

© НОВИКОВ А.В., 2018

УДК 618.3-06:616.155.194+616.63/008.6

Новиков А.В.**АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ОБЩЕМ И ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Новиков Александр Викторович, студент IV курса международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, e-mail: gen.vkontakte@yandex.ru

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое (орфанное) заболевание, форма тромботической микроангиопатии, которое возникает из-за нарушения активации альтернативного пути комплемента. Беременность – частый триггер для возникновения акушерского аГУС. На фоне заболевания у беременных женщин высок риск развития преэклампсии, острого повреждения почек и в дальнейшем материнской смертности. В мире за последние 5 лет увеличилось количество подтвержденных случаев аГУС. Однако это обусловлено не столько увеличением частоты возникновения заболевания, сколько совершенствованием методов его диагностики. Генетическая природа аГУС диктует необходимость создания современных чувствительных тестов для исследования системы комплемента: измерение концентрации в плазме фактора H и фактора I, C3, C4, генетический скрининг регуляторных генов и другие. Необходимо также разработка новых лекарственных средств, которые наравне с экулизумабом (Soliris®, «Alexion Pharmaceuticals», Cheshire, CT, США) применялись бы в терапии аГУС.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия; атипичный гемолитико-уремический синдром; фактор H; беременность; экулизумаб.

Для цитирования: Новиков А.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром в общем и при беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(3): 132-139.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-132-139>

Novikov A.V.**ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN GENERAL AND IN PREGNANCY**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare (orphan) disease, a form of thrombotic microangiopathy, which arises from a disturbance of the activation of an alternative complement pathway. Pregnancy is a frequent trigger for the onset of obstetric aHUS. Against the background of the disease in pregnant women, there is a high risk of developing pre-eclampsia, acute renal damage and consequently maternal mortality. In the world over the past 5 years, the number of confirmed cases of aHUS has increased. However, this is due not so much to the increase in the occurrence of the disease as to the improvement in the methods of its diagnosis. The genetic nature of the aHUS dictates the need to create modern sensitive tests for the study of the complement system: measurement of the plasma concentration of factor H and factor I, C3, C4, genetic screening of regulatory genes, and others. It is also necessary to develop new drugs that, along with Eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) would be used in the therapy of aHUS.

Key words: thrombotic microangiopathy; atypical hemolytic-uremic syndrome; factor H; pregnancy; Eculizumabum.

For citation: Novikov A.V. Atypical hemolytic-uremic syndrome in general and in pregnancy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; (3): 132-139. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-3-132-139>

For correspondence: Aleksandr V. Novikov, Fourth-year student of the international school “Medicine of the Future” I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: gen.vkontakte@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 31.07.2018

Accepted 22.08.2018

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое хроническое генетически детерминированное прогрессирующее заболевание. Оно связано с нарушениями в системе комплемента, а именно – с неконтролируемой её активацией по альтернативному пути. Данные нарушения ведут к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) – комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА).

В отличие от гемолитико-уремического синдрома (ГУС), который в основном (в 90% случаев) встречается у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, аГУС почти с равной частотой поражает как взрослых, так и детей. Общая доля аГУС в статистике заболеваемости ГУС не превышает 10%, что позволяет отнести его к орфанным (ультраредким) заболеваниям – 2–7 случаев на 1 млн человек в России. Заболеваемость в США составляет примерно 2 случая на 1 млн человек [1, 2]. Болезнь в

60% случаев манифестирует у детей до 18 лет, ещё 40% приходится на долю взрослых.

За последние десятилетия сильно возрос интерес к проблеме изучения аГУС, что может быть связано с несколькими причинами:

- рост заболеваемости ТМА – аГУС и тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпурой (ТТП);
- высокая летальность в отдалённой перспективе: 79% пациентов с аГУС умирают или получают необратимое повреждение почек (развитие хронической почечной недостаточности – ХПН) в течение 3 лет от начала заболевания при применении только поддерживающей терапии [3];
- появление современных средств диагностики (полимеразная цепная реакция – ПЦР, проверка активности системы комплемента и т. д.).

Понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе клинических проявлений аГУС, играет важнейшую роль в диагностике и лечении данного заболевания для врачей – нефрологов, акушеров-гинекологов. Это связано в первую очередь с развитием на фоне аГУС острого повреждения почек (ОПП), которое обуславливает высокую материнскую смертность. Высок риск преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и других тяжёлых осложнений [1, 4].

Классификация аГУС

«Типичная» форма ГУС (тГУС) впервые описана С. Gasser и соавт. в 1955 г. Учёные установили связь

между действием шига-токсина (Stx), продуцируемого *E. coli* (STEC – shiga-toxin-продуцирующая *E. coli*), в основном штаммами *E. coli* 0157:H7. Соответственно, все случаи ГУС, не связанные с действием токсина, можно считать формами аГУС, или Non-Stx-HUS. Некоторые авторы применяют классификацию, учитывающую возникновение диареи. Тогда STEC-HUS называют постдиарейным ГУС (D+), а атипичные случаи – непостдиарейными (D-)[5, 6].

Европейской педиатрической исследовательской группой по гемолитико-уремическому синдрому предложена этиологическая классификация основных вариантов ТМА-ГУС и тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) [5]. На основании анализа данных нескольких источников [1, 5, 6], а также Национальных рекомендаций по диагностике и лечению аГУС от Научного общества нефрологов России [7], автором составлена таблица (табл. 1), более полно отражающая факторы развития заболевания (без учёта этиологии тГУС, вызванного Stx).

В современной медицине признано неверным применение термина аГУС относительно заболевания известной этиологии. Используют название, отражающее причину патологии – *S. pneumoniae* ГУС.

За последние 10 лет установили, что наследственная форма аГУС связана с нарушением регуляции системы комплемента, поэтому её называют «комплемент-ГУС». При этом некоторые публикации о комплемент-ГУС включают случаи вторичного аГУС на фоне диареи, беременности и приёма пероральных контра-

Таблица 1

Этиологические факторы, приводящие к развитию аГУС. Классификация аГУС

Форма аГУС	Причины (триггеры)
Non-Stx-HUS Атипичный (D-) (спорадический, вторичный) – 80–90%	Инфекционные агенты*, отличные от STEC, – часто <i>Streptococcus pneumonia</i> Вирусы: ВИЧ и грипп А H1N1 Лекарственные средства (ЛС): • противоопухолевые (митоминин), • антитромбоцитарные (клопидогрел), • иммунодепрессанты (циклоsporин А) Трансплантация костного мозга и паренхиматозных органов Злокачественная гипертензия Системные заболевания**: • антифосфолипидный синдром (АФС), • системная красная волчанка (СКВ), • склеродермия Онкопатология, химиотерапия и ионизирующее излучение Препараты анти-VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) Приём ингибиторов кальциневрина HELLP-синдром Идиопатические На фоне беременности** Послеродовые**
Non-Stx-HUS Атипичный (семейный, первичный) – у 2 членов семьи; 10–20% случаев. Возможен «первичный» несемейный аГУС	Мутации генов регуляторных белков и компонентов комплемента: <i>CFH</i> (фактор H), <i>MCP</i> (мембранный кофакторный протеин), <i>CFI</i> (фактор I), <i>THBD</i> (тромбомодулин), <i>CFB</i> (фактор B) и C3- компонент комплемента Антитела к <i>CFH</i>

Примечание. * – наиболее распространённая причина у детей; ** – важное клиническое значение у взрослых.

цептивов [5]. Многие авторы называют аГУС просто «комплеммент-ГУС».

Исходя из приведённых данных, можно сказать, что аГУС – полиэтиологическое заболевание, классификация его сложна и постоянно дополняется, так как современные медицинские технологии позволяют выделять новые этиологические факторы данной патологии (обнаружение новых групп ЛС, «спускающих крючок» в развитии аГУС).

Клинические проявления

Во взрослом возрасте случаи аГУС фиксируются в большинстве случаев у женщин, что может быть связано с большей восприимчивостью женского организма к триггерным воздействиям. Болезнь возникает внезапно, носит хронический характер, может манифестировать неспецифическими симптомами – общим недомоганием, слабостью, усталостью. Для аГУС различной этиологии, как и при всех формах ТМА, характерна триада клинических проявлений: микроангиопатическая гемолитическая анемия (неиммунная – результат реакции Кумбса отрицательный), тромбоцитопения потребления (с тромбозом МЦР), ишемическое поражение органов (аГУС – почечная предрасположенность, ТТП – ЦНС) [1, 4, 5, 7, 8]. Помимо характерных почечных осложнений (большинство взрослых и половина всех пациентов детского возраста нуждаются в проведении гемодиализа при поступлении), присутствует поражение экстраренальных сосудов МЦР, сердца, ЦНС (10% пациентов), лёгких. У большинства возникает артериальная гипертензия вследствие перегрузки объёмом. При поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (30% случаев) наблюдаются диспептические явления в кишечнике, тошнота, рвота, диарея. Ещё одним показанием для диализного лечения является панкрео-

некроз, возникающий при остром панкреатите – проявлении аГУС [2]. Примерно в 20% случаев у взрослых может отмечаться постепенное начало клинических проявлений с субклинической анемией в течение длительного времени (недели) без нарушения функции почек на момент постановки диагноза [5]. Клиническую картину аГУС при беременности (акушерская форма) очень наглядно иллюстрируют данные в табл. 2. Из-за трудностей диагностики аГУС даже данные по 9 пациенткам играют важную роль в понимании клинической картины и выделении органов-мишеней при патологии.

В некоторых случаях возможно развитие полиорганной недостаточности, которая характеризуется поражением всех перечисленных систем организма. По данным литературы, она возникает в 5% случаев [5], однако Н.Л. Козловская, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Сеченовского университета, выступая в рамках «Снегирёвских чтений» 27.02.2017 г., сообщила о встречаемости полиорганной недостаточности у 77% пациенток, что объясняет высокую материнскую смертность при аГУС.

Атипичный гемолитико-уремический синдром и беременность

Во время беременности с организмом женщины происходят физические и психологические перестройки, связанные со многими причинами (нарушение иммунной резистентности, изменение гормонального статуса). В связи с этими физиологическими изменениями возможна ассоциация с беременностью многих патологических состояний, обуславливающих её течение и прогноз, выживаемость ребёнка и матери. Одной из таких патологий является ТМА.

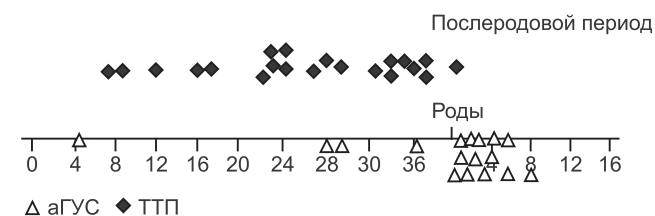
Беременность выступает в качестве сильного триггера (7% при всех ТМА) вследствие нарушения регу-

Таблица 2

Характеристика пациенток с аГУС

Год	Возраст, годы	Срок беременности, нед	Клинические проявления					Гематологические проявления (МАГА, тромбоцитопения)	Исход (на фоне лечения)
			почки (ОПП)	сердце	лёгкие	печень	ЦНС		
2011	38	24	+		+	+		+	Мать жива, ребёнок жив
2012	38	После родоразрешения	+					+	Мать жива, ребёнок жив
2013	25	26	+	+	+	+		+	Мать жива, ребёнок погиб
	24	31	+					+	Мать умерла, ребёнок жив
	30	24	+	+	+		+	+	Мать жива, ребёнок погиб
2014	20	После родоразрешения	+		+	+	+	+	Мать умерла, ребёнок жив
	19	26	+		+	+	+	+	Мать умерла, ребёнок жив
	32	После родоразрешения	+		+	+	+	+	Мать жива, ребёнок жив
	22	18	+			+		+	Мать жива, ребёнок погиб

Примечание. МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия; ОПП – острое почечное повреждение.



Сроки развития аГУС и ТТП при беременности, недели гестации.

ляции таких процессов, как активация комплемента и поддержание гемостаза [1, 4, 8].

ТМА включает в себя несколько форм, из которых в рамках данного обзора интерес представляют аГУС, ТТП и преэклампсия. Доля акушерской ТМА (А-ТМА) составляет 8-18% от числа всех случаев микроангиопатии (1:25000 беременностей). При таком, сравнительно редком, проявлении А-ТМА опосредует высокий риск перинатальной и материнской смертности, а также неблагоприятный почечный прогноз у женщин (последнее чаще при аГУС, чем при ТТП) [4, 8, 9]. Возможно возникновение ОПП и кортикального некроза у роженицы. Проявления ТМА очень разнообразны, что обуславливает актуальность разработки надёжных дифференциально-диагностических параметров для постановки диагноза.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, выделяют несколько ассоциированных с беременностью форм аГУС. В 75–80% случаев заболевание развивается в сроки от нескольких суток до 4 месяцев после родоразрешения, и лишь в 20–25% случаев во время беременности [1, 4, 8, 9]. Иногда проводят дифференциальную диагностику ТТП и аГУС на основании сроков возникновения микроангиопатии, однако, по мнению автора этой статьи, данное исследование не может дать объективную оценку возникновения клинической картины заболевания из-за возможности атипичной по срокам развития патологии и схожести манифестации разных форм ТМА.

Группа авторов из ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России и ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы опубликовали в 2015 г. статьи, посвящённые аГУС. В них рассмотрена форма заболевания, сопряжённая с беременностью – «акушерский» гемолитико-уремический синдром. Исследователи рассмотрели случаи возникновения патологии на разных этапах беременности и в послеродовом периоде (см. рисунок).

Установленные случаи возникновения «акушерского» ГУС во II–III триместрах гестации («несвоевременное» проявление) вызвали интерес учёных. Возникло предположение, что на столь ранние сроки развития аГУС повлияло несколько триггеров ТМА на фоне генетической предрасположенности к нарушению регуляции альтернативного пути активации комплемента. У некоторых здоровых пациенток определяющим триггером

могла стать диарея, развившаяся незадолго до проявления заболевания. В 30% случаев данной манифестации происходит «запуск» аГУС вне беременности [1, 4, 8].

Вместе с тем показано, что при нарушении регуляции системы комплемента одним из органов-мишеней комплемент-опосредованной иммунной атаки является плацента. Это подтверждается обнаружением компонентов комплемента (C3b, C4b) в плаценте как при нормальной, так и при патологической беременности. Однако в норме риск поражения плаценты нивелируется наличием локального защитного механизма, блокирующего отрицательное действие комплемента. Важное значение в «противокомплементарной» защите плаценты как при нормальной беременности, так и при нарушении регуляции альтернативного пути комплемента по причине мутаций генов *CHF*, *CFI*, *C3* и *MCP* имеет регуляторный белок DAF (decay-accelerated factor), принадлежащий к мембраносвязанным протеинам и пролонгирующий беременность. После родоразрешения в матке открывается обширная раневая поверхность, которая подвержена воспалительным процессам. В результате воспалительной инфильтрации, а также вследствие возможного попадания в кровотоки матери при родах клеток плода и кровотечений происходит ослабление защитных механизмов и нарушение регуляции комплемента, ведущее к его системной активации [1, 4, 8]. Часто инициальным звеном описанного выше механизма является присоединение инфекции. Совокупность всех факторов индуцирует развитие аГУС.

У пациентки 31 года описанный выше «набор» триггеров привёл к аГУС, ОПП, поражению лёгких, сердца, ЦНС, развилась преэклампсия с быстрым нарастанием фетоплацентарной недостаточности и ишемическим поражением плаценты на фоне ТМА, потребовавшая досрочного родоразрешения. Авторы предположили, что подобное нетипичное проявление «акушерского» ГУС во II–III триместрах беременности, опосредованное влиянием дополнительного триггера, можно считать новым проявлением аГУС [1, 4, 7, 8]. К сожалению, прогноз у пациенток с аГУС неблагоприятный, у 75% больных, перенёвших «акушерский» аГУС, в течение года развивается ХПН и они нуждаются в диализном лечении.

Патофизиологические механизмы аГУС

За последние 10 лет медицина сильно продвинулась в изучении аГУС. Показано, что 4 регуляторных белка альтернативного пути активации комплемента – тромбомодулин (THBD), мембранный кофакторный протеин (MCP, или CD46), фактор H (CFH), фактор I (CFI), а также вместе с ними 2 протеина C3-конвертазы, C3 и фактор В (CFB) играют роль в патогенезе аГУС. Для Non-Stx-HUS характерна дисрегуляция активации системы комплемента по альтернативному пути. В сыворотке крови при этом увеличивается количество белковых компонентов C3 и C4 [5].

Система комплемента в норме и при аГУС

Система комплемента – основной компонент гуморального иммунитета, от которого зависит защита организма от микробных инвазий. Она включает в себя белки, каскадно активирующиеся в порядке от C1 к C9. Существует 3 пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный. Активация первых двух путей происходит после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами, тогда как альтернативный путь активируется постоянно с образованием C3b. Данный фрагмент неселективно связывается как с патогенами, так и с клетками хозяина [5].

На чужеродной поверхности C3b связывает CFB, который затем расщепляется с формированием C3-конвертазы C3bBb. C3bBb в геометрической прогрессии расщепляет C3 (петля усиления) и формирует C5-конвертазу (C3bBb (C3b)n). Компонент C5b, получаемый в результате расщепления C5, принимает участие в образовании мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b–C9, который участвует в опсонизации, фагоцитозе и лизисе клетки. Данные процессы строго контролируются, для того чтобы не происходило поражение клеток макроорганизма. Защита собственных структур осуществляется рядом контролирующих белков: CFH, MCP (CD46), CFI (фактор I), CFB (фактор В) и, возможно, THBD.

Соединение CFH с C3b приводит к тому, что фактору В «не достаётся» C3b, и он не может участвовать в образовании конвертазы. Таким образом фактор Н играет важнейшую роль в регуляции альтернативного пути комплемента. В составе этого белка (20 коротких консенсусных повторов (SCRs)) есть два C3b-связывающих участка – первый на N-терминальном конце SCR1-4, второй расположен в SCR19-20 С-терминального домена (там же содержится полианионный центр связывания – особое значение в эндотелиоцитах, богатых анионными гликозаминогликанами). Поверхностный C3b связывается с участками CFH, что и обеспечивает его инактивацию. Вследствие уменьшения образования C3-конвертазы нарушается сборка C5-конвертазы. К этому эффекту также приводит локальное расщепление C3b до неактивной формы iC3b при помощи протеинов CFH, CFI, MCP и THBD [5, 7].

В результате генетических дефектов регуляторных белков образование C5-конвертазы увеличивается, усиливается высвобождение C5a – сильного хемоаттрактанта и МАК C5b–C9, что ведёт к повреждению клеток эндотелия, обнажению субэндотелиального слоя и тромбообразованию. Помимо приведённого механизма возможно поражение структуры тромбоцитов из-за активации на их поверхности системы комплемента с последующей активацией самого тромбоцита и высвобождением содержимого клетки в плазму. Данные изменения наблюдаются при С-концевых мутациях CFH и ведут к тромбозу сосудов МЦР [5].

Исследования на мышах подтверждают описанную патофизиологическую модель. У трансгенных мышей, экспрессирующих вариант CFH с недостатком

С-концевых 16–20 доменов, развивался ГУС, подобный ГУС у людей, включая повреждение клубочков почек, характерное для аГУС [5].

На основании анализа возникающих изменений в плазме крови и сосудах МЦР при аГУС очевидно, что комплемент-опосредованная иммунная агрессия против клеток макроорганизма является главным фактором патологии.

Генетические аномалии при аГУС

О генетической природе нарушений в системе комплемента задумывались давно, однако только в 1998 г. Р. Warwicker и соавт., проведя генетическое обследование 3 семей, смогли установить связь между аГУС и локусом RCA-хромосомы 1q32, содержащим гены *CFH* и *MCP* [5].

Генетические изменения при аГУС могут быть связаны с несколькими генетическими повреждениями:

- Мутации *CFH* (фактор Н) – у 20–30% пациентов с аГУС; информация о нём, как и о *MCP*, содержится в генах регуляции активации комплемента (*RCA*). Известно более 100 различных мутаций гена *CFH*, 50% из них располагаются в *SCR20*. Мутации могут обуславливать как количественный дефицит фактора Н, так и функциональный дефицит при нормальных показателях *CFH* плазмы [2, 5].
- Мутации *CFI* (в 4–10% случаев аГУС). У пациентов с аГУС зарегистрировано около 40 мутаций *CFI*, все они являются гетерозиготными. Возможные исходы мутаций – снижение образования белка, нарушение его кофакторной активности при деградации C3b/C4b, в результате чего уровень этих фракций комплемента может возрасти, что ведёт к дальнейшей активации каскада реакций (МАК и т. д.).
- Мутации, приводящие к появлению аутоантител к фактору Н (у 6–10% пациентов с аГУС). Они действуют на *SCR19–20* и ведут к тем же последствиям, что и мутации *CFH*. Присутствие антител связано с дефицитом Н-связанных белков 1 и 3 (*CFHR1* и *CFHR3*) [2].
- Мутации *MCP* (у 5–15% пациентов с аГУС). Из-за мутации снижена C3b-связывающая и кофакторная активность *MCP*. У многих больных уменьшена экспрессия *MCP* на лейкоцитах периферической крови, что является своеобразным диагностическим тестом.
- Мутации *CFB* (у 1–4% пациентов с аГУС). В результате экспрессии мутантного гена образуется избыточное количество продукта, который связывается с C3b, увеличивая стабильность и повышенную активность C3-конвертазы, устойчивой к расщеплению *CFH*, что приводит к усилению формирования комплексов C5b-9 и отложению C3-фрагментов на поверхности клеток эндотелия.
- Мутации *THBD* (у 3 и 5% пациентов с аГУС в регистрах США и Италии соответственно). В норме тромбомодулин ускоряет *CFI*-зависимую инактивацию

вацию C3b, однако при мутации этот процесс нарушен.

- Мутации C3-компонента комплемента (у 2–10% пациентов с аГУС). Данные мутации являются непрямыми. Нарушение способности C3 связываться с регуляторным протеином MCP приводит к усилению способности CFB связываться с C3b и к усилению образования C3-конвертазы.
- До 12% пациентов с аГУС имеют различные комбинации двух мутаций и более – *CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB* или *THBD*. Нередки семейные случаи аГУС, наследуемые аутосомно-рецессивно или доминантно – около 20% случаев. Подводя итог в описании генетических аномалий, важно сказать, что 70% пациентов с аГУС, как взрослых, так и детей, имеют одно или несколько нарушений системы комплемента, а у 30% пациентов с аГУС этиология остаётся неясной [5].

Современная диагностика

При проведении диагностических мероприятий важно понять, какое заболевание развилось у больного. Диагноз аГУС – диагноз исключения.

Для дифференциации аГУС от других форм ТМА (80% ТМА составляет ТТП) используют измерение активности ADAMTS-13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13* – металлопротеаза фактора фон Виллебранда), которая в норме составляет 80–110%. Снижение её до 5% и менее свидетельствует в пользу диагноза ТТП (столь выраженное падение обусловлено выработкой анти-ADAMTS-13 антител), при аГУС активность протеазы снижается, но не столь выражено. Возможно сочетание обеих форм ТМА [2, 5]. У взрослых пациентов важно также проводить дифференциальную диагностику с такими системными заболеваниями, как катастрофический АФС, ВИЧ-инфекция, СКВ.

Современные представления о молекулярно-генетических механизмах патогенеза аГУС делают очевидной необходимость исследования генов, ответственных за синтез 4 регуляторных белков активации комплемента. Экзонный состав этих генов разнообразен: *CFH* – 22 экзона, а *THBD* – всего 1. Его анализируют методом прямого секвенирования – это скрининговая диагностика системы комплемента. Первичное обследование пациентов определяет дальнейшее направление поиска причин заболевания. Для обнаружения мутации *CFH* используют MLPA – multiplex ligationdependent probe amplification – мультиплексную амплификацию с лиганд-зависимой пробой [5]. Проверяют мутации и других генов. При этом в мире существует крайне мало лабораторий, обладающих необходимой аппаратурой для таких исследований.

Однако даже при наличии современных средств диагностики нарушений системы комплемента в развитых странах у 30–50% пациентов не удаётся идентифицировать аномалии искомых генов [2, 5, 10].

При обнаружении и верификации аГУС следует проводить мониторирующие и уточняющие исследования, которые объединены в таблице 3 [2, 5, 7].

Прогноз по данным зарубежных исследований за 2010–2011 гг. неблагоприятен. Примерно 1 из 10 пациентов с аГУС умирает в течение 3–6 мес после постановки диагноза и первого проявления болезни, и 1 (26%) из 4 больных умрёт в течение 5 лет [1]. По данным отечественных авторов, касающихся конкретно акушерской формы аГУС (2014–2015 гг.), материнская смертность составила 42% в момент острого эпизода болезни, а перинатальная смертность – 25% [3, 10].

К сожалению, в связи с ограниченными возможностями проведения исследований (ADAMTS-13, мутации генов), для которых требуются специализированные лаборатории, диагностика аГУС в России затруднена. Важную роль играет также недостаточная

Таблица 3

Обследование пациентов при верифицированном аГУС

Показатель	Исследование
Проявления первичной или приобретённой недостаточности ADAMTS-13	Активность или количество ADAMTS-13 плазмы (ИФА) – для «отсечения» диагноза ТТП или раннего его обнаружения
Нарушения регуляции системы комплемента	Уровень C3, C4 (в плазме/сыворотке) Уровень и активность <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CFB</i> (в плазме/сыворотке) Обнаружение антител к фактору H (<i>CFH</i>) Активность и уровень <i>MCP</i> (экспрессия на поверхности лейкоцитов, выявленных с помощью флуоресцинированной метки – FACS) Анализ и интерпретация мутаций генов <i>MCP</i> , <i>C3</i> , <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CFB</i>
При беременности, HELLP-синдроме	Ферменты печени, обследование как в предыдущем пункте
Другие причины	Антинуклеарные антитела, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела
Обязательным является серологическое исследование на ВИЧ-инфекцию, потому что частота возникновения ТМА (не только аГУС) при ней повышена и возрастает с прогрессией заболевания. Обнаружение антител к фактору H особенно важно для детей и подростков (находят у 10–15% пациентов данных возрастных групп)	

подготовленность специалистов и скудное финансовое обеспечение медицинских учреждений. Все эти факторы обуславливают низкие диагностические показатели аГУС в стране. По данным различных клиник, в РФ за последние годы зарегистрировано около 30 случаев аГУС, тогда как в Англии по состоянию на начало 2011 г. диагностировано 172 пациента с аГУС, из них 49 взрослых.

Лечение. Ингибиторы системы комплемента

Терапия аГУС различной этиологии имеет свои особенности. Существуют консервативные методы лечения, использующиеся для большинства этиологических форм. Возможно диализное лечение больных, плазмаферез, инфузионная терапия, антибиотикотерапия (на фоне инфекций – *S. pneumoniae* ГУС), трансплантация почки и другие.

При беременности и проявлении патологии после родов возможно использование различных комбинаций медикаментозного вмешательства, плазматерапии, диализа. У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки.

Особый интерес представляет лечение с использованием современных лекарственных средств (ЛС) – ингибиторов системы комплемента. Данный способ лечения применяется с 2009–2010 гг., используемый препарат – экулизумаб.

Экулизумаб одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (U. S. Food and Drug Administration) как лекарственное средство, эффективное при редких, угрожающих жизни или инвалидизирующих заболеваниях (Orphan Medicinal Product) в мае 2009 г., а в августе 2009 г. – Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency). Помимо лечения аГУС препарат во всём мире применяют для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). У всех пациентов, получавших экулизумаб, отмечено снижение активности терминальной части молекулы комплемента [5, 9].

Для развития аГУС (комплемент-ГУС) необходима активация белка C5 системы комплемента. Экулизумаб (Soliris®, «Alexion Pharmaceuticals», Cheshire, CT, США) представляет собой рекомбинантное гуманизированное иммуноглобулин G антитело к C5-компоненту

комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 до C5b, предотвращая образование провоспалительного пептида C5b и цитотоксического МАК C5b-9. Таким образом блокируется активация комплемента не только по альтернативному, но и по классическому пути. Следует учитывать, что коплемента-опосредованные иммунные реакции необходимы для организма, а экулизумаб селективно ингибирует C5-фрагмент комплемента, в связи с этим перед приёмом препарата каждому пациенту необходимо провести вакцинацию от менингококковой инфекции [2, 3].

В настоящее время экулизумаб остаётся единственным селективным ингибитором системы комплемента, разрешённым для лечения аГУС в России и в Европе. Применение экулизумаба вместе с инфузией больших объёмов свежзамороженной плазмы (СЗП) при акушерском аГУС достаточно эффективно (табл. 4) [3, 6]. Однако общая эффективность использования СЗП не превышает 5%, что связано с переливанием недостаточного количества плазмы из-за опасений её применения в акушерской практике.

Заключение

Атипичный гемолитико-уремический синдром, хотя и является орфанным заболеванием, имеет большое клиническое значение, особенно у беременных. Из-за крайне неблагоприятного прогноза и высокой материнской и перинатальной смертности необходимо тщательное изучение молекулярно-генетических механизмов возникновения патологии. Возможные осложнения (ОПП, преэклампсия) и множество этиологических факторов дают богатую почву для исследований. За последние годы установлена роль неконтролируемой активации системы комплемента по альтернативному пути (НАСКАП), а также определены генетические факторы НАСКАП в морфопатогенезе заболевания, что, несомненно, является важным шагом на пути к излечению пациентов. Выделение новых проявлений (преэклампсия) и триггеров (ЛС) аГУС открывает широкие возможности для понимания клинической картины заболевания.

К сожалению, аГУС во многих своих формах остаётся трудным для диагностики заболеванием, требующим масштабных (лабораторных) и дорогостоящих тестов. Однако своевременное разделение различных форм ТМА по известным показателям (ADAMTS-13, мутации генов) может улучшить прогноз заболевания. Создание первого избирательного блокатора

Таблица 4

Характеристика пациенток с аГУС (результаты при терапии экулизумабом и использовании свежзамороженной плазмы [9])

Пациентка	Период	Терапия	Исход (на фоне лечения)
Пациентка 7 (рассмотрена в табл. 2)	После родов (2012 г.)	Экулизумаб, СЗП, ИП/ПО	Мать жива, ребёнок жив
Пациентка 10	После родов (2015 г.)	Экулизумаб, СЗП, ИП/ПО	Мать жива, ребёнок жив

Примечание. ИП – инфузия плазмы; ПО – плазмообмен.

C5-фракции комплемента является большим прорывом в лечении как аГУС, так и других заболеваний (ПНГ). Возможно применение экулизумаба при различных состояниях, связанных с нарушением функции комплемента.

В заключение необходимо подчеркнуть необходимость обучения грамотных специалистов, работающих с пациентами, которые входят в группы риска по развитию аГУС (нефрологов, акушеров-гинекологов). В группы риска входят лица, имеющие различные триггеры к проявлению патологии (аутоиммунные заболевания, инфекционный процесс и многие другие). Особенно важен контроль состояния пациенток при беременности, так как у них повышен риск развития преэклампсии и прочих тяжёлых осложнений (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ХПН).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). *Нефрология*. 2015; 19(2): 76-81.
2. Шабалкин П.И. Новые возможности в терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Онкопедиатрия*. 2014; (4): 17-22.
3. Батушин М.М., Руденко Л.И., Кожин А.А., Голуб В.В., Данькин О.Н., Грекова И.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения. *Нефрология*. 2014; 18 (5): 80-4.
4. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология*. 2016; 20(2): 68-81.
5. Лора Ш., Фремию-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология*. 2012; 16 (2): 16-48.
6. Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Зверев Д.В., Панкратенко Т.Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия*. 2011; 90 (4): 134-40.
7. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (3): 242-64.
8. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. «Акушерский» атипичный гемолитико-уремический синдром: трудный диагноз? *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015; 2 (2): 36-41.
9. Козловская Н.Л. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. *Первый Пленум Правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов*, Москва, 13–16 октября 2015 г. Москва; 2015.
10. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(10): 1844-59. doi: 10.2215/CJN.02210310

REFERENCES

1. Korotchayeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A. Features of the course and treatment of “obstetric” atypical hemolytic-uremic syndrome (AGU). *Nefrologiya*. 2015; 19(2): 76-81. (in Russian)
2. Shabalkin P.I. New possibilities in therapy of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Onkopediatriya*. 2014; (4): 17-22. (in Russian)
3. Batyushin M.M., Rudenko L.I., Kozhin A.A., Golub V.V., Dan'kin O.N., Grekova I.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Clinical observations. *Nefrologiya*. 2014; 18 (5): 80-4. (in Russian)
4. Kozlovskaya N.L., Korotchayeva Yu.V., Bobrova L.A., Shilov E.M. Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome: the first Russian experience in diagnosis and treatment. *Nefrologiya*. 2016; 20(2): 68-81. (in Russian)
5. Lora S.H., Fremyu-Bachi V. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologiya*. 2012; 16 (2): 16-48. (in Russian)
6. Popa A.V., Lifshits V.I., Emirova Kh.M., Abaseyeva T.Yu., Zverev D.V., Pankratenko T.E. Modern ideas about the atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatriya*. 2011; 90 (4): 134-40. (in Russian)
7. Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova Kh.M., Serikova S.Yu. Draft clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ*. 2015; 17 (3): 242-64. (in Russian)
8. Korotchayeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A. «Obstetric» atypical hemolytic-uremic syndrome: a difficult diagnosis? *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015; 2 (2): 36-41. (in Russian)
9. Kozlovskaya N.L. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. *First Plenum of the Board of the Association of Obstetric Anesthesiologists-Resuscitators, Moscow, October 13–16, 2015. [Tromboticheskiye mikroangiopatii v akusherskoy praktike. Pervyy Plenum Pravleniya Assotsiatsii akusherskikh anesteziologov-reanimatologov, Moskva, 13–16 oktyabrya 2015 g.]*. Moscow; 2015. (in Russian)
10. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(10): 1844-59. doi: 10.2215/CJN.02210310

Поступила 31.07.2018

Принята к печати 22.08.2018