

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-67-74>

Дифференциальная диагностика тромботической микроангиопатии в акушерстве: литературный обзор

© П.И. Кукина, А.В. Москатлинова, И.М. Богомазова, Е.В. Тимохина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Клинически ТМА характеризуется триадой симптомов: тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и поражением органов-мишеней. В акушерской практике ТМА чаще всего встречается при преэклампсии или HELLP-синдроме, атипичном гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. В обзоре приведены опорные дифференциальные критерии диагностики ТМА при беременности и после родов, а также тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: беременность; преэклампсия; HELLP-синдром; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; гемолитико-уремический синдром, типичный и атипичный.

Как цитировать:

Кукина П.И., Москатлинова А.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В. Дифференциальная диагностика тромботической микроангиопатии в акушерстве: литературный обзор // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 2. С. 67–74.

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-67-74>

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-67-74>

Differential diagnosis of obstetric thrombotic microangiopathy: a review

© Polina I. Kukina, Anastasiya V. Moskatlinova, Irina M. Bogomazova, Elena V. Timokhina

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

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinical and morphological syndrome, which is based on damage of the endothelium. Clinically, TMA is characterized by a triad of symptoms: thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and target organ damage. In obstetric practice, TMA most often occurs with preeclampsia or HELLP syndrome, atypical HUS, TTP. The review presents the basic differential criteria for the diagnosis of TMA during pregnancy and after childbirth, as well as the management of patients.

Keywords: pregnancy; preeclampsia; HELLP syndrome; thrombotic thrombocytopenic purpura; hemolytic-uremic syndrome, typical and atypical.

To cite this article:

Kukina PI, Moskatlinova AV, Bogomazova IM, Timokhina EV. Differential diagnosis of obstetric thrombotic microangiopathy: a review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2021;8(2):67–74. (In Russ). DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-67-74>

Received: 22.12.2020

Accepted: 11.01.2021

Published: 25.05.2021

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признаками, но опосредованное различными патогенетическими механизмами. В результате эндотелиального повреждения происходит тромбоз и воспаление сосудистой стенки. Морфологически ТМА проявляется утолщением стенок сосудов МЦР, их отёком и слущиванием эндотелиальных клеток с базальной мембраны, отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве и образованием внутрисосудистых тромботических тромбов с частичной или полной окклюзией сосудов. Клинически ТМА характеризуется триадой симптомов: тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией — МАГА (в результате окклюзии сосудов МЦР) и поражением органов-мишеней (в результате ишемии из-за обструкции сосудов) [1].

К первичным ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТПП) и гемолитико-уремический синдром (типичный и атипичный — тГУС и аГУС соответственно). Кроме того, к ТМА могут вторично приводить преэклампсия и HELLP-синдром, аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка — СКВ, системная склеродермия и антифосфолипидный синдром — АФС), инфекции (ВИЧ, грипп, сепсис), злокачественная артериальная гипертензия, гломерулопатии, лекарственная терапия (хинин, ингибиторы кальциневрина, противоопухолевые препараты), ионизирующее излучение, трансплантация органов [2].

В акушерской практике ТМА чаще всего встречается при преэклампсии или HELLP-синдроме, аГУС, ТПП.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Уровень встречаемости ТМА, ассоциированных с беременностью, составляет 1:25 000 всех беременностей [3].

Преэклампсия в настоящее время стала наиболее частой причиной тромбоцитопении, связанной с признаками наличия ТМА в конце II или III триместра беременности. Преэклампсия осложняет течение 2–8% беременностей. В мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12–15%, а в развивающихся странах этот показатель значительно выше и достигает 30% [4].

HELLP-синдром — наиболее частое специфическое для беременности состояние ТМА, встречающееся в 0,2–0,6% беременностей. Смертность при HELLP-синдроме достигает 1–4%; заболеваемость связана с такими осложнениями, как отёк лёгких, острое повреждение почек, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание,

отслойка плаценты, кровоизлияние в печень, респираторный дистресс-синдром у взрослых, инсульт или сепсис [5]. Частота встречаемости ТПП при беременности составляет 1 случай на 100 000 всех беременностей. Без соответствующего лечения пациентов с ТПП зарегистрированная летальность составляет 90% [6].

Атипичный ГУС встречается в 1 случае из 25 000 беременностей; 10–20% всех женщин впервые заболевают аГУС во время беременности. У 25–40% женщин аГУС развивается во время первой беременности. У 80% женщин, страдающих этим заболеванием, развивается послеродовой аГУС [7].

Приведённые выше статистические данные отражают актуальность вопросов, связанных со своевременной диагностикой и правильным лечением пациенток с ТМА, ассоциированной с беременностью. Своевременно установленный диагноз ТМА и оперативно начатое лечение снижают уровень смертности на 10–20% [6–8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Атипичный ГУС представляет собой редкое генетическое заболевание, развивающееся в результате дисрегуляции в системе комплемента. При аГУС происходит бесконтрольная активация альтернативного пути системы комплемента. Регуляция альтернативного пути системы комплемента осуществляется четырьмя белками — факторами H, I, мембранным кофакторным протеином и тромбодулином. Дисрегуляция может быть вызвана наследственной передачей гетерозиготной мутации генов, кодирующих регуляторные белки комплемента (H, I, тромбодулин) или мембранный кофакторный протеин (CD46), а также аутоантителами к фактору H [8, 9].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТПП — это системное заболевание с микрососудистым тромбозом, связанное с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью тромбоспондина типа 1, 13).

В основе патогенеза ТПП лежит образование необычно больших мультимеров фактора Виллебранда (vWF), обладающих выраженной способностью к фиксации на эндотелиальных клетках. В результате создаются условия для генерализованной агрегации тромбоцитов на клетках эндотелия [9].

Преэклампсия и HELLP-синдром

В настоящее время этиология и патогенез HELLP-синдрома изучены недостаточно. В основе патогенеза

HELLP-синдрома лежит повреждение эндотелия мелких сосудов (капилляры, артериолы) и развитие микроангиопатии. В результате эндотелиальной дисфункции происходит диссеминированное отложение микротромбов из агглютинировавших тромбоцитов [10].

Гиперкоагуляция при нормальной беременности. Для активации клинических проявлений ТМА пациентам с факторами риска необходим вторичный триггер. Одним из таких триггеров является беременность. Для нормально протекающей беременности характерна гиперкоагуляция, которая опосредована гормональными изменениями и защищает женщину от кровопотери при родах. В первой половине беременности происходит увеличение уровней VIII фактора и vWF, повышение уровня vWF продолжается в течение всей беременности и возвращается к нормальному уровню через 6 нед. после родов. Кроме того, у здоровых женщин наблюдается снижение активности ADAMTS-13 во II и III триместрах беременности. Его уровень восстанавливается до нормального по окончании послеродового периода. Снижение ADAMTS-13 во время беременности связано как с избыточным потреблением vWF, так с влиянием эстрогена [11, 12].

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Клинические проявления одинаковы и при врожденной, и при приобретенной форме ТТП. ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Однако, по данным недавних исследований, вышеуказанная пентада присутствует только в 5–40% случаев всех ТТП. При ТТП преобладающими являются признаки поражения головного мозга. Неврологические проявления при ТТП могут быть разнообразны и варьируют от небольших нарушений сознания и поведения до сенсомоторных нарушений, судорог, комы, афазии. При ТТП могут наблюдаться боли в животе, тошнота, рвота, диарея, гематурия, нарушения сердечного ритма, нарушения зрения. Причиной всех этих симптомов является нарушение микроциркуляции в органах и тканях, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды, кровоснабжающие желудочно-кишечный тракт. Интересно отметить, что в последние несколько лет в значительном числе случаев (в 5–10%) ТТП манифестирует под маской острого панкреатита. Развитие развёрнутой картины ДВС-синдрома, тяжёлая почечная, дыхательная, печёночная недостаточность для ТТП не характерны [12].

Для аГУС также характерны тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек. Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при ГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки [13].

ТТП во время беременности чаще всего развивается во II и III триместрах, а развитие клинической картины аГУС приходится на послеродовой период [14].

По данным ретроспективных исследований французских врачей, наиболее высокому риску клинических проявлений аГУС, ассоциированного с беременностью, подвергаются пациентки с генетическими мутациями системы комплемента во время второй беременности [15].

Напротив, в Испании опубликованы данные о когорте из 22 пациенток с аГУС во время беременности, у 16 из которых аГУС диагностирован во время первой беременности [16].

По данным же австрийских ретроспективных исследований, у 5 из 7 беременных женщин с аГУС диагностирован аГУС, ассоциированный с беременностью, также во время первой беременности, что составляет 71,4% всех исследуемых [17].

HELLP-синдром

В 69% случаев развитие HELLP-синдрома происходит во время беременности, чаще в III триместре. HELLP-синдром также может развиваться в течение 48 ч после родов. У женщин с HELLP-синдромом обычно наблюдаются дополнительные симптомы, такие как недомогание, тошнота/рвота или боль в животе в правом верхнем квадранте или эпигастриальной области. Первоначально HELLP определяли при наличии преэклампсии, но теперь стало известно, что 15–20% случаев HELLP-синдрома возникают без гипертензии или протеинурии. ДВС-синдром является частой находкой при HELLP, особенно в условиях послеродового кровотечения, отслойки плаценты или гибели плода [17, 18].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Основными лабораторными критериями ТМА являются тромбоцитопения потребления, происходящая за счёт агрегации тромбоцитов в микрососудистом русле, и микроангиопатическая гемолитическая анемия, верифицировать которую удаётся при наличии шизоцитов при проведении микроскопического исследования плёнки периферической крови. Кроме того, косвенно о наличии ТМА может свидетельствовать повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), возникающее вследствие ишемии тканей и лизиса клеток [19].

Несмотря на вариабельность клинической картины, абсолютным критерием для постановки диагноза ТТП является наличие выраженного дефицита активности протеазы ADAMTS-13. Снижение ADAMTS-13 рационально оценивать до начала терапии, так как после переливания плазмы может быть отмечена её ложноположительная активность. Диагноз ТТП также подтверждается, если активность ADAMTS-13 восстанавливается после инфузии плазмы [20].

Для ТТП ведущим симптомом является выраженная тромбоцитопения ($<30 \times 10^9/\text{л}$) или снижение тромбоцитов более чем на 25% от исходного уровня, для аГУС более характерным признаком является более выраженная почечная недостаточность — креатинин сыворотки (1,7–2,3) мг/дл [21].

Специфические диагностические критерии для HELLP-синдрома варьируют. Гемолиз обычно определяется при аномальной морфологии мазка периферической крови, предполагающей микроангиопатическую гемолитическую анемию (например, шизоциты), общий билирубин выше 1,2 мг/дл, содержание ЛДГ более 600 Ед/л или гаптоглобина меньше нижнего предела нормы. Повышенная активность ферментов печени аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинтрансаминазы (АЛТ) более чем в 2 раза превышает норму. Низкое количество тромбоцитов определяется как уровень менее 100 000/мкл. У женщин без гемолиза вероятность ТМА меньше, и может иметь место альтернативный диагноз, такой как острый жировой гепатоз при беременности [22].

В дифференциальной диагностике большое значение имеют результаты прямой пробы Кумбса, антиглобулинового теста, проводимого с целью определения присутствия антиэритроцитарных антител на оболочке эритроцитов. Наличие агглютинации аутоантител к эритроцитам свидетельствует о течении аутоиммунного

процесса. Таким образом, ТМА, обусловленную развитием аутоиммунного процесса, легче диагностировать при наличии результатов прямой пробы Кумбса (см. таблицу) [23].

ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на ТТП первичным выбором терапии является плазмообмен. Целесообразность назначения плазмотерапии заключается в элиминации аутоантител к ферменту ADAMTS-13, ингибиторов vWF-протеазы при приобретённой форме ТТП, восполнении ADAMTS-13 при наследственном дефекте гена данного фермента при синдроме Апшоу–Шульмана. Однако даже при своевременном начале лечения рецидив клинических симптомов ТТП зарегистрирован в 36% случаев [24].

Y. Fujimura и др. проанализировали 15 беременностей с врождённой ТТП и сообщили о 8 мёртворождениях или очень ранних неонатальных смертях, большинство из которых связаны с родами во II – начале III триместра. Однако большинство пациенток, включённых в этот обзор, не получали терапию плазмообменом по поводу своего заболевания [25].

Во французском обзоре данных пациенток с приобретённой ТТП риск мёртворождения составил 60% с лучшим прогнозом для плода, если ТТП разовьётся и будет выявлена в III триместре [26].

Таблица. Дифференциальная диагностика акушерской тромботической микроангиопатии (ТМА)

Table. Differential diagnosis of obstetric thrombotic microangiopathy (TMA)

Нозология	Лабораторные признаки	Симптомы	Диагноз	Первая линия терапии
HELLP-синдром	МАГА, Кумбс — отрицательная реакция Тромбоциты: $<100\,000/\text{мкл}$ АСТ/АЛТ: > 2 раза Креатинин: $>1,1$ мг/дл	\pm боль в эпигастрии или правом подреберье, тошнота, рвота, головная боль, нарушения зрения	Разрешается в течение 48–72 ч после рождения	Роды
аГУС	МАГА, Кумбс — отрицательная реакция Тромбоциты: $<150\,000/\text{мкл}$ АСТ/АЛТ: ограниченные данные Креатинин: обычно $>2,0$ мг/дл	\pm тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, изменение психического статуса	Исключить другую этиологию	Экулизумаб
тГУС	МАГА, Кумбс — отрицательная реакция Тромбоциты: $<150\,000/\text{мкл}$ АСТ/АЛТ: ограниченные данные Креатинин: обычно $>2,0$ мг/дл	Кровавый понос \pm лихорадка, тошнота, рвота, боли в животе	Культуральное исследование стула на STEC-O157 Иммуноферментный анализ на токсин Шига или ПЦР	Поддерживающая терапия
ТТП	МАГА, Кумбс — отрицательная реакция Тромбоциты: обычно $<30\,000/\text{мкл}$ АСТ/АЛТ: норма Креатинин: $<1,1$ мг/дл	\pm лихорадка, спутанность сознания, изменение психического статуса	Активность ADAMTS-13 $<10\%$	Плазмообмен

Примечание. МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия; аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром; тГУС — типичный гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

При аГУС препаратом выбора является Экулизумаб, но из-за высокой стоимости его использование во многих странах недоступно, в связи с чем также назначается терапия плазмообменом, смысл которой при аГУС заключается в удалении неисправных белков-регуляторов системы комплемента [27]. Побочные эффекты Экулизумаба включают в себя риск инфекций, в особенности — менингококковой инфекции, поэтому пациенткам, получающим данный препарат, необходима вакцинация против менингококковой инфекции [28].

При тяжёлом HELLP-синдроме основным методом лечения становится родоразрешение [29].

Результаты рандомизированных исследований не подтверждают использование кортикостероидов для уменьшения материнского кровотечения или лечения других заболеваний.

Диагноз ТПП или аГУС следует рассматривать у любой женщины, у которой не наблюдается клинических и лабораторных улучшений в течение 48–72 ч после родов, или у женщин, у которых происходит декомпенсация клинической ситуации после родов [30, 31].

Риски рецидива при последующей беременности варьируют в пределах 5–94% в зависимости от нескольких переменных. Приём низких доз аспирина (60–150 мг в день) в течение беременности незначительно снижает риск развития преэклампсии, частоту преждевременных родов и задержку роста плода у женщин из группы повышенного риска. Лечение начинают на сроке 12–16 нед., но эффект может быть замечен даже в том случае, если начать терапию на 20-й неделе беременности [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТМА является жизнеугрожающим состоянием как для беременной женщины, так и для плода, при этом ТМА включает в себя множество этиологий, что затрудняет диагностику данной патологии. Очень важно своевременно провести дифференциальную диагностику и поставить правильный диагноз, так как от этого будет зависеть подход к лечению данной пациентки. Для этого необходимо учитывать как симптоматику пациентки, так и данные лабораторных исследований. В настоящее время диагностика и лечение ТМА всё ещё далеки от совершенства, поэтому необходимы дальнейшие исследования для обнаружения более точных критериев диагностики и разработки эффективных методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E., et al. Pregnancy in Upshaw–Schulman syndrome // *Hamostaseologie*. 2013. Vol. 33, N 2. P. 144–148. DOI: 10.5482/HAMO-13-04-0025
2. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Тромботическая микроангиопатия // *Практическая медицина*. 2013. Т. 7, № 76. С. 7–19.
3. Dashe J.S., Ramin S.M., Cunningham F.G. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy // *Obstet Gynecol*. 1998. Vol. 91, N 5 (Pt 1). P. 662–668.
4. Гребенник Т.К., Рябинкина И.Н., Павлович С.В., и др. Статистика преэклампсии и эклампсии // *Материалы VIII Регионального научного форума «Мать и дитя»*; 29 июня – 1 июля 2015; Сочи. С. 163–164.
5. Sarno L., Stefanovic V., Maruotti G.M., Zullo F., Martinelli P. Thrombotic microangiopathies during pregnancy: The obstetrical and neonatal perspective // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019. Vol. 237. P. 7–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.018
6. Kappler S., Ronan-Bentle S., Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP) // *Emerg Med Clin North Am*. 2014. Vol. 32, N 3. P. 649–671.
7. Scully M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome microangiopathy in pregnancy // *Semin Thromb Hemost*. 2016. Vol. 42, N 7. P. 774–779.
8. Fujisawa M., Yasumoto A., Kato H., et al. The role of anti-complement factor H antibodies in the development of atypical haemolytic uremic syndrome: a possible contribution to abnormality of platelet function // *Br J Haematol*. 2020. Vol. 189, N 1. P. 182–186.
9. Roose E., Joly B.S. Current and future perspectives on ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Hamostaseologie*. 2020. Vol. 40, N 03. P. 322–336. DOI: 10.1055/a-1171-0473
10. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. HELLP-синдром // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2014. Т. 8, № 2. С. 61–68.
11. Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza I., et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor // *Blood*. 2001. Vol. 98. P. 2730–2735.

12. Ridolfi R.L., Bell W.R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and review of the literature // *Medicine* (Baltimore). 1981. Vol. 60, N 6. P. 413–428.
13. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Андреева М.Д. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013. Т. 12, № 6. С. 63–73.
14. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology // *Transfus Apher Sci*. 2016. Vol. 54. P. 199–202.
15. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations // *J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 21, N 5. P. 859–867.
16. Huerta A., Arjona E., Portoles J., et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome // *Kidney Int*. 2017. Vol. 93, N 2. P. 450–459. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.022
17. Gaggl M., Aigner C., Csuka D., et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancies in women with atypical hemolytic uremic syndrome // *J Am Soc Nephrol*. 2018. Vol. 29, N 3. P. 1020–1029. DOI: 10.1681/ASN.2016090995
18. Haram K., Mortensen J.H., Mastrolia S.A., Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? // *J Maternal Fetal Neonatal Med*. 2017. Vol. 30. P. 779–788.
19. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 347. P. 589–600.
20. Wu N., Liu J., Yang S., et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS-13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Transfusion*. 2015. Vol. 15, N 1. P. 18–24. DOI: 10.1111/trf.12762
21. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T., Loirat C., Frémeaux-Bacchi V.; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies // *Nat Rev Nephrol*. 2012. Vol. 8. P. 643–657.
22. Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia // *Obstet Gynecol*. 2007. Vol. 109. P. 956–966.
23. Barbour T., Johnson S., Cohn S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27, N 7. P. 2673–2685.
24. Boyce T.G., Swerdlow D.L., Griffin P.M. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome // *N Engl J Med*. 1995. Vol. 333, N 6. P. 364–368.
25. Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K., et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients // *Br J Haematol*. 2009. Vol. 144, N 5. P. 742–754.
26. Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M., et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood*. 2012. Vol. 119, N 24. P. 5888–5897.
27. Hofer J., Giner T., Safouh H. Diagnosis and treatment of the hemolytic uremic syndrome disease spectrum in developing regions // *Semin Thromb Hemost*. 2014. Vol. 40. P. 478–486.
28. Wong E.K., Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome // *Transl Res*. 2015. Vol. 165. P. 306–320.
29. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013. Vol. 166. P. 117–123.
30. Mao M., Chen C. Corticosteroid therapy for management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome: a meta-analysis // *Med Sci Monit*. 2015. Vol. 21. P. 3777–3783.
31. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161, N 11. P. 819–826.

REFERENCES

1. Kentouche K, Voigt A, Schleussner E, et al. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):144–148. DOI: 10.5482/HAMO-13-04-0025
2. Akin'shina SV, Bitsadze VO, Andreeva MD, Makatsariya AD. Thrombotic microangiopathy. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;7(76):7–19. (In Russ).
3. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5 Pt1):662–668.
4. Grebennik TK, Ryabinkina IN, Pavlovich SV, et al. Statistics of pre-eclampsia and eclampsia. Materialy VIII Regional'nogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»; 2015 June 29 – July 1; Sochi:163–164. (In Russ).
5. Sarno L, Stefanovic V, Maruotti GM, et al. Thrombotic microangiopathies during pregnancy: The obstetrical and neonatal perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:7–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.018
6. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(3):649–671. DOI: 10.1016/j.emc.2014.04.008
7. Scully M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome microangiopathy in pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):774–779. DOI: 10.1055/s-0036-1587683
8. Fujisawa M, Yasumoto A, Kato H, et al. The role of anti-complement factor H antibodies in the development of atypical haemolytic uremic syndrome: a possible contribution to abnormality of platelet function. *Br J Haematol*. 2020;189(1):182–186. DOI: 10.1111/bjh.16297
9. Roose E, Joly BS. Current and future perspectives on ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie*. 2020;40(03):322–336. DOI: 10.1055/a-1171-0473
10. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. HELLP syndrome. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya*. 2014;8(2):61–68. (In Russ).

11. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98:2730–2735. DOI: 10.1182/blood.v98.9.2730
12. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore). 1981;60(6):413–428.
13. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akin'shina SV, Andreeva MD. Pathogenesis and prevention of pregnancy complications caused by thrombotic microangiopathy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;12(6):63–73. (In Russ).
14. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016;54:199–202.
15. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859–867.
16. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2017;450–459. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.022
17. Gaggl M, Aigner C, Csuka D, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancies in women with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):1020–1029. DOI: 10.1681/ASN.2016090995
18. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Maternal Fetal Neonatal Med*. 2017;30:779–788. DOI: 10.1080/14767058.2016.1189897
19. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347:589–600.
20. Wu N, Liu J, Yang S, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS-13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2015;15(1):18–24. DOI: 10.1111/trf.12762
21. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643–657. DOI: 10.1038/nrneph.2012.214
22. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;109:956–966.
23. Barbour T, Johnson S, Cohney S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2673–2685. DOI: 10.1093/ndt/gfs279
24. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(6):364–368.
25. Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol*. 2009;144(5):742–754.
26. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888–5897. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408914
27. Hofer J, Giner T, Safouh H. Diagnosis and treatment of the hemolytic uremic syndrome disease spectrum in developing regions. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:478–486. DOI: 10.1055/s-0034-1376154
28. Wong EK, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res*. 2015;165:306–320. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.010
29. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166:117–123. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.026
30. Mao M, Chen C. Corticosteroid therapy for management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:3777–3783.
31. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819–826. DOI: 10.7326/M14-1884

ОБ АВТОРАХ

***Тимохина Елена Владимировна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 119435, Россия, г. Москва;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>;
e-mail: elena.timokhina@mail.ru

Кукина Полина Игоревна, ординатор;
e-mail: renoru47@gmail.com

Москатлинова Анастасия Витальевна,
ординатор; e-mail: moskatav@mail.ru

Богомазова Ирина Михайловна, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;
e-mail: irinka.bogomazova@mail.ru

AUTHORS INFO

***Elena V. Timokhina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119435, Moscow, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>;
e-mail: elena.timokhina@mail.ru

Polina I. Kukina, MD, resident;
e-mail: renoru47@gmail.com

Anastasiya V. Moskatlinova, MD, resident;
e-mail: moskatav@mail.ru

Irina M. Bogomazova, Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;
e-mail: irinka.bogomazova@mail.ru