

УДК 618.7-06:616.16-005.6

Л.Б.Маркін, К.Л.Шатилович, С.М.Сергійчук, Г.Я.Кунинець, М.П.Лисий

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Тромботична мікроангіопатія у післяпологовому періоді (огляд літератури, опис клінічного випадку)

Вступ. Тромботична мікроангіопатія (ТМА) - це гетерогенна група захворювань, які за наявності пошкодження ендотелію можуть призводити до тромбозу малих та мікросудин, вторинного споживання тромбоцитів, механічного гемолізу та ішемічного ураження кінцевих органів [3]. Залежно від залучених органів можуть виникати ниркова недостатність, неврологічні симптоми, кардіальна патологія, дихальна недостатність, порушення зору, панкреатит, ішемія кишківника і (рідше) зміни шкіри [16,23,33].

Така характерна триада симптомів, як гостра ниркова недостатність (ГНН), мікроангіопатичний гемоліз і тромбоцитопенія, може також супроводжувати деякі специфічні для вагітності стани (зокрема, тяжку прееклампсію/HELLP-синдром (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів та низька кількість тромбоцитів) [21], гостру жирову дистрофію печінки вагітних (ГЖДП) [24], а також захворювання, не пов'язані з вагітністю, але спровоковані нею (катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС) [9], загострення системного червоного вовчаку (СЧВ)).

Постає питання ранньої діагностики різних типів ТМА під час вагітності, їх диференційної діагностики з іншими ускладненнями перебігу гестаційного процесу та проведення цілеспрямованої патогенетичної терапії.

Мета дослідження. Здійснити огляд сучасної літератури, присвяченої проблемі ТМА, продемонструвати на клінічному випадку поетапний диференційований підхід до діагностики типу ТМА, що спричиняє ГНН у післяпологовому періоді, та описати сучасні методи лікування даних захворювань.

Матеріали й методи дослідження. Проаналізовано літературні джерела, опубліковані до 15 червня 2024 року, які були знайдені шляхом вибіркового пошуку в базі даних PubMed, UpToDate, Кокранівської бібліотеки з використанням термінів "тромботична мікроангіопатія", "тромботична тромбоцитопенічна пурпура", "типовий/атиповий гемолітико-уремічний синдром". Описано клінічний випадок пацієнтки з ГНН, яка розвинулась після ускладнених пологів.

Огляд літератури. Класичними типами ТМА є тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) і типовий гемолітико-уремічний синдром (ГУС), також відомий як ентерогеморагічний ГУС, асоційований з Шига токсин продукуючою кишковою паличкою (STEC) (STEC-ГУС). Патолофізіологічно всі форми ТМА мають комплемент-опосередковане пошкодження ендотеліальних клітин, яке в основному уражує капілярну зону нирки [4,5,34].

Морфологічно ТМА визначається наступною патологічною картиною: набряк і відшарування клітин ендотелію від базальної мембрани, наявність тромбів в мікроциркуляції [41], а в нирках - "подвійний контур" базальної мембрани клубочків, і розчинення або ослаблення мезангіального матриксу (мезангіолізис) [44].

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

ТТП пов'язана з тяжким дефіцитом металопротеїнази ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs (13th member of the family)), що виробляється печінкою і специфічно розщеплює надвеликі мультимери фактору Віллебранда. Дефіцит ADAMTS13 може бути набутих (інгібіторні аутоантитіла, спрямовані проти ADAMTS13 при імунній ТТП) або спадковим (синдром Upshaw-

Shulman (рецесивно успадковані біалельні мутації кодуєчого синтез ADAMTS13 гена)) [38,40]. Отже, дефіцит ADAMTS13 призводить до накопичення в циркуляції тромбоцитарно-гіперадгезивних мультимерів фактора Віллебранда з подальшим спонтанним утворенням тромбів у мікросудинах, фрагментацією еритроцитів та ішемічним ураженням органів. Кількісне визначення ADAMTS13, активності ADAMTS13 та інгібітора ADAMTS13 використовується для диференціації ТТП від інших типів тромботичних мікроангіопатій. Діагноз ТТП підтверджується, якщо рівень ADAMTS13 становить <10% [36].

Аутоімунна, набута тромботична тромбоцитопенічна пурпура (аТТП)

Клінічно пацієнти з аТТП часто мають неспецифічні прояви, такі як грипоподібні симптоми або діарея. Клінічні ознаки дуже варіабельні і варіюють від загальної слабкості до інсульту або раптової серцевої смерті. E.Amarosi та ін. [1] описали пентаду симптомів аТТП:

- ниркова недостатність - стадія 3 (9%);
- лихоманка (10%);
- неврологічні розлади - головний біль, сплутаність свідомості, неврологічний дефіцит і судоми (до 80%);
- гемолітична анемія (100%);
- тромбоцитопенія (100%).

Тяжкий гемоліз і виражена тромбоцитопенія з клінічними симптомами зазвичай з'являються лише через певний час після початку захворювання. При аТТП ризик рецидиву пов'язаний з низьким рівнем ADAMTS13, однак необхідні додаткові фактори, щоб спровокувати клінічну маніфестацію аТТП.

Вроджена тромботична тромбоцитопенічна пурпура (вТТП)

Синдром Upshaw-Shulman - генетично детерміноване аутосомно-рецесивне захворювання, викликане мутаціями гена, який кодує синтез ADAMTS13, при чому порушується функція або секреція даної металопротеїнази. Через рідкісність захворювання не існує чіткої кореляції між генотипом і фенотипом або ступенем тяжкості захворювання. Залежно від основної мутації, маніфестація клінічних симптомів відбувається ще в ранньому дитинстві у вигляді неонатальної жовтяниці (близько 50-60% випадків) або вперше в дорослому віці, на третьому-четвертому десятилітті життя. Дорослі пацієнти можуть бути безсимптомними, незважаючи на низький рівень активності ADAMTS13, захворювання маніфестує після певних тригерних подій, включаючи гарячкові стани, інфекції, вакцинації, вживання алкоголю та вагітність [3,29,40].

Лікування ТТП. Сучасні настанови рекомендують проводити плазмаобмін протягом перших 4-8 годин при підозрі на ТТП (рівень рекомендацій 1 В). Плазмаферез підвищує активність ADAMTS13 в крові і повинен усунути інгібуючі антитіла до ADAMTS13. Для контролю В-клітин, що продукують антитіла, при аТТП рекомендується комбінація зі стероїдами, однак ефективність, як правило, не є стійкою (рівень доказовості I В) [3,4].

Крім плазмаобміну та кортикостероїдів, існує кілька додаткових варіантів лікування. **Ритуксімаб**, моноклональне антитіло до CD20-позитивних В-клітин, продемонстрував свою ефективність у кількох серіях досліджень, і рекомендується багатьма дослідниками як початкова терапія вибору при рефрактерному або рецидивуючому перебігу імуноопосередкованої аТТП (рівень рекомендацій I В) [23,33]. Часто призначається в дозі 375 мг/м² один раз на тиждень протягом 4 тижнів.

Як і при аТТП, пацієнти з вТТП (синдромом Upshaw-Shulman) потребують у гострому періоді інфузій плазми (10-15 мл/кг) або концентрату фактора VIII, що містить ADAMTS13, можливо, з подальшим довготривалим лікуванням повторними інфузіями плазми для досягнення стійкої гематологічної відповіді. Безсимптомні пацієнти без ознак гемолізу і з нормальним рівнем тромбоцитів можуть перебувати під спостереженням без інфузій плазми. Імуносупресивна терапія при вТТП не застосовується [3,23,33].

Типовий гемолітико-уремічний синдром (ГУС)

У 1955 році Конрад Гассер ввів термін "гемолітико-уремічний синдром" (ГУС) для пацієнтів з нирковою недостатністю після кривавої діареї. У 1970-х роках був описаний зв'язок між ГУС та інфекціями, спричиненими шигелами. Найпоширенішим збудником, що продукує токсин Шига, є *E.coli* серотипів O157:H7 і O104:H4 [8,31]. При кишковій інфекції токсин Шига проходить через стінку кишечника і потрапляє у кровоплин. Токсин Шига зв'язується з ендотеліальними клітинами нирок через CD77 (кластер диференціювання, CD, також відомий як глоботріазилцерамід, Gb3), викликаючи загибель клітин і вивільнення фактору Віллебранда. При цьому активується система комплементу, що призводить до подальшого руйнування ендотеліальних клітин. Тромбоз ниркових судин (а також інших судин у деяких пацієнтів) призводить до ішемічного, характерного для тромботичної мікроангіопатії, пошкодження кінцевого органу. Остаточним результатом є розвиток ГНН, частота якого сягає 50% з переходом майже у 20% пацієнтів в хронічну, а у 3% пацієнтів навіть у термінальну ниркову недостатність [16,23].

Лікування. Переваги плазмаобміну та лікування антикоагулянтами є неоднозначними при класичному ГУС, і первинне лікування залишається на рівні підтримуючої терапії. Плазмаферез може розглядатися у важких випадках або у випадках з вираженими позанирковими проявами. Терапія обмежується лікуванням ниркової недостатності та підтриманням балансу рідини. Пацієнтам з ГНН може знадобитися гемодіаліз. Антибіотикотерапія є суперечливою [16,20].

Атиповий гемолітико-уремічний синдром (аГУС)

Термін, що отримав назву атипового ГУС (аГУС), зазвичай застосовується до ГУС без діарейної інфекції. Екстрауремальні прояви зустрічаються приблизно у 20% випадків. Прогноз є гіршим, ніж при типовому ГУС, смертність досягає 25% [4,16].

Захворювання є вторинним у відношенні до генетичного або аутоімунного порушення регуляції альтернативного шляху комплементу. Альтернативна C3-конвертаза, ключовий фермент альтернативного шляху комплементу, що складається в основному з C3b і Bb, перебуває в стані постійної низької активності. Три основні інгібітори жорстко контролюють цей фермент: фактор H (циркулюючий білок, який приєднується до нормальних ендотеліальних клітин), мембранозв'язуючий білок (мембранний кофактор), які зв'язують C3b, а також фактор I, який розщеплює C3b. Неконтрольована активація C3-конвертази призводить до утворення C5-конвертази і розщеплення C5 на C5a і C5b. Це ініціює формування на поверхні ендотеліальної клітини мембраноатакуючого комплексу - цитотоксичної мультипротеїнової структури. Індуковані комплементом пошкодження та активація ендотеліальних клітин сприяють виникненню тромбів і процесу розвитку ТМА [5,13,37].

Діагноз аГУС вимагає виключення як типового ГУС (виявлення токсину Шига в калі або крові), так і ADAMTS13-опосередкованої ТМА (ТТП з рівнем ADAMTS13 <10%). Діагностично показовим є виявлення ознак ТМА в біоптатах нирок [6,22]. Незважаючи на неспецифічність, основні критерії діагнозу аГУС включають:

- рівень креатиніну в сироватці крові на верхній межі норми або вище;
- мікроангіопатичну гемолітичну анемію;
- тромбоцитопенію;
- активність ADAMTS13 >10%;
- негативний аналіз калу на мікроорганізми, що продукують токсин Шига [3,4].

Лікування. Початковою терапією є плазматрансфузії протягом 24 годин з 1-2 об'ємами плазми на добу або інфузією від 20 до 30 мл/кг маси тіла. Пацієнтів з мутаціями фактора H, що призводить до повного дефіциту фактора H, можна лікувати за допомогою плазмозаміщення [23,33]. Пацієнти з антитілами до фактора H потребують імуносупресивної терапії додатково до плазмаферезу. Препаратом вибору для лікування

аГУС є інгібітор комплементу *Екулізумаб* - моноклональне антитіло проти C5. Зв'язування Екулізумабу з C5 порушує кінцевий шлях активації комплементу і, таким чином, зменшує пошкодження ендотелію. Перед початком терапії Екулізумабом обов'язковою є вакцинація проти менінгококової інфекції [45].

Спектр асоційованих з вагітністю ТМА

Найпоширенішими причинами механічної гемолітичної анемії та тромбоцитопенії з ураженням органів під час вагітності є прееклампсія (ПЕ)/еклампсія та HELLP синдром, які є частинами одного синдрому з різним перебігом та ступенем тяжкості [26,27,39]. Гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП) вагітних також може мати деякі ознаки ТМА [42]. Рідше ТМА, асоційована з вагітністю, пов'язана з аГУС (з переважним ураженням нирок) або ТТП (з переважним гематологічним та неврологічним ураженням). Характерна тріада також спостерігається при тяжких аутоімунних захворюваннях, таких як СЧВ та катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС) [7] (табл. 1,2).

ТТП при вагітності

Класична ТТП, при якій рівень ADAMST13 менше 10%, може виникнути в будь-якому терміні вагітності. Частота виникнення ТТП під час вагітності становить приблизно 1 на 25 000, що набагато вище, ніж у загальній популяції. На відміну від інших варіантів ТМА, при даній патології плід залишається інтактним, в літературних джерелах відсутня інформація про наявність тромбоцитопенії або інфарктів у дітей, народжених жінками з ТТП [10,27].

Вагітність сприяє розвитку ТТП, за даними деяких дослідників, частота рецидивів при наступних вагітностях досягає 20%. При ТТП, пов'язаній з вагітністю, терапія не відрізняється від лікування класичного ТТП, з негайним початком плазмобілізації після встановлення діагнозу. За винятком випадків поєднання з HELLP-синдромом, негайне розродження не є обов'язковим, вагітність може бути доношена до терміну. Передчасного розродження вимагають пацієнтки, які не відповідають на плазмаферез [14,27,29].

аГУС при вагітності

Вагітність асоційований аГУС (в-аГУС) може ускладнювати перебіг не тільки вагітності, але і післяпологового періоду. В літературі описані випадки в-аГУС протягом 28 тижнів після пологів [12,19,32]. Найчастішою причиною даного захворювання є генетичні дефекти комплементу, які виявляють переважно при повторних вагітностях [13,14]. Дана форма ГУС є важкою, у 75% пацієнтів розвивається термінальна стадія ниркової недостатності [25,28]. Існують дані про ефективне і безпечне лікування в-аГУС Екулізумабом під час вагітності [2,11,30].

HELLP синдром

Синдром HELLP вважається варіантом прееклампсії, ускладнює перебіг від 0,5% до 1% всіх вагітностей і до 20% вагітностей з тяжкою прееклампсією [21,26]. Факторами ризику HELLP-синдрому є АФС та ожиріння пацієнток. Здебільшого він виникає під час вагітності (в 10% - до 27-го тижня вагітності, в 50% - в терміні вагітності 27–37 тижнів, а в 20% - після 37-го тижня). Перинатальна летальність залишається дуже високою і сягає 34%, а летальність жінок - 25%. Для HELLP-синдрому характерна наявність наступних клініко-лабораторних показників:

- артеріальний тиск (АТ) більше 160/110 мм рт.ст. (при поєднанні з важкою прееклампсією), хоча в 10–20 % випадків розвиток HELLP-синдрому на відміну від прееклампсії не супроводжується артеріальною гіпертензією [39];
- біль у животі (внаслідок розтягнення капсули печінки та інтестинальної ішемії);
- кількість тромбоцитів < 100 000/мл;
- аномальні показники печінкових проб - АСТ > 70 ОД/л, ЛДГ > 600 ОД/л;
- рівень креатиніну > 1,1 мг/дл;

- знижений рівень гемоглобіну, низький вміст гаптоглобіну (менше 1 г/л) та поява в мазку крові обломків еритроцитів - шистоцитів;
 - високий рівень розчинних комплексів фібрин-мономеру (прояв ДВЗ-синдрому) [21,26].
- Основними ускладненнями HELLP синдрому з боку матері є:

- ДВЗ-синдром (5-56%);
- відшарування плаценти (9-20%);
- гостре пошкодження нирок (внаслідок внутрішньосудинного тромбозу, ДВЗ-синдрому та гіпоксії) (7-36%);
- асцит (4-11%);
- набряк легень (3-10%);
- внутрішньомозковий крововилив (2-40%);
- еклампсія (4-9%);
- набряк головного мозку (1-8%);
- підкапсульна гематома печінки (1-2%);
- розрив печінки (1-2%) [26,44].

З боку плода:

- затримка розвитку плода (38-61%);
- передчасні пологи (70%);
- тромбоцитопенія новонароджених (15-50%);
- респіраторний дистрес-синдром (6-40%);
- перинатальна летальність (8-34%) [39].

Лікування. Патогенетичною тактикою лікування є розродження. При терміні вагітності більше 34 тижнів потрібне термінове розродження, до 34 тижнів та за відсутності загрозової для життя ситуації (кровотеча, ДВЗ-синдром, прееклампсія/еклампсія) можливим є пролонгування вагітності до 48 год (стабілізація стану вагітної та підготовка легень плода кортикостероїдами). При виборі методу перевагу надають операції кесаревого розтину. При коагулопатії (тромбоцити < 100000 клітин, МНВ > 1,5, фібриноген < 1 г/л, АЧТЧ > в 1,5 раза від норми) методом вибору анестезіологічного забезпечення операційного втручання є загальна анестезія (діазепам-кетаміново-фентанілова анестезія) [21,26].

Кортикостероїди (бетамезон 12 мг/добу, дексаметазон 6-10 мг через 12 год) у жінок з HELLP-синдромом не показали ефективності у запобіганні ускладненням зі сторони матері, за винятком зростання кількості тромбоцитів та зменшення частоти виникнення тяжкого респіраторного дистрес-синдрому у новонародженого. Кортикостероїди призначають при кількості тромбоцитів менше 50000 клітин. [23].

Магnezіальна терапія. Магнію сульфат призначають при АТ > 160/110 мм рт.ст. болусно 4 грами, а потім 1 г/год під контролем колінного рефлексу. Терапію слід продовжувати не менше 48 год після розродження [23,26].

Корекція коагулопатії. У разі ускладнення HELLP-синдрому кровотечею чи ДВЗ-синдромом застосовують свіжозаморожену плазму (20-30 мл/кг маси тіла), кріопреципітат (при гіпофібриногенемії - 1 доза на кожні 10 кг маси тіла), рекомбінантний фактор VII, концентрат протромбінового комплексу. При розвитку коагулопатичної кровотечі потрібно застосовувати антифібринолітичну терапію (транексамова кислота – 10-15 мг/кг). Тромбоцитарну масу (1 доза на кожні 10 кг маси тіла) застосовують при кількості тромбоцитів менше 20000 клітин [23,26].

Інфузійна терапія. На сьогодні не існує єдиної думки як щодо об'єму, так і щодо якісного складу інфузійної терапії при HELLP-синдромі. Усі автори сходяться на думці, що терапією першого ряду мають бути збалансовані кристалоїдні препарати [23,26].

Лікування внутрішньосудинного гемолізу. Показано термінове проведення плазмаферезу. При збереженому темпі сечовиділення застосовують 4% гідрокарбонат натрію для корекції метаболічного ацидозу та запобігання утворенню солянокислого

гематину в просвіті каналців нирок. Застосовуючи фуросемід (20-40 мг) та інфузійну терапію кристалоїдами, треба намагатися досягнути темпу сечовиділення до 100-150 мл/год [23,26,44].

Гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП)

ГЖДП є відносно рідкісним ускладненням вагітності, з частотою приблизно 5 випадків на 100 000 вагітностей. Як правило, це ускладнення проявляється на пізніх термінах вагітності, зазвичай між 30 і 38 тижнями. Летальність при ГЖДП на сьогодні становить від 18 до 25%, а перинатальна смертність сягає 23% [18].

Вважається, що дефекти метаболізму жирних кислот відіграють певну роль у патогенезі ГЖДП. У III триместрі вагітності кількість вільних жирних кислот збільшується, щоб підтримувати ріст плода і плаценти. За наявності дефектів, пов'язаних з метаболізмом, вільні жирні кислоти накопичуються в гепатоцитах і викликають пошкодження клітин [24]. Дефіцит довголанцюгової 3-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази (LCHAD) є найважливішим із цих метаболічних дефектів, 20% усіх випадків ГЖДП під час вагітності пов'язані з дефіцитом власне цього ферменту. Найчастіше з ГЖДП пов'язана гомозиготна мутація G1528-CiE474Q у плода. В гетерозиготній матері та гомозиготного плода це призводить до надлишкового надходження токсичних метаболітів жирних кислот від плода в кровоплин матері та ураження її печінки. Звідси і виникає необхідність розродження як єдиного патогенетичного методу лікування [24].

Для діагностики запропоновані критерії «Swansea», 6 з яких за відсутності іншої відомої причини дисфункції печінки підтверджують наявність ГЖДП. Ці критерії включають наступні симптоми та результати лабораторних досліджень [42,46]:

- блювота;
- енцефалопатія;
- полідипсія/поліурія;
- біль у животі;
- підвищений білірубін ($> 0,8$ мг/дл або 14 мкмоль/л);
- гіпоглікемія (< 72 мг/дл або 4 ммоль/л);
- лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9$ г/л);
- підвищені трансамінази (АСТ або АЛТ > 42 МО/л);
- підвищений вміст аміаку (> 47 мкмоль/л);
- підвищений рівень сечової кислоти ($> 5,7$ мг/дл або 340 мкмоль/л);
- гостре ураження нирок (креатинін $> 1,7$ мг/дл або 150 мкмоль/л);
- коагулопатія (протромбіновий час > 14 сек);
- асцит або строката печінка під час УЗД;
- мікроезикалярний стеатоз при біопсії печінки.

Лікування полягає у негайному розродженні та агресивній підтримуючій терапії пацієнтки в умовах реанімаційного відділення. Дітям, народженим матерями з ГЖДП, слід рекомендувати проходження молекулярного тестування на дефіцит LCHAD, а також ретельне спостереження за його проявами, включаючи гіпоглікемію та жирову дистрофію печінки [24].

Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС)

Катастрофічний АФС (також відомий як «синдром Ашерсона») є рідкісним ($< 1\%$), але зазвичай небезпечним для життя варіантом АФС, який характеризується швидкою появою множинних тромбозів (переважно тромбозу дрібних судин), що призводить до поліорганної недостатності [7,9,17].

Органом, який найчастіше уражається, є нирки, причому ниркова недостатність зустрічається більш ніж у трьох чвертей випадків [6,25,28]. Інші органи-мішені включають:

- легені (гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих і легенева емболія);
- мозок (інсульт, енцефалопатія, судоми);

- серце (інфаркт міокарда, серцева недостатність, ендокардит Лібмана-Сакса);
- шлунково-кишковий тракт (шлунково-кишкова кровотеча, кишкова непрохідність (ілеус);
- печінку (жовтяниця, печінкова недостатність);
- шкіру (ретиккулярне ліведо, некроз та виразкування шкіри);
- периферичні судини (тромбоз) [35].

Серед лабораторних показників домінують підвищені щонайменше втричі вовчаків антикоагулянт (ВА), антикардіоліпінові антитіла класу IgG, антитіла до β_2 -глікопротеїну I, а також тромбоцитопенія, шистоцитоз, ДВЗ-синдром, ТМА, підвищені показники печінкових проб, підвищення рівня креатиніну, протеїнурія та гематурія [7,9,17].

Лікування. Основними методами лікування є антикоагулянтна, імуносупресивна терапія, а також усунення будь-яких факторів, що сприяють утворенню тромбів. Антикоагулянтну терапію слід розпочинати з внутрішньовенного введення нефракціонованого гепарину протягом 7-10 днів [7,9,17]. Першою лінією імуносупресії зазвичай є кортикостероїди. Загальноприйнята доза - 500-1000 мг на добу метилпреднізолону у вигляді пульс-терапії з переходом на 1-2 мг/кг на добу. Крім кортикостероїдів для додаткової імуносупресії та лікування застосовуються імуноглобулін (0,4 мг/кг щодня протягом 3-5 днів) або плазмаферез [7,9,17]. Використання інших потенційних методів лікування важких або рефрактерних до терапії випадків кАФС Ритуксімабом (моноклональне антитіло проти CD 20 позитивних В-клітин), Екулізумабом (моноклональне антитіло проти білка комплементу C5) та Сиролімусом (блокатор активації Т і В клітин) знаходиться на стадії дослідження [35].

Для усунення тригерної дії вагітності при терміні вагітності > 34 тижнів рекомендується розродження. У випадках резистентності пацієнток до консервативної терапії кАФС до 34 тижнів вагітності пологи проводять після завершення курсу профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого [35].

Таблиця 1

Визначення ТМА та основних станів, пов'язаних з особливостями ТМА під час вагітності та у післяпологовому періоді

Тромботична мікроангіопатія (ТМА)	ТМА зазвичай діагностується на основі клініко-патологічної тріади: - периферична тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$); - механічна гемолітична анемія (гемоглобін $<10 \text{ г/дл}$, ЛДГ $>$ верхньої межі норми, гаптоглобін низький або не визначається, шистоцити в мазку крові); - пошкодження органів-мішеней.
Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)	ТМА з переважно гематологічними, неврологічними та можливими серцевими ураженнями. Зазвичай асоціюється з повним спадковим або імунним дефіцитом активності ADAMTS13 у плазмі.
Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)	ТМА з переважно нирковими ураженнями та можливими неврологічними та серцевими ураженнями. Може бути пов'язаний з різними типами пошкодження ендотеліальних клітин. аГУС спричинений порушенням регуляції альтернативного шляху комплементу.
NB! ГУС може включати екстрауремальні прояви, а ТТП може бути пов'язана зі значним пошкодженням нирок, тому диференційна діагностика цих станів лише за клінічними ознаками утруднена.	
Прееклампсія / еклампсія (ПЕ/Е) та HELLP синдром	ПЕ визначається як гестаційна гіпертензія (сistolічний АТ $\geq 140 \text{ мм рт. ст.}$ та/або діастолічний АТ $\geq 90 \text{ мм рт. ст.}$), що супроводжується ≥ 1 із нижче перелічених станів у терміні ≥ 20 тижнів вагітності: — протеїнурія;

	– гостре пошкодження нирок (сироватковий креатинін ≥ 90 мкмоль/л); – АСТ або АЛТ > 40 МО/л $\pm$ біль у правому верхньому квадранті живота або в епігастрії; – кількість тромбоцитів < 100 г/л, ДВЗ, гемоліз; – затримка росту плода, аномальні показники доплерометрії кривих в артеріях пуповини або мертвонародження. Еклампсія, на додаток до критеріїв визначення ПЕ, характеризується зміною психічного стану, сліпотю, інсультом, клонусом, сильними головними болями та стійкими зоровими скотомами. HELLP синдром вважається складовою ПЕ/Е (найважчим проявом ПЕ/Е). ПЕ/Е та HELLP синдром пов'язані з дисбалансом між ангіогенними (PLGF) та антиангіогенними (sFlt-1) факторами. NB! На сьогоднішній день ПЕ/Е та HELLP синдром не асоціюються з набутим або спадковим тяжким ($< 10\%$) дефіцитом активності ADAMTS13 або зі спадковою дисрегуляцією системи комплементу.
Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС)	КАФС визначається виникненням фульмінантного поліорганного ураження (головного мозку, нирок, легенів, шкіри тощо) внаслідок обширного тромбозу дрібних судин на тлі стійких антифосфоліпідних антитіл (БА, антикардіоліпіну та антитіл до b2GPI); зазвичай це пов'язано з тромбоцитопенією та механічною гемолітичною анемією.
Гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП)	Характеризується мікроезикалярною жировою інфільтрацією печінки і може призвести до поліорганної недостатності. Для діагностики ГЖДП зазвичай використовують критерії Swansea, що включають блювання, біль у животі, полідипсію/поліурію, енцефалопатію, гіпербілірубінемію, гіпоглікемію, гіперурикемію, лейкоцитоз, підвищення АЛТ та АСТ, аміаку, креатиніну крові, коагулопатію, мікроезикалярний стеатоз біоптатів печінки.

Додаткові скорочення: ЛДГ - лактатдегідрогеназа; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ДВЗ - дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; PLGF – плацентарний фактор росту; sFlt-1 розчинна fms-подібна тирозинкіназа; b2GPI - бета-2-глікопротеїн.

Таблиця 2

Диференційна діагностика станів під час вагітності та післяпологового періоду, подібних за клінікою до ТМА

	HELLP	ГЖДП	ТТП	аГУС	КАФС
Час початку захворювання	3 триместр	3 триместр	2 та 3 триместри	Після пологів	2 та 3 триместри, після пологів
Одужання після пологів	1 тиждень	1-2 дні	Немає одужання	Немає одужання	46-50% смерть
Клінічні прояви	Гіпертензія і протеїнурія	Біль у верхній половині живота, нудота, блювання, енцефалопатія	Неврологічні симптоми	Ураження нирок	Широкий спектр
ДВЗ синдром (%)	Менше 20	50–100	Рідко	Рідко	Рідко
Гостре пошкодження нирок	Легке/помірне	Помірне	Легке/помірне	Важке	Помірне
Лабораторні зміни					
Гемолітична анемія	+	0/+	++	+	+
↑ АЧТЧ	0/+	+	0	0	+
Гіпоглікемія	0	+	0	0	0
Тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9$ /л)	> 20	> 50	20 або $<$	> 20	> 50
ЛДГ (МО/л)	600 і $>$	мінливі	$> 1,000$	$> 1,000$	600 і $>$
↑ Аміак	0/+	+	0	0	0/+
↑ Білірубін	0/+	+	+	+	0/+
↑ Печінкові	+	++	0	0	0/+

трансамінази					
vWF мультимери	0	0	+	+	0
ADAMTS13<10%	0	0	++	+	0
Позитивні антифосфоліпідні ат, ВА	0	0	0	0	++
Менеджмент	Підтримуюча терапія/розродження	Підтримуюча терапія/розродження	Плазмаферез, Ритуксімаб	Плазмаферез, Екулізумаб	Антикоагулянт и, розродження, плазмаферез

++ - завжди присутній; + - зазвичай присутній; 0/+ - іноді присутній; 0 - відсутність.

Додаткові скорочення: АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час; vWF - фактор Віллебранда.

Клінічний випадок

37-річна пацієнтка у терміні 27 тижнів вагітності була привезена до пологового стаціонару з регулярними переїмами та рясними кров'янистими виділеннями з піхви. При поступленні АТ становив 130-140/90 мм рт.ст., Рс 92 уд/хв, спостерігався незначний набряк гомілок. В анамнезі трое термінових пологів, останні пологи - 10 років тому. Пацієнтка без обтяженого гінекологічного та соціального анамнезу, на обліку в жіночій консультації не перебувала. Після стрімких вагінальних пологів народився мертвий плід вагою 990 г, довжиною 37 см, діагностовано субтотальне відшарування плаценти. Загальний об'єм крововтрати оцінено як ≈ 2 л (в пологовому стаціонарі - 800 мл).

Відразу після розродження серед клінічних симптомів відмічалась блідість, помірна тахікардія та гіпотонія (АТ 110/60 мм рт.ст., Рс 84 уд/хв, шоківий індекс - 0,76), анурія, в загальному аналізі крові - виражена тромбоцитопенія та анемія, що було розцінено як наслідки важкої кровотечі. Проводилась інфузійна терапія кристалоїдами, плазма- та гемотрансфузія, після нормалізації коагулограми були додані антикоагулянти.

Результати лабораторних обстежень протягом 24 годин після пологів виявили підвищення печінкових трансаміназ та білірубіну, зростання рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові майже вдвічі, гіпокоагуляцію, хоча згодом показники коагулограми нормалізувались (табл. 3). На другу післяпологову добу стан пацієнтки залишався стабільно важким: АТ підвищився до 140-150/90 мм рт.ст., з'явилися набряки обличчя та кінцівок. Незважаючи на інтенсивну терапію та відсутність кровотечі, анурія зберігалася, далі підвищувалися печінкові ферменти, прогресувала тромбоцитопенія та анемія (табл. 4).

Таблиця 3

Результати лабораторних досліджень протягом 24 годин після пологів HELLP? ГЖДП? КАФС?

Параметри	Після пологів	Після плазма-гемотрансфузії		Референтні значення
		Через 12 год	Через 24 год	
Нв (g/L)	48↓↓↓	65↓↓	73↓↓	110-160
Тромбоцити ($\times 10^9$ г/л)	28↓↓↓	34↓↓	51↓↓	180-320
Загальний білок крові (г/л)	43↓	43↓	48↓	65-85
Креатинін крові (мкмоль/л)	84 Н	187↑	300↑↑	44-176
Сечовина крові (ммоль/л)	7,0 Н	8,65↑	16,6↑↑	2,5-8,3
Загальний білірубін (мкмоль/л)	27,2↑	30,4↑	39,2↑	4,3-20,5
АСТ (Од/л)	-	39,7↑	50,0↑	0-37
АЛТ (Од/л)	-	65,0↑	74,3↑	0-42
АЧТЧ (сек)	39 Н	34 Н	31 Н	23-39
ПЧ (сек)	18 Н	16 Н	15 Н	14-17
ПІ (%)	83↓	94 Н	90 Н	88-107
Фібриноген (г/л)	1,2↓	1,4↓	2 Н	2-4

Н – норма; ↑ - злегка підвищений; ↑↑ - значно підвищений; ↑↑↑ - різко підвищений; ↓ - злегка понижений; ↓↓ - значно понижений; ↓↓↓ - різко понижений.

Додаткові скорочення: Нб – гемоглобін; ПЧ – протромбіновий час; ПІ – протромбіновий індекс.

Таблиця 4

Результати лабораторних досліджень протягом 48 годин після пологів

Параметри	Через 36-48 год	Референтні значення
Нб (g/L)	63-58↓↓↓	110-160
Тромбоцити ($\times 10^9$ г/л)	51-43↓↓↓	180-320
Поодинокі шистоцити (у полі зору)	4-6	-
Креатинін крові (мкмоль/л)	412-591 ↑↑↑	44-176
АСТ (Од/л)	101 ↑↑	0-37
АЛТ (Од/л)	145 ↑↑	0-42
ЛДГ (Од/л)	1096 ↑↑↑	120-246
Калій (ммоль/л)	5,17 Н	3,4-5,8
Натрій (ммоль/л)	132 Н	130-150
Реакція Кумбса	Негативна	Негативна
Шига токсин в крові	Негативний	Негативний

Н – норма; ↑ - злегка підвищений; ↑↑ - значно підвищений; ↑↑↑ - різко підвищений; ↓ - злегка понижений; ↓↓ - значно понижений; ↓↓↓ - різко понижений.

Ультразвукове дослідження (УЗД) виявило нормальні розміри, але підвищену ехогенність та щільність паренхіми нирок, високі показники судинного опору в сегментарних артеріях обох нирок (0,84-0,87) (табл.5), незмінні печінку та селезінку, порожній сечовий міхур. При патогістологічному дослідженні плаценти відмічались масивні крововиливи в базальному шарі з поширенням крові у міжворсинчастий простір, наявність мікротромбів у ворсинчастих судинах та інфарктів плаценти, що характерно для тромботичної васкулопатії.

Таблиця 5

Допплерографічні параметри магістральних та сегментарних ниркових артерій

Параметри	Права нирка	Ліва нирка	Референтні значення
<i>Магістральні ниркові артерії</i>			
PSV, см/сек	68,3 Н	74,4 Н	60-100
RI	0,79 ↑	0,86 ↑	0,6-0,7
<i>Сегментарні ниркові артерії</i>			
PSV, см/сек	19,7 ↓	21,4 ↓	25-45
RI	0,87 ↑	0,95 ↑↑	0,6-0,7

Н – норма; ↑ - злегка підвищений; ↑↑ - значно підвищений; ↓ - злегка понижений.

Додаткові скорочення: PSV – пікова систолічна швидкість; RI – індекс резистентності.

На третю добу анурії породілля була переведена у відділення інтенсивної терапії, а потім у відділення нефрології, де HELLP-синдром, ГЖДП та КАФС розглядалися як попередні діагнози. Однак важкий HELLP-синдром супроводжується коагулопатичними розладами та позитивною динамікою після розродження, що не мало місця у даному випадку, ГЖДП зазвичай характеризується більш значним (у 5-10 разів) підвищенням рівня печінкових ферментів, білірубіну, стійкою гіпоглікемією, а негативні результати серологічних тестів на ВА та антифосфоліпідні антитіла дозволили виключити діагноз КАФС. Мультидисциплінарним консилиумом вперше був запідозрений діагноз ТМА. З метою проведення диференційного діагнозу типів ТМА (ТТП / типовий ГУС / в-аГУС) проводилось дослідження у крові рівня ADAMTS13, рівнів комплементу С3 та С4, Шига токсину та проба Кумбса для заперечення імунного генезу гемолітичної анемії.

Паралельно пацієнтці розпочато щоденний плазмаферез (30 мл/кг/добу (всього - 6 процедур), лікування нефракціонованим гепарином (70-80 мг/кг маси тіла) та преднізолоном (1 мг/кг/добу). У зв'язку з відсутністю покращення стану протягом тижня (артеріальна гіпертензія (АТ 160/90-170/100 мм рт.ст.), анемія (Нб 56-60 г/л),

тромбоцитопенія ($70-80 \times 10^9/\text{л}$), збереження високих показників ЛДГ ($789-1514$ Од/л), оліго-анурії та азотемії (креатинін крові $416-636$ мкмоль/л)) проводився інтермітуючий гемодіаліз (загалом - 3 сеанси), антигіпертензивна та протианемічна терапія.

Відсутність кривавої діареї та негативний токсин Шига в крові, нормальний рівень ADAMTS13 (62%; референтні значення: 50-140%), отриманий на 13 добу після пологів, виключили у нашої пацієнтки діагнози типового ГУС та ТТП. Прогресування анемії з шистокитозом, резистентна до терапії анурія (ключовий симптом), стійке підвищення ЛДГ, низький рівень комплементу C3 ($0,28$ г/л; референтні значення: $0,8-1,6$ г/л) на фоні дещо зниженого рівня C4 ($0,1$ г/л; референтні значення: $0,12-0,36$ г/л), що вказувало на альтернативний шлях активації комплементу, підтверджували діагноз в-аГУС. Таргетна терапія препаратом Екулізумаб у дозі 900 мг внутрішньовенно на тиждень [14,45] була розпочата на 13 день після пологів.

Через 2 тижні спостерігалось покращення стану пацієнтки: АТ $<140/90$ мм рт.ст., регрес периферичних набряків, відновлення діурезу. Кількість тромбоцитів перевищувала $170 \times 10^9/\text{л}$ при стабільному рівні Нб ($99-105$ г/л), майже нормальними показниками ЛДГ (<235 МО/л) та креатиніну сироватки крові (<170 мкмоль/л). Продовження терапії (наступні 2 дози) та підтримуючий режим лікування Екулізумабом (1200 мг на 5-му тижні з подальшою дозою 1200 мг кожні 2 тижні) було рекомендовано, але припинено самою пацієнткою, яка покинула лікарню.

Через 10,5 місяців дана пацієнтка поступила у відділення нефрології з симптомами хронічної ниркової недостатності: артеріальна гіпертензія ($160/100-200/130$ мм рт. ст.), олігурія ($100-250$ мл/добу), анемія (Нб $74-80$ г/л), персистуюча азотемія (креатинін крові – $580-844$ мкмоль/л), зниження швидкості клубочкової фільтрації (<15 мл/хв/ $1,73$ м²) [22,25]. УЗД нирок показало: зменшення розмірів, зниження дистальної ниркової васкуляризації, ознаки нефросклерозу – зменшення товщини ($11-17$ мм) та підвищення ехогенності кіркової речовини нирок, втрату кірково-медулярної диференціації [15,43]. Перебуваючи на діалізі (3 рази на тиждень), пацієнтка отримувала підтримуючу антигіпертензивну та антианемічну терапію та очікувала на трансплантацію донорської нирки.

У представленому випадку можна припустити, що поєднання передчасного відшарування плаценти з кровотечею призвело до системної активації альтернативного шляху комплементу, що індукувало розвиток аГУС. Діагноз в-аГУС був підтверджений на 13-й день, і негайно призначено Екулізумаб як препарат вибору. За даними деяких авторів, протягом 1 року з моменту встановлення діагнозу в-аГУС у понад 60% пацієнтів ГНН прогресує до термінальної стадії [6,22]. Однак, беручи до уваги позитивний ефект від застосування Екулізумабу, продовження цієї терапії в нашому випадку могло б запобігти або принаймні відтермінувати розвиток такого негативного результату.

Висновки. Підводячи підсумок, ТМА є загрозливими станами, які рідко спостерігаються під час вагітності, що ускладнює їх раннє розпізнавання. Оскільки ТМА потребують термінового лікування, плазмаферез слід розпочинати, як тільки виникне підозра на даний діагноз, а потім застосовувати таргетну терапію (Екулізумаб, Ритуксімаб). Це може сприяти зниженню материнської захворюваності та смертності.

Список літератури

1. Amarosi EL, Uthmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1966;45:139-160.
2. Andries G, Karass M, Yandrapalli S, Linder K, Liu D, Nelson J et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in first trimester pregnancy successfully treated with eculizumab. *Exp Hematol Oncol*. 2017;6:4. <https://doi.org/10.1186/s40164-017-0064-7>
3. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *Can Med Assoc J*. 2017;189:153-159. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160142>

4. Bommer M, Wölflé-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(19):327-334. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0327>
5. Bruno V, Barth D, Jauhal A. Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: An Educational Case Report. *Can J Kidney Health Dis.* 2023 Nov 6;10:20543581231209009. <https://doi.org/10.1177/20543581231209009>
6. Chien HP, Liu J, Arend LJ. Acute tubular injury in a woman with placental abruption. *Austin J Clin Pathol.* 2014 Oct;1(4):1019. ISSN:2381-9170.
7. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Jul;44(5):419-426. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597282>
8. Chui L, Patterson-Fortin L, Kuo J, Li V, Boras V. Evaluation of enzyme immunoassays and realtime PCR for detecting Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Southern Alberta, Canada. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):1019-1023. <https://doi.org/10.1128/JCM.03288-14>
9. Collicot M, Sciberras BW, Mercieca C et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: a life-threatening condition. *BMJ Case Rep.* 2019 Sep 16;12(9):e230863. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230863>
10. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman N, Pelluard F, Carles D et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Jun 17;15:137. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0557-5>
11. Demir E, Yazici H, Ozluk Y et al. Pregnant woman with atypical Hemolytic uremic syndrome delivered a healthy newborn under Eculizumab treatment. *Case Rep Nephrol Dial.* 2016;6:143-148. <https://doi.org/10.1159/000454946>
12. Dominguez-Vargas A, Arino F, Silva D, Gonzalez-Torres HJ, Aroca-Martinez G, Egea E et al. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report with MCP Gene Mutation and Successful Eculizumab Treatment. *AJP Rep.* 2024 Feb 21;14(1):96-100. <https://doi.org/10.1055/a-2164-8438>
13. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199-202. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.04.009>
14. Fakhouri F, Scully M, Provat F, Blasco M, Coppo P, Noris M et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020 Nov 5;136(19):2103-2117. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005221>
15. Gao J, Chevalier J, Auh YH, Rubin JM, Wang H, Sun L et al. Correlation between Doppler parameters and renal cortical fibrosis in lupus nephritis: a preliminary observation. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Feb;39(2):275-282. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.009>
16. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1847-1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1410951>
17. Hanouna G, Morel N, Huong DLT, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology.* 2013 Sep;52(9):1635-1641. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket167>
18. Hadi Y, Kupec J. Fatty Liver in Pregnancy. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424899/>
19. Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):450-459. <http://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022>

20. Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M et al. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(04):525-557. <http://doi.org/10.1007/s10157-014-0995-9>
21. Janga KC, Chitamanni P, Raghavan S, Kumar K, Greenberg S, Jana K. Preeclampsia, HELLP Syndrome, and Postpartum Renal Failure with Thin Basement Membrane Nephropathy: Case Report and a Brief Review of Postpartum Renal Failure. *Case Report Obstet Gyn*. 2020 Nov;2020:3198728. <http://doi.org/10.1155/2020/3198728>
22. Jonard M, Ducloy-Bouthors A, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care*. 2014;4:36. <http://doi.org/10.1186/s13613-014-0036-6>
23. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin N Am*. 2014 Aug;32(3):649-671. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.008>
24. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jun;112(6):838-846. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.54>
25. Machado S., Figueiredo N., Borges A. Acute kidney injury in pregnancy: A clinical challenge. *J. Nephrol*. 2012;25:19-30. <https://doi.org/0.5301/jn.5000013>
26. Mancini A, Ardissono G, Angelini P, Giancaspro V, La Raia E, Nisi M et al. HELLP syndrome and hemolytic uremic syndrome during pregnancy: two disease entities, same causation. Case report and literature review. 2019 Apr;36(2):2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30983177/>
27. Martin JN, Jr., Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):98-104. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.011>
28. Mir MM, Najar MS, Chaudary AM, Azad H, Reshi AR, Banday KA et al. Postpartum acute kidney injury: experience of a tertiary care center. *Indian J Nephrol*. 2017 May-Jun;27(3):181-184. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.194391>
29. Mwita JC, Vento S, Benta T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Haemolytic Uremic Syndrome and Pregnancy. *Pan Afr Med J*. 2014 Apr 8;17:255. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.255.2940>
30. Puri P, Hanxhiu A, O'Hara D V, Hsu D, Vucak-Dzumhur M. A life-threatening case of pregnancy-related atypical haemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *BMC Nephrol*. 2020 Nov 17;21(01):488. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02100-4>
31. Qin X, Klein EJ, Galanakis E, Tomas AA, Stapp JR, Rich S et al. Real-Time PCR Assay for Detection and Differentiation of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* from Clinical Samples. *J Clin Microbiol*. 2015 Jul;53(7):2148-2153. <https://doi.org/0.1128/JCM.00115-15>
32. Saad AF, Roman J, Wyble A, Pacheco LD. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Perinat Rep*. 2016 Mar;6(1):125-128. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579539>
33. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):323-335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>
34. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Medical Clinics of North America*. 2017 Mar;101(2):395-415. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>
35. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2018 Feb;42(1):26-32. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.11.006>
36. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, How H et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the

- obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obst Gyn.* 2009 Apr;200(4):381-386. <https://doi.org/0.1016/j.ajog.2008.10.037>
37. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation-Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys-The Future Is Now? *J Clin Med.* 2019;8(3):407. <https://doi.org/10.3390/jcm8030407>
 38. Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziane N, Tsatsaris V et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Jul;31(7):1703-1709. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005221/1755531>
 39. Tsai HM, Kuo E. From Gestational Hypertension and Preeclampsia to Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2016 May;127(5):907-910. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001340>
 40. Veyradier A, Stepanian A, Coppo P. ADAMTS13, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Pregnancy. *Hereditary Gen.* 2012;S1:002(2161-1041):1-6. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.S1-002>
 41. Williams LA, Marques MB. Pathology consultation on the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs). *Am J Clin Pathol.* 2016 Feb;145(2):158-165. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqv086>
 42. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroentero.* 2015 Feb 14;21(6):1927-1931. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1927>
 43. Yamashita SR, Castelli von Atzingen A, Iared W, Araujo Bezerra AS, Luiz Ammirati A, Fernandes Canziani ME et al. Value of renal cortical thickness as a predictor of renal function impairment in chronic renal disease patients. *Radiol Bras.* 2015 Jan-Feb;48(1):12-16. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0008>
 44. Ye W, Shu H, Wen Y, Ye W, Li Hm Qin Y et al. Renal histopathology of prolonged acute kidney injury in HELLP syndrome: a case series and literature review. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(6):987-994. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02135-z>
 45. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat Ch, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8(11):643-657. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>
 46. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):933-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>

Конфлікт інтересів: відсутній

Тромботична мікроангіопатія у післяпологовому періоді (огляд літератури, опис клінічного випадку)

Л.Б.Маркін, К.Л.Шатилович, С.М.Сергійчук, Г.Я.Куниць, М.П.Лисий

Вступ. Тромботична мікроангіопатія (ТМА) - це гетерогенна група захворювань, які за наявності пошкодження ендотелію можуть призводити до тромбозу малих та мікросудин, вторинного споживання тромбоцитів, механічного гемолізу та ішемічного ураження кінцевих органів.

Така тріада симптомів, як гостра ниркова недостатність (ГНН), мікроангіопатичний гемоліз і тромбоцитопенія, може також супроводжувати деякі специфічні для вагітності стани (тяжку преєклампсію/HELLP-синдром (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів та низька кількість тромбоцитів), гостру жирову дистрофію печінки вагітних (ГЖДП), а також захворювання, не пов'язані з вагітністю, але спровоковані нею

(катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС), загострення системного червоного вовчаку).

Мета дослідження. Здійснити огляд сучасної літератури, присвяченої проблемі ТМА, продемонструвати на клінічному випадку поетапний диференційований підхід до діагностики типу ТМА, що спричиняє ГНН у післяпологовому періоді, та описати сучасні методи лікування даних захворювань.

Матеріали й методи. Проаналізовано літературні джерела, опубліковані до 15 червня 2024 року, які були знайдені шляхом вибіркового пошуку в базі даних PubMed, UpToDate, Кокранівської бібліотеки з використанням термінів "тромботична мікроангіопатія", "тромботична тромбоцитопенічна пурпура", "типовий/атиповий гемолітико-уремічний синдром". Описано клінічний випадок пацієнтки з ГНН, яка розвинулась після ускладнених пологів.

Результати. Класичними типами ТМА є тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) і типовий гемолітико-уремічний синдром (ГУС), також відомий як ентерогеморагічний ГУС, асоційований з Шига токсин продукуючою кишковою паличкою (STEC) (STEC-ГУС). Патолофізіологічно всі форми ТМА мають комплемент-опосередковане пошкодження ендотеліальних клітин, яке в основному вражає капілярну зону нирки. Вагітність може спровокувати атиповий ГУС (аГУС) або ТТП.

У статті описано клінічний випадок 37-річної жінки, у якої після ускладнених пологів розвинулась ГНН. Проведено поетапну диференційну діагностику аГУС. Необґрунтоване припинення цілеспрямованої терапії екулізумабом призвело до розвитку хронічної ниркової недостатності.

Висновки. ТМА є загрозливими станами, які рідко спостерігаються під час вагітності, що ускладнює їх раннє розпізнавання. Оскільки ТМА потребують термінового лікування, плазмаферез слід розпочинати, як тільки виникне підозра на даний діагноз, а потім застосовувати таргетну терапію (Екулізумаб, Ритуксимаб). Це може сприяти зниженню материнської захворюваності та смертності.

Ключові слова: тромботична мікроангіопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, типовий/атиповий гемолітико-уремічний синдром, прееклампсія, HELLP-синдром, катастрофічний антифосфоліпідний синдром.

Thrombotic Microangiopathy in the Postpartum Period (Literature Review, Clinical Case Report)

L. Markin, K. Shatylovych, S.Sergijchuk, H.Kunynec, M.Lysyj

Introduction. Thrombotic microangiopathy (TMA) is a heterogeneous group of diseases that, in the presence of endothelial damage, can lead to microvascular thrombosis, secondary platelet consumption, mechanical hemolysis and ischemic end-organs damage.

Such triad of symptoms as acute kidney injury (AKI), microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia may also accompany some pregnancy-specific conditions (severe preeclampsia/HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count), acute fatty liver disease of pregnancy (AFLP), and conditions not related to pregnancy, but triggered by it (catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), lupus flare).

The aim of the study. To review the current literature devoted to the problem of TMA, to demonstrate on a clinical case a step-by-step differentiated approach to the diagnosis of the type of TMA causing AKI in the postpartum period, and to describe modern methods of treatment of these diseases.

Results. The classical types of TMA are thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and typical hemolytic uremic syndrome (HUS), also known as enterohemorrhagic Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC)-associated HUS (STEC-HUS). Pathophysiologically, all

forms of TMA involve complement-mediated endothelial cell damage, which mainly affects the capillary zone of the kidney. Pregnancy can trigger atypical HUS (aHUS) or TTP.

The article describes the clinical case of a 37-year-old woman who developed AKI following complicated delivery. A turn-based differential diagnosis of aHUS was performed. Unwarranted discontinuation of the targeted therapy with Eculisumab led to the development of chronic renal failure

Conclusions. TMAs are the life-threatening conditions rarely seen in pregnancy making its early recognition difficult. As TMAs require urgent treatment, plasmapheresis should be started as soon as they are suspected, followed by targeted therapy (Eculisumab, Rituximab) after the confirmation of the diagnosis. This may contribute to reducing maternal morbidity and mortality rates.

Key words: thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, typical/atypical hemolytic uremic syndrome, preeclampsia, HELLP syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome.

Участь автора у написанні статті:

Маркін Л.Б. - ідея, концепція і дизайн дослідження; редагування.

Шатилович К.Л. – ідея, концепція і дизайн дослідження; збір матеріялу; обробка матеріялу; написання тексту.

Сергійчук С.М. - збір матеріялу; обробка матеріялу; написання тексту.

Кунинець Г.Я. - збір матеріялу; обробка матеріялу.

Лисий М.П. - збір матеріялу; обробка матеріялу.

Відомости про авторів:

1. Маркін Леонід Борисович; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри; 79000, м.Львів, вул. Карпинця, 9/3; +38(067)588-53-05; shatik2@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7775-4543>
2. Шатилович Катерина Леонідівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); доктор медичних наук, професор кафедри; 79000, м.Львів, вул. Шашкевича, 1/15; +38(067)767-21-33; shatik2@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8465-0355>
3. Сергійчук Соломія Михайлівна...
4. Кунинець Галина Ярославівна
5. Лисий Михайло Павлович