 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>.
 29. Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.E. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(11):4043–4049. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4035>.
 30. Coppo P., Bengoufa D., Veyradier A., Wolf M., Bussel A., Millot G.A. et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):233–244. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133622.03370.07>.
 31. Nair R.K., Khaira A., Sharma A., Mahajan S., Dinda A.K. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(2):471–475. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9356-5>.
 32. Hothi D.K., Bass P., Morgan M., Acharya J., Humphries S.E., Gilbert R.D. Acute renal failure in a patient with paroxysmal cold hemoglobinuria. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):593–596. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0352-7>.
 33. Pollard T.D., Weiss I.W. Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1970;283(15):803–804. <https://doi.org/10.1056/NEJM197010082831509>.
 34. Qian Q., Nath K.A., Wu Y., Daoud T.M., Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):780–784. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2010.03.025>.
 35. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кирсанова Т.В.
 Написание текста – Кирсанова Т.В., Балакирева А.И.
 Обзор литературы – Кирсанова Т.В., Федорова Т.А.
 Перевод на английский язык – Балакирева А.И.
 Анализ материала – Балакирева А.И., Кирсанова Т.В.
 Статистическая обработка – Балакирева А.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana V. Kirsanova
 Text development – Tatyana V. Kirsanova, Alina I. Balakireva
 Literature review – Tatyana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova
 Translation into English – Alina I. Balakireva
 Material analysis – Alina I. Balakireva, Tatyana V. Kirsanova
 Statistical processing – Alina I. Balakireva

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

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

Балакирева Алина Игоревна, аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 11; koluvanova@gmail.com

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела 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

Information about the authors:

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

Alina I. Balakireva, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia; koluvanova@gmail.com

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