ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 6

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 640-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

Редакционная статья Editorial

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.265

BY-NC-SA Check for updates

2021 • Vol. 15 • № 6 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

COVID-19 и тромботическая микроангиопатия

Е.В. Слуханчук[1,2], В.О. Бицадзе[1], Д.Х. Хизроева[1], М.В. Третьякова[1], А.С. Шкода[3], О.П. Артюков[4], В.И. Цибизова[5], А.Л. Мищенко[1], К.Н. Григорьева[1], Ж.-К. Гри[1,6], И. Элалами[1,7,8], А.Д. Макацария[1]

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

[2]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

[3]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44;

[4]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

[6]Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

[7]Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

[8]Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

***Для контактов:** Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru*

Резюме

Как было показано многочисленными исследованиями, проведенными в период пандемии, тяжелое течение COVID-19 сопровождается полиорганной недостаточностью. Цитокиновый шторм, гиперкоагуляция, гиперактивация комплемента и другие звенья гемостаза составляют общую картину патогенеза тяжелого течения заболевания. Частая диагностика множественных тромбозов микрососудистого русла в таких органах как легкие, сердце и почки, а также присутствие тромбоцитарно-фибриновых тромбов в этих органах и признаки их терминального повреждения наводят на мысль о возможном участии тромботической микроангиопатии (ТМА) в развитии полиорганной недостаточности. В этой связи особенно важно своевременно диагностировать ТМА и начинать патогенетическую терапию. Эти мероприятия способны значительно снизить смертность от нового заболевания. Гепарины и прямые пероральные антикоагулянты являются основой профилактики и лечения венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19, однако их эффективность при наличии ТМА сомнительна. Доказано, что использование антикоагулянтов у тяжелобольных пациентов с COVID-19 для профилактики тромбоза крупных сосудов эффективно, однако их роль в предотвращении микротромбообразования не ясна. В данной статье проводится обзор имеющейся в настоящее время информации о ТМА, а также обзор данных литературы, описывающих ТМА-подобные состояния при COVID-19, обсуждается возможная патофизиология развития состояния и предполагаемые подходы к терапии.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, ТМА, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, COVID-19, ADAMTS-13, тромбоцитопения, фактор фон Виллебранда

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Артюков О.П., Цибизова В.И., Мищенко А.Л., Григорьева К.Н., Гри Ж.-К., Элалами Э., Макацария А.Д. COVID-19 и тромботическая микроангиопатия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(6):639–657. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.265.

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 6
Акушерство, Гинекология и Репродукция

COVID-19 and thrombotic microangiopathy

Ekaterina V. Slukhanchuk[1,2], Viktoria O. Bitsadze[1], Jamilya Kh. Khizroeva[1], Maria V. Tretyakova[1], Andrey S. Shkoda[3], Oleg P. Artyukov[4], Valentina I. Tsibizova[5], Alexander L. Mishchenko[1], Kristina N. Grigorieva[1], Jean-Christophe Gris[1,6], Ismail Elalamy[1,7,8], Alexander D. Makatsariya[1]

[1]Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

[2]Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

[3]Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

[4]Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia;

[5]Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

[6]University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

[7]Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

[8]Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

Corresponding author: *Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru*

Abstract

As shown by numerous studies conducted during the pandemic, the severe course of COVID-19 is accompanied by multiple organ failure. Cytokine storm, hypercoagulation, complement hyperactivation and other arms comprise the overall picture of the pathogenesis of the severe disease course. The frequent diagnosis of multiple microvascular thrombosis in lung, heart, and kidneys, as well as the presence of platelet-fibrin thrombi there and signs of terminal organ damage, suggest a possible involvement of thrombotic microangiopathy (TMA) in the development of multiple organ failure. In this regard, it is especially important to timely diagnose TMA and start pathogenetic therapy. These measures can significantly reduce mortality due to the novel disease. Heparins and direct oral anticoagulants are the mainstay for prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19, but their effectiveness in the presence of TMA is questionable. It has been proven that anticoagulants use in critically ill patients with COVID-19 for prevention of large vessel thrombosis is effective, but their role in the prevention of microthrombosis is not clear. Here we review the currently available information on thrombotic microangiopathy, as well as a review of literature data describing TMA-like conditions in COVID-19, discuss potential pathophysiology of the condition development and proposed therapeutic approaches.

Keywords: thrombotic microangiopathy, TMA, thrombotic thrombocytopenic purpura, COVID-19, ADAMTS-13, thrombocytopenia, von Willebrand factor

For citation: Sluhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Artyukov O.P., Tsibizova V.I., Mishchenko A.L., Grigorieva K.N., Gris J.-C., Elalamy E., Makatsariya A.D. COVID-19 and thrombotic microangiopathy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(6):639–657. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.265.

Введение / Introduction

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) экспоненциально развивается с декабря 2019 г. Вирус, ответственный за развитие острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), принадлежит к семейству Coronaviridae (группа одноцепочечных позитивно-смысловых РНК-вирусов). Первоначально предполагалось, что вирус поражает только респираторный тракт. Однако позднее проявилась полиорганная природа заболевания, в особенности при тяжелом течении, с развитием коагулопатии, почечной недостаточности, дисфункции печени, развитием аритмий и сердечной недостаточности [1]. Тяжелое течение чаще встречается у пожилых пациентов, а также при отягощенном соматическом анамнезе.

При аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, выявлен капиллярный тромбоз в легких, сердце, почках [2]. Присутствие тромбоцитарно-фибриновых тромбов в этих органах и признаки их терминального повреждения наводят на мысль о возможном участии в процессе тромботической микроангиопатии (англ. thrombotic microangiopathy, TMA).

Патофизиология данной вирусной инфекции продолжает изучаться. В настоящее время мы знаем, что гликопротеиновый шип на поверхности вируса SARS-CoV-2 взаимодействует с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (англ. angiotensin-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Полная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Многочисленными исследованиями было показано, что тяжелое течение COVID-19 сопровождает полиорганная недостаточность. Цитокиновый шторм, гиперкоагуляция, гиперактивация комплемента и другие процессы составляют патогенез тяжелого течения. Частое выявление множественных микротромбозов в легких, сердце и почках, зачастую являющихся причиной их терминального повреждения, наводят на мысль о возможном присоединении тромботической микроангиопатии (ТМА) у пациентов с полиорганной недостаточностью.

Что нового дает статья?

- В статье проводится обзор имеющейся в настоящее время в литературе информации о ТМА, а также обзор данных о ТМА-подобных состояниях при COVID-19, обсуждается возможная патофизиология развития состояния и предполагаемые подходы к терапию.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- В ситуации, когда ТМА действительно имеет место, крайне важно своевременное начало патогенетической терапии, которая способна значительно снизить смертность. Гепарины и прямые пероральные антикоагулянты являются основой профилактики и лечения венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19; однако их эффективность при наличии ТМА сомнительна. Разработка данной темы способна привести к созданию новых протоколов ведения тяжелых форм заболевания с учетом полученных данных.

Highlights

What is already known about this subject?

- Numerous studies have shown that the severe course of COVID-19 is accompanied by multiple organ failure. Cytokine storm, hypercoagulation, complement hyperactivation and other processes constitute the pathogenesis of severe course. The frequent detection of multiple microthrombosis in lungs, heart and kidneys, which is often the cause of their terminal damage, suggests a possible addition of thrombotic microangiopathy (TMA) in patients with multiple organ failure.

What are the new findings?

- The article provides a review on the information currently available in the literature on TMA, as well as a review of data on TMA-like conditions in COVID-19, discusses the potential pathophysiology for its development and proposed approaches to therapy.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- In the setting when TMA does occur, it is extremely important to timely start pathogenetic therapy, which can significantly reduce mortality. Heparins and direct oral anticoagulants are the mainstay for preventing and treating venous thromboembolism in patients with COVID-19, but their effectiveness in the presence of TMA is questionable. The development of this topic can lead to creation of new protocols for management of severe forms of the disease, taking into account the data obtained.

converting enzyme-2, ACE-2) на поверхности клеток различных органов человека, включая эпителий дыхательных путей, макрофаги и кардиомиоциты [3]. Активируя рецептор, вирус проникает внутрь клетки и приступает к репликации, лизису клетки, инициирует воспалительный ответ с ростом концентрации провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (англ. interleukins, IL) – IL-6, IL-1, IL-7, IL-8 и др., различные гликопротеины – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), фактор роста фибробластов (англ. fibroblast growth factor, FGF), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и др. и белки острой фазы – прокальцитонин, С-реактивный белок, фибриноген и т. д. В ряде случаев системное воспаление переходит в цитокиновый шторм с последующей коагулопатией. При дальнейшем прогрессировании присоединяются эндотелиопатия, формирование антифосфолипидных антител с последующим диссеминированным тромбообразованием [4, 5]. Однако не исключено, что на этом поле микротромбообразования могут быть и другие игроки, в частности ТМА, о наличии которой свидетельствуют публикации, имеющиеся в литературе.

Тромботическая микроангиопатия. История вопроса. Основные характеристики / Thrombotic microangiopathy. History. Main characteristics

Тромботические микроангиопатии – это группа заболеваний, характеризующихся наличием тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и микротромбозов в органах-мишенях [6].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / Thrombotic thrombocytopenic purpura

Клинически тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) проявляется гемолитической анемией, петехиальной сыпью, кровотечениями из различных источников (мочеполовыми, желудочно-кишечными и т. д.), могут отмечаться также тошнота, рвота и диарея [7], неврологические нарушения (головная боль, нарушения зрения, расстройства личности, афазия, кома, гемипарезы и т. д.) [8]. Микротромбоз при ТТП выявляют в почках, сердце, мозге, поджелудочной железе, надпочечниках, коже, селезенке и костном мозге. В клинике ТТП также могут встречаться инфаркт миокарда, панкреатит, мезентериальный тромбоз и другие атипичные для ТТП симптомы.

ТТП вызывается аутоантителами к ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) – плазменной металлопротеиназе, которая обычно расщепляет фактор фон Виллебранда (vWF) и регулирует vWF-зависимую агрегацию тромбоцитов. Существует наследственная форма дефицита ADAMTS-13, приводящая к развитию врожденной ТТП.

ТТП впервые описал Eli Moschcowitz в 1924 г. [9]. Пациентка 16 лет с лихорадкой, тяжелой анемией, лейкоцитозом, петехиальной сыпью и гемипарезом, нормальной функцией почек (несмотря на наличие альбумина и гиалиновых цилиндров в моче) впала в кому и умерла через 2 нед после появления первых симптомов. При вскрытии в терминальных артериолах и капиллярах сердца и почек диффузно обнаружены гиалиновые тромбы в большом количестве. На протяжении многих лет данное заболевание носило название болезнь Мошковица, название «тромбоцитопеническая пурпура» оно получило в 1947 г. [10]. В 1966 г. был опубликован обзор 272 случаев, в котором были определены основные клинические признаки заболевания [11]. Большинство пациентов составляли женщины в возрасте от 10 до 39 лет. Клинические характеристики включали тромбоцитопению, гемолитическую анемию с многочисленными фрагментированными эритроцитами или шистоцитами, неврологические нарушения, повреждение почек и лихорадку. Смертность от заболевания превышала 90 %; средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла всего 14 дней до летального исхода, и 80 % пациентов жили менее 90 дней после появления симптомов. Однако в некоторых случаях после спленэктомии отмечались эпизоды выздоровления. В 1976 г. в качестве терапевтической меры начали использовать переливания цельной крови, что вызвало быструю ремиссию у 8 из 14 пациентов [12]. Аналогичные результаты были получены после плазмафереза с замещением плазмы [13]. В исследовании было показано, что плазмаферез эффективен только в случаях, когда замещающей жидкостью являлась плазма, и неэффективен при замещении только альбумином. Кроме того, оказалось, что стойкую ремиссию могут вызывать даже простые инфузии плазмы без плазмафереза, что позволяет предположить необходимость введения недостающего плазменного фактора [14].

Связь между ТТП и vWF была выявлена в 1982 г. на основе исследований 4 пациентов с хроническим рецидивирующим течением заболевания [15]. Их плазменные мультимеры vWF были намного больше, чем у здоровых лиц, и соответствовали по размеру мультимерам vWF, секретируемым эндотелиальными клетками. Было высказано предположение, что у пациентов с ТТП отсутствует активность деполимеразы, возможно протеазы или редуктазы, которая укорачивает вновь синтезируемые мультимеры vWF *in vivo* и участвует в распределении мультимеров в плазме крови в норме. Отсутствие этой деполимеразы приводит к сохранению «необычно большого» vWF, который способствует избыточной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, тромбоцитопении и тромбозу микрососудов. Плазмообменная терапия обеспечивает недостающую деполимеразу.

Деполимераза-кандидат была идентифицирована в 1996 г. [16]. Вскоре после этого у детей с врожденной ТТП была выявлена наследственная недостаточность этой металлопротеиназы [17]. У взрослых с приобретенной ТТП позднее были выявлены ингибиторные аутоантитела фермента [18]. Новый фермент был исследован и получил название ADAMTS-13, семейства металлопротеаз ADAMTS [19]. Были также идентифицированы мутации, приводящие к дефициту фермента и возникновению врожденных форм ТТП [20].

ТТП запускается нерегулируемой vWF-зависимой агрегацией тромбоцитов. Большие мультимеры vWF обеспечивают адгезию тромбоцитов в участках повреждения сосудов путем связывания с соединительной тканью и гликопротеином Ib (англ. glycoprotein Ib, GPIb) на поверхности тромбоцитов. Мультимеры субъединицы vWF имеют модульную структуру, состоящую из 5 типов структурных мотивов. Они связываются с коллагеном через домен A3 и с GPIb тромбоцитов через домен A1. Когда тромбоциты связываются с vWF, мультимер vWF растягивается и связь Tyr1605–Met1606 в домене A2 становится доступной для ADAMTS-13, которая его расщепляет. При дефиците ADAMTS-13 блокируется дальнейшее подавление адгезии тромбоцитов, что приводит к распространенному микроваскулярному тромбозу [21] (**рис. 1**).

Лабораторная диагностика ТТП основана на выявлении МАГА и тромбоцитопении при отсутствии других этиологических факторов. Гемолиз сопровождается повышением количества ретикулоцитов и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также повышением общего и неконъюгированного билирубина. В моче часто отмечается микрогематурия, циркуляция эритроцитарных цилиндров и протеинурия, но креатинин в плазме крови повышается редко. Практически все пациенты имеют нормальные значения фибриногена плазмы, протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что отражает второстепенную роль гиперкоагуляции. Характерной морфологической особенностью ТТП является наличие в мазке крови шистоцитов. Активность ADAMTS-13 обычно составляет менее 10 % [22].

Диагностические лабораторные исследования, включая оценку активности ADAMTS-13, оценку наличия ингибитора ADAMTS-13 и оценку антител к ADAMTS-13, могут быть использованы как для дифференциальной диагностики ТТП от других ТМА, так и для дифференциальной диагностики врожденной и приобретенных форм ТТП.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

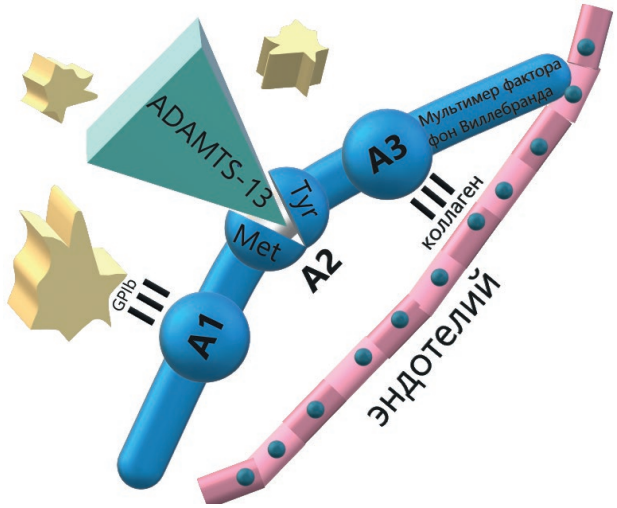

Рисунок 1. Механизм взаимодействия ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда, эндотелия и тромбоцитов [рисунок авторов].

Примечание: *GPIb – гликопротеин Ib; A1, A2, A3 – домены мультимера фактора фон Виллебранда; Tyr – аминокислота тирозин; Met – аминокислота метионин.*

Figure 1. Interaction mechanism between ADAMTS-13, von Willebrand factor, endothelium and platelets [drawn by authors].

Note: *GPIb – glycoprotein Ib; A1, A2, A3 – domains of von Willebrand factor multimer; Tyr – tyrosine amino acid; Met – methionine amino acid.*

Основой терапии приобретенных форм ТТП с иммунным компонентом, лежащим в основе патогенеза, является заменное переливание плазмы. Эффективность метода связана с выведением из циркуляции антител к ADAMTS-13, мультимеров vWF и восполнением ADAMTS-13 без риска гиперволемии [23]. Курсы заменных переливаний следует продолжать до наступления ремиссии (уровень тромбоцитов более 150×10^9/л в течение более 48 ч), снижения концентрации ЛДГ и клинического улучшения [24]. Помимо заменного переливания крови, при иммунных формах ТТР используются глюкокортикоиды, ритуксимаб, каплацизумаб.

Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura

Врожденная ТТП (или синдром Апшоу–Шульмана) вызвана наследственной недостаточностью ADAMTS-13. I. Schulman с соавт. [25] и J.D. Upshaw. [26] впервые описали врожденное заболевание, напоминающее ТТП, которое характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и проявляется хронической рецидивирующей ТМА с младенчества. К врожденной ТТП приводит дефект гена ADAMTS-13 в гене 19 на хромосоме 9q34 [25]. Для врожденной ТТП характерен тяжелый дефицит ADAMTS-13 менее 5 %. Мутации гена нарушают синтез или секрецию ADAMTS-13. Распространенность дефекта составляет примерно один случай на 1 млн. населения [28], при этом нет зависимости от половой принадлежности. Среди пациентов с ТТП врожденные формы составляют лишь несколько процентов. У большинства детей с врожденным дефектом гена ADAMTS-13 заболевание начинается в младенчестве с неонатальной желтухи и гемолиза при отсутствии выявленного резус-конфликта и конфликта по системе АВО. Примерно у половины из них сохраняется хроническое рецидивирующее течение, у другой половины симптомы обычно появляются в подростковом возрасте или в 20 лет. Обострения часто бывают спровоцированы инфекциями, хирургическим вмешательством, другими воспалительными заболеваниями [29]. Обострение может развиться на фоне приема десмопрессина, который стимулирует высвобождение vWF из депо эндотелиальных клеток [30]. Клиника подобна приобретенной форме: поражение почек с протеинурией, гематурией и незначительным повышением креатинина. Почечная недостаточность развивается после длительного рецидива [31]. У женщин обострения часто возникают во время беременности, возможно в связи с тем, что концентрация vWF растет на поздних сроках. При отсутствии адекватной терапии беременность завершается самопроизвольным абортом, мертворождением или преждевременными родами. Клиническая картина ТТП развивается в III триместре или в послеродовом периоде, тогда как потери беременности происходят во II триместре [30].

Терапия врожденной ТТП проводится инфузиями свежезамороженной плазмы (СЗП). Период полувыведения ADAMTS-13 составляет от 2 до 3 дней [32]. Необходимый для поддержания уровень ADAMTS-13 составляет примерно 5 % от нормы; введения 5–20 мл/кг СЗП каждые 2–3 недели обычно достаточно для поддержания ADAMTS-13 на этом уровне [29, 31]. Было показано, что заменные переливания плазмы эффективнее простого ее введения, так как итоговый объем при заменных переливаниях в 3 раза больше, а следовательно, и введенного фактора ADAMTS-13 также больше [33]. Для пациентов с тяжелыми аллергическими реакциями на плазму успешно используются концентраты фактора VIII/vWF, которые содержат значительное количество ADAMTS-13 [34].

Одним из новых направлений в терапии ТТП является использование рекомбинантного ADAMTS-13. Исследования фазы I с участием пациентов с врожденной ТТП показали значительное дозозависимое увеличение в плазме крови продуктов распада vWF, снижение концентрации ЛДГ и нормализацию количества тромбоцитов. На введение рекомбинантного ADAMTS-13 не отмечалось синтеза антител [35]. Время полужизни рекомбинантной формы не отличалась от таковой у натурального ADAMTS-13 и составило примерно 3 дня. В настоящее время проводится фаза III испытаний (NCT03393975). Уже было

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

показано, что рекомбинантный ADAMTS-13 эффективен и у пациентов с ингибиторными формами приобретенной ТТП в присутствии антител [36]. Не остается сомнений в том, что использование рекомбинантного ADAMTS-13 является стратегией будущего в отношении терапии всех форм ТТП.

Гемолитико-уремический синдром, типичная форма / Hemolytic uremic syndrome, typical form

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к тромботическим микроангиопатиям и протекает с олигурической или анурической формой почечной недостаточности. Токсин шига, продуцируемый *Escherichia coli*, приводит к развитию «типичной» формы ГУС, которой обычно предшествует диарея.

В 1955 г. термин ГУС был предложен для обозначения ТМА, возникающий у детей на фоне острой анурии, что не характерно для ТТП [37]. ГУС часто предшествовала диарея и, в отличие от ТТП у взрослых, прогноз был относительно благоприятный. Большинство пациентов выживали и восстанавливали нормальную функцию почек [38]. Несмотря на то что все случаи ГУС происходили преимущественно в эндемичных районах, причина ГУС была неизвестна до 1983 г., когда впервые было открыто, что *Escherichia coli* экспрессирует шига-токсин (англ. shiga toxin, Stx), что является причиной геморрагического колита, который может перерасти в ГУС [39–41].

Escherichia coli может производить 2 типа токсина шига, которые похожи по структуре. Stx1 идентичен серотипу токсина *Shigella dysenteriae 1,* Stx2 примерно на 50 % идентичен по последовательности Stx1. Оба токсина состоят из пентамерных субъединиц B, которые связывают глоботриаозилцерамид (Gb3) на поверхности клеток, и одной субъединицы A, отвечающей за цитотоксичность. Патогенная кишечная палочка почти всегда экспрессирует вариант Stx2 и в двух третях случаев – Stx1 [42]. Когда *Escherichia coli* колонизирует кишечник, она повреждает эпителий и секретирует Stx, который доставляется к органам-мишеням через кровь, вероятно нейтрофилами. Stx, связанный с Gb3 на поверхности клеток, подвергается эндоцитозу и транспортируется ретроградным образом через секреторный путь в эндоплазматический ретикулум, где субъединица A транслоцируется в цитоплазму. Субъединица A представляет собой N-гликозидазу, которая удаляет специфическое основание из большой рибосомальной субъединицы, которая подавляет синтез белка и активирует ответный путь, ведущий к апоптозу. Предрасположенность к повреждению почек является результатом высокой экспрессии Gb3 на клетках тубулярного эпителия, мезангиальных и эндотелиальных клетках.

Типичная форма ГУС может возникнуть в любом возрасте, но поражает в основном детей младшего возраста. Большинство случаев заболевания происходят летом и осенью в сельской местности. Заболеваемость составляет примерно 10–30 случаев на 1 млн детей в год, находится в зависимости от времени года, местоположения и т. д. Типичная форма ГУС – одна из основных причин хронической почечной недостаточности у детей [42].

Клинически ГУС проявляется болями в животе и диареей в период между 2 и 12 днями после заражения, средний инкубационный период составляет от 3 до 7 дней. Диарея может принимать геморрагический характер. У 15 % пациентов за острым началом следует присоединение МАГА, тромбоцитопении и повреждения почек в среднем через 7 дней (от 5 до 13 дней) после начала диареи [42].

Лабораторные характеристики типичного ГУС включают в себя дисбаланс электролитов, тромбоцитопению до 40×10^9/л, повышение креатинина, протеинурию, гематурию, олигурию или анурию. Обычно ПТ и АЧТВ в норме или минимально удлинены, фибриноген в плазме в норме или повышен, а продукты деградации фибрина умеренно повышены [42, 43], концентрация ADAMTS-13 в норме. Анализ кала проводят на селективных средах для *Escherichia coli* O157:H7 и на Stx для обнаружения штаммов, отличных от O157. *Escherichia coli* обнаруживается как минимум у 90 % пациентов в течение первых 6 дней и не более чем у 30 % пациентов в более позднее время. Лейкоциты в кале не всегда присутствуют и обычно немногочисленны [42]. Анализ на антитела к поверхностным антигенам *Escherichia coli* при постановке диагноза и через 2 нед может облегчить диагностику в случаях, когда анализ кала неинформативен. Титры антител растут и сохраняются в течение 8–12 нед.

Основной удар заболевания приходится на корковый слой почек и часто проявляется обширными некрозами. Реже поражения возникают в поджелудочной железе, головном мозге, надпочечниках и миокарде. Микротромбы чаще обнаруживаются в клубочковых капиллярах и артериолах и состоят они в основном из фибрина и эритроцитов с небольшим количеством тромбоцитов [44, 45].

Основными принципами терапии типичной формы ГУС являются госпитализация, инфузионная терапия, переливание эритроцитной массы по показаниям с динамическим лабораторным контролем. Рациональность антибактериальной терапии зависит от стадии заболевания [42, 46].

Атипичный гемолитико-уремический синдром / Atypical hemolytic uremic syndrome

Наследственные или приобретённые дефекты регуляции альтернативного пути комплемента приводят к развитию «атипичных» форм ГУС (аГУС), не связанных с диареей, вызванной влиянием Stx.

Впервые разграничение между типичной (с диареей) и атипичной формами ГУС провели ученые

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 6 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

P. Barnard и M. Kibel, работая с африканскими пациентами в 1965 г. [47]. В 1970-х годах B.S. Kaplan предположил, что рецидивирующие семейные случаи ГУС представляют собой генетическое заболевание [48, 49]. Позже у пациентов с аГУС было выявлено повышенное потребление компонента C3 комплемента и дефицит фактора H [50]. В 1998 г. P. Warwicker с коллегами показали, что мутации в факторе комплемента H (англ. complement factor H, CFH) являются одной из причин развития аГУС [51], за этим последовало выявление мутаций в других белках альтернативного пути комплемента. Эти результаты послужили основанием для разработки эффективных терапевтических подходов к терапии аГУС ингибиторами активации комплемента [52].

Альтернативный путь комплемента является ключевой точкой патогенеза аГУС. Компонент C3 комплемента способен спонтанно превращается в C3b и оседать на поверхности клеток. В норме C3b быстро расщепляется и инактивируется сериновой протеазой фактор I, и эта реакция ускоряется фактором H или мембраным кофакторным белком (англ. membrane cofactor protein, MCP, CD46). Эти кофакторы структурно и функционально подобны, но фактор H является белком плазмы, а MCP представляет собой трансмембранный белок, обнаруженный на поверхности почти всех клеток. Без сдерживания данными ингибиторами C3b взаимодействует с фактором B с образованием мощной C3-конвертазы, которая усиливает отложение C3b, а тот в свою очередь привлекает фагоциты и способствует комплексной атаке мембран эндотелия. Возникающее в результате сосудистое повреждение приводит к развитию ТМА.

Гетерозиготные мутации в белках альтернативного пути комплемента были выявлены у 60–70 % пациентов с аГУС. К ним относятся мутации с потерей функции в факторе H, MCP, факторе I, белках 1 и 3, связанных с CFH (CFHR1, CFHR3, англ. complement factor H-related genes; гены, кодирующие белки, связанные с фактором комплемента H) и тромбомодулином (TM), и мутации с усилением функции в факторах B и C3. Кроме того, были выявлены аутоантитела к фактору H, которые часто сочетаются с наличием мутации в генах CFHR1 и CFHR3. Встречаются сочетанные мутации более одного локуса или комбинация аутоантител к CFH с мутациями [53]. Гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации диацилглицерина киназы ε (англ. diacylglycerol kinase ε, DGKE) вызывают тяжелые формы аГУС. Патогенетический механизм реализации мутации DGKE пока не найден [54].

Клинически у 20 % пациентов наблюдается подострое или хроническое течение. Обычно отмечается анемия легкой степени, тромбоцитопения. У пациентов с аГУС могут развиваться тромбозы, микроангиопатия и почечная недостаточность, иногда с прогрессирующей артериальной гипертензией. Большинство пациентов сообщают о возможном пусковом событии, например о вирусной или бактериальной инфекциях верхних дыхательных путей, гастроэнтерите или беременности [53, 55]. Атипичный ГУС отягощает течение беременности развитием таких акушерских осложнений, как потеря плода, патология III триместра, преэклампсия, осложнения послеродового периода [56].

Экстраренальные симптомы возникают у 10–20 % пациентов. К ним относятся поражение нервной системы, инфаркт миокарда, панкреатит, некрозы кожи и т. д. [53, 55].

К лабораторным характеристикам аГУС относятся гемолиз, тромбоцитопения менее 40×10^9/л, повышение креатинина в плазме крови, микрогематурия и протеинурия, анурия. Концентрация компонента C4 комплемента обычно в норме, C3 может снижаться; от 3 до 7 % пациентов имеют аутоантитела против CFH [53, 55].

До постановки диагноза аГУС в терапевтических целях следует использовать заменное переливание плазмы [57]. После исключения тяжелого дефицита ADAMTS-13, ГУС и вторичных ТМА следует перейти к использованию экулизумаба. К побочным реакциям при использовании экулизумаба относятся инфекции, лихорадка, гипертония, головная боль, диарея, боль в животе, тошнота и рвота. Побочные реакции часты, но редко требуют прекращения терапии. Желательно, чтобы пациенты при этом были вакцинированы против *Neisseria meningitidis* минимум за 2 нед до лечения. Если своевременная вакцинация невозможна, рассматривают варианты антибиотикопрофилактики. Для лечения аГУС, вызванного аутоантителами к CFH, к экулизумабу могут быть добавлены ритуксимаб и глюкокортикоиды. После исчезновения аутоантител прием экулизумаба можно прекратить. Пациентам с терминальными поражениями почек показана трансплантация. Трансплантация от живых родственных доноров обычно не проводится, так как донорская почка может быть подвержена риску аГУС, и донор может иметь те же факторы риска, что и реципиент, и развивать аГУС после изъятия почки. Перед трансплантацией необходим скрининг на мутации с целью определения тактики последующего лечения. В ситуациях, когда пациенты превентивно не получают экулизумаб, аГУС рецидивирует на пересаженных почках. Изолированный дефицит MCP является исключением, поскольку нормальный мембраносвязанный MCP в пересаженной почке защищает ее от атаки комплемента [57, 58]. Трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почек может вылечить аГУС, вызванный дефицитом белков комплемента плазмы, которые синтезируются в печени. Однако риск и осложнения от трансплантации печени можно избежать путем профилактического лечения экулизумабом после трансплантации почки [57, 58].

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 6
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Вторичная тромботическая микроангиопатия / Secondary thrombotic microangiopathy

Вторичная ТМА может возникать на фоне онкологических заболеваний, инфекции, трансплантации органов и использовании ряда лекарственных средства, артериальной гипертензии, васкулита, катастрофического антифосфолипидного синдрома, лучевой терапии, химиотерапии, наследственных или приобретенных метаболических нарушений, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови и т. д. Повреждение эндотелия является основной причиной развития вторичных ТМА, механизмы могут быть различны и не всегда до конца изучены. Основным подходом к терапии является терапия основного заболевания. Существенный дефицит ADAMTS-13 при вторичной ТМА практически никогда не наблюдается.

ТМА встречается у небольшой части онкологических пациентов, чаще всего при аденокарциномах поджелудочной железы, легкого, простаты, желудка, толстой кишки, яичника, груди или метастазах рака из невыявленного источника. Данные локализации также связаны с синдром Труссо или паранеопластической гиперкоагуляцией и тромбозами. В лабораторных показателях отмечается удлинение ПВ и АЧТВ, также повышается содержание продуктов деградации фибрина [59, 60]. Обилие шистоцитов также описано при остром эритролейкозе [61], при котором терапия СЗП оказывается неэффективной [7, 60, 62] (**табл. 1**).

В условиях сепсиса происходит массивное повреждение эндотелия с выбросом большого количества мультимеров vWF. При условии сниженной активности ADAMTS-13 это может приводить к развитию ТМА и полиорганной недостаточности на фоне прогрессирования системного воспалительного ответа [63, 64]. В связи с этим целесообразным является определение в плазме крови концентрации vWF и активности ADAMTS-13 как в качестве маркера тяжести состояния, так и в качестве показателей, определяющих прогноз. Так, было показано, что у тяжелых септических больных с уровнем ADAMTS-13 ниже

Таблица 1. Виды тромботической микроангиопатии [обобщено авторами].

Table 1. Types of thrombotic microangiopathy [summarized by the authors].

Заболевание Disease	Этиология Etiology
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура приобретенная Acquired trombotic thrombocytopenic purpura	Аутоиммунное заболевание с наличием антител к ADAMTS-13 Autoimmune disease with antibodies to ADAMTS-13
Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	Наследственный дефицит ADAMTS-13 без мутаций в структуре ADAMTS-13 Hereditary deficiency of ADAMTS-13 without mutations in ADAMTS-13 structure
Гемолитико-уремический синдром, типичная форма Hemolytic uremic syndrome, typical form	Запускается шига-токсином *Escherichia coli* Triggered by Shiga toxin produced by *Escherichia coli*
Атипичная форма гемолитико-уремического синдрома Atypical hemolytic uremic syndrome	Дефекты альтернативного пути комплемента, дефекты диацилглицеролкиназы ε Alternative complement pathway defects, diacylglycerol kinase ε defects
Вторичные тромботические микроангиопатии Secondary thrombotic microangiopathies	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания Disseminated intravascular coagulation Инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые) Infections (viral, bacterial, fungal) Трансплантация органов (отторжение трансплантата, реакции трансплантат против хозяина) и синтетических протезов (механический гемолиз при установке аортального или митрального клапанов) Organ transplantation (graft rejection, graft versus host reactions) and synthetic prostheses (mechanical гемолизwhen installing aortic or mitral valves) Онкологические заболевания Oncological diseases Химиотерапия, лучевая терапия Chemiotherapy, radiation therapy Осложнения беременности Complications of pregnancy Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и другие васкулиты, антифосфолипидный синдром) Autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus and other vasculitis, antiphospholipid syndrome) Лекарственные средства (хинин, циклоспорин, гемцитабин, такролимус и т. д.) Medicines (quinine, cyclosporine, gemcitabine, tacrolimus, etc.) Дефекты обмена кобаламина Defects in cobalamin metabolism Злокачественная артериальная гипертензия Malignant arterial hypertension

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

43 % выживаемость была значительно ниже вне зависимости от наличия ДВС-синдрома [65].

Снижение активности ADAMTS-13 может быть вызвано истощением в процессе массивного потребления на фоне выраженного воспаления, а также тем, что провоспалительные цитокины, выделяемые активированными в процессе воспаления лейкоцитами и клетками эндотелия, стимулируют выброс мультимеров vWF, IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF-α). На фоне ДВС-синдрома происходит потребление факторов свертывания, в частности фактора VIII, который в норме также повышает протеолиз vWF [66]. Более того, эластаза гранул в составе внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), которые в большом количестве образуются в процессе воспаления, способна протеолитически разрушать ADAMTS-13 [67]. Протеолиз ADAMTS-13 также осуществляет и плазмин [68]. Тромбин, плазмин и реактивный кислород – вещества, концентрация которых резко повышается при сепсисе и системном воспалительном ответе, а также специфические микробные протеазы могут снижать ферментативную активность ADAMTS-13 [69]. Тромбоспондин-1 – матриксный гликопротеин, концентрация которого растет в процессе воспаления, является ранним маркером вызванного сепсисом ДВС-синдрома. Он регулирует ответ активированными лейкоцитами и повышает их хемотаксис. Тромбоспондин-1 конкурирует с ADAMTS-13 за А3 домен vWF, тем самым защищая vWF от протеолиза [70]. Аналогичным образом действует свободный гемоглобин, конкурируя за А2 домен [71]. В норме плазминоген разрушает комплексы vWF с тромбоцитами, функционируя содружественно с ADAMTS-13, при дефиците последнего развивается блок фибринолиза [72]. Снижение синтеза ADAMTS-13 на фоне сепсиса также может быть и результатом развития печеночной недостаточности

ДВС как синдром может развиваться в результате различных патологических процессов. В отличие от ТМА, опосредованная тканевым фактором коагулопатия при ДВС-синдроме приводит к генерализованной продукции тромбина и активации всех компонентов системы гемостаза, формированию множественных фибриновых тромбов, полиорганной недостаточности и кровотечениям. У пациентов с ДВС-синдромом на фоне сепсиса значительно снижается активность ADAMTS-13, что приводит к клинической и лабораторной симптоматике, аналогичной ТТП, с выраженным гемолизом, тромбоцитопений и почечной недостаточностью [73]. У пациентов, у которых на фоне сепсиса развивается ДВС-синдром, концентрация vWF в крови значительно выше, а активность ADAMTS-13 ниже, чем у пациентов с ДВС. В связи с этим в исследованиях была продемонстрирована эффективность применения рекомбинантного ADAMTS-13 при ДВС-синдроме в условиях сепсиса [74].

Дифференциальная диагностика / Differential diagnosis

Признаки и симптомы аГУС соответствуют таковым при ТПП или ГУС, однако крайне важна дифференциальная диагностика этих состояний в связи с принципиально разными подходами к терапии. Поставить правильный диагноз не всегда просто. Например, мутации MCP могут вызывать ТМА без почечной недостаточности, которая компенсируется при введении плазмы, а следовательно, напоминает ТТП, за исключением нормальной активности ADAMTS-13 [75]. У некоторых пациентов с ГУС нет диареи [76]. Следует учитывать также возможное наличие факторов для развития вторичной ТМА.

Возможные механизмы развития тромботической микроангиопатии при COVID-19 / Possible mechanisms of thrombotic microangiopathy development in COVID-19

Неконтролируемая активация системы комплемента является основой патогенеза ТМА при COVID-19 [77]. Альтернативный путь активации комплемента, как было показано, играет важную роль в развитии COVID-19-ассоциированных ТМА [78]. У пациентов, умерших от тяжелых форм заболевания, при аутопсии в микрососудистом русле кожи и легких выявлен тромбоз, связанный с отложением мембраноатакующего комплекса (англ. membrane attack complex, MAC, C5b-9), C4d и маннан-связывающей лектин-серин пептидазы 2 (англ. mannan-binding lectin serine peptidase, MASP-2) [78].

E. Bilgin и A.I. Ertenli в своей недавней публикации предложили термин «Воспалительный тромбоз с иммунным эндотелиитом» (англ. Inflammatory Thrombosis with Immune Endothelitis, ITIE) для COVID-19-связанного супервоспаления с протромботическим состоянием [79]. Эндотелиит нарушает целостность эндотелия сосудов, что приводит к высвобождению таких веществ, как VEGF, PDGF (тромбоцитарный фактор роста; англ. platelet-derived growth factor) и др. [80, 81]. Высвобождение данных веществ вызывает активацию каскада свертывания в участке воспаления. Авторы намеренно ввели новый термин, чтобы выделить тот факт, что антицитокиновая терапия не справится в данной ситуации и что следует искать другие цели, как следует из названия.

На **рисунке 2** представлен возможный механизм развития ТМА у пациентов с COVID-19.

Факты, указывающие на участие тромботической микроангиопатии в патогенезе тяжелых форм COVID-19 / Facts indicating the participation of thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of COVID-19 severe forms

Заметное повышение концентрации ЛДГ и D-димера, наличие тромбов в микроциркуляторном русле, несмотря на использование антикоагулянтов,

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Том 15 • № 6
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Рисунок 2. Потенциальный механизм развития тромботической микроангиопатии при COVID-19.

Примечание: *МАС – мембраноатакующий комплекс.*

Figure 2. Potential mechanism for thrombotic microangiopathy development in COVID-19.

Note: *MAC – membrane attack complex.*

свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенеза SARS-CoV-2 и рассмотрения ТМА в качестве возможной причины, на которую можно эффективно воздействовать. Проспективное обсервационное исследование продемонстрировало значительное повышение уровня ЛДГ у пациентов с COVID-19 и острым повреждением почек по сравнению с пациентами с нормальными показателями почечной функции ($p < 0,0001$). Несмотря на то что у большинства пациентов в этом исследовании были признаки острого канальцевого некроза, вторичного по отношению к ишемии или рабдомиолизу, этиология острого повреждения почек была не ясна примерно у 13 % пациентов. Нарастание креатинина при этом не соответствовало нарушениям гемодинамики; в анализах мочи были признаки острого тубулярного повреждения у 11 пациентов и протеинурия, свидетельствующая о повреждении клубочков у 3 пациентов. Было ли это связано с инфицированием эпителиальных клеток почечных канальцев/клубочков SARS-CoV-2 или механизм был иным, остается неясным [82]. Одним из возможных механизмов является микрососудистый тромбоз как результат присоединения ТМА, что подтверждает повышение значений D-димера и ЛДГ; однако в исследовании не была проведена биопсия почек, что делает данный вывод умозрительным.

В исследовании, проведенном в Китае, были изучены гистологические срезы почек 26 пациентов, умерших от тяжелых форм COVID-19. В большинстве случаев при световой микроскопии определялся проксимальный тубулярный некроз и агрегаты эритроцитов в просветах капилляров. Несмотря на то что в исследовании не зафиксировано ни одного случая ТМА, были описаны фибриновые тромбы в клубочках как минимум у 3 пациентов. У всех троих пациентов имели место анемия, повышенная концентрация D-димера (в 4 раза и более) и тромбоцитопения. У 20 из 26 пациентов содержание D-димера и количество тромбоцитов были описаны, из этих 20 у 14 (70 %) пациентов была выявлена тромбоцитопения, и у всех 20 (100 %) обнаружена повышенная концентрация D-димера [83].

Большинство опубликованных данных свидетельствуют о наличии микрососудистого тромбоза в легких пациентов с COVID-19 [84]. Микротромбозы в легких специфичны для COVID-19 и широко распространены, они встречаются в 9 раз чаще у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, инфицированными вирусом H1N1 [2]. Так, в итальянском исследовании продемонстрировано наличие фибрино-тромбоцитарных тромбов в капиллярах легких почти у всех пациентов (у 87 % из 38 случаев) [85]. Однако на основании опубликованных данных не ясно, все ли пациенты с микротромбозом имели клинические проявления ТМА.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 6 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Только в одной из 7 аутопсий описано сочетание богатых тромбоцитами фибриновых тромбов в микроциркуляторном русле с типичными признаками ТМА. В исследовании отсутствовала оценка ключевых лабораторных параметров ТМА, таких как количество тромбоцитов, оценка функции почек и концентрация ADAMTS-13 [86]. Также в другом исследовании только в 8 из 21 случаев тромбозов присутствовали клинические признаки ТМА [87].

Как следует из результатов исследований, основной из форм ТМА, связанной с COVID-19, является комплемент-зависимая форма. Из 10 COVID-19 пациентов, перенесших биопсию почки, у 2 при световой и электронной микроскопии ткани выявлены признаки ТМА. Один из этих пациентов ранее был уже описан в литературе [88], другая пациентка проходила терапию гемцитабином в сочетании с лучевой терапией по поводу рака шейки матки [89]. Учитывая, что гемцитабин способен сам по себе вызывать вторичные ТМА, COVID-19 мог явиться вторым триггером SARS-CoV-2 инфекции, реализовавшим дефект комплемента. В одном из описанных клинических случаев сообщалось о пациенте с прогрессирующей почечной недостаточностью, тромбоцитопенией и МАГА, в крови которого выявлена низкая концентрация компонента H комплемента и повышенное содержание CBb и C5b-9 компонентов комплемента, что предрасполагало к повышенной активации альтернативного пути [88].

Небольшое количество исследований описывают ТТП-подобные ТМА у пациентов с COVID-19. Была описана приобретенная ТТП у пациента с инфекцией COVID-19, связанная с наличием ингибитора ADAMTS-13. РНК-вирусы ранее уже были выявлены как причина развития приобретенных дефицитов ADAMTS-13 [90]. Еще одна публикация описывает пациента с COVID-19 и приобретенным ингибитором ADAMTS-13 в отсутствие каких-либо других факторов риска развития приобретенной ТТП. В этом случае SARS-CoV-2 является наиболее вероятной причиной развития состояния [91]. Третье упоминание о ТТП, связанной с COVID-19, было у пациента с тяжелыми осложнениями, включая инсульт, кровотечение и распространенные микрососудистые тромбозы, с выявленным приобретенным ингибитором ADAMTS-13 [92].

Относительно редкая частота ТТП-подобных ТМА у пациентов с COVID-19 свидетельствует о необходимости рассматривать это состояние как возможное, которое следует при выявлении купировать. В настоящее время требуются научно обоснованные данные о заболеваемости ТТП при COVID-19, имеется явная нехватка опубликованных материалов по этому вопросу, что затрудняет экстраполяцию выводов в более «реальный» сценарий.

ТМА при COVID-19 также может возникать в результате прямого повреждения вирусом эндотелия сосудов. Серия случаев из 3 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией продемонстрировала повреждения эндотелия капилляров вирусом с развитием эндотелиита в таких органах, как кишечник, легкие и почки [93]. В другом исследовании описаны пациенты с тяжелым течением COVID-19 и изменениями, соответствующими ТМА, в коре головного мозга по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии [94]. Представленные выше данные хотя и далеки от окончательных, подтверждают гипотезу об участии ТМА в патогенезе тяжелых форм COVID-19. Развивается ли ТМА при этом преимущественно вследствие комплемент-опосредованного повреждения или существует какой-либо другой механизм, еще предстоит выяснить.

Своевременное начало соответствующей терапии при ТМА, особенно плазмафереза, может спасти жизнь. Диагностика ТТП является сложной задачей из-за ее разнообразных клинических проявлений, совпадения клинических проявлений с другими ТМА и ограниченной доступности тестирования ADAMTS-13. Оценки шкал клинического прогноза были разработаны для выявления вероятности тяжелого дефицита ADAMTS-13, они могут использоваться в качестве дополнения к клинической картине для первоначальной оценки. Уровень активности ADAMTS-13 менее 10 % подтверждает диагноз ТТП, однако для тестирования необходимо несколько дней. В таких случаях первоначальное решение должно приниматься без лабораторных исследований на основании использования некоторых шкал оценки, таких как «шкала PLASMIC», «шкала French» или «шкала Bentley» [95–97]. Эти шкалы оценки прогноза включают основные клинические и лабораторные параметры для оценки предтестовой вероятности тяжелого дефицита ADAMTS-13. Оцениваемые компоненты опубликованных моделей оценки суммированы в **таблице 2**.

Тяжелая тромбоцитопения и отсутствие тяжелой почечной дисфункции являются основными компонентами, которые последовательно используются во всех системах оценки. Для дифференциальной диагностики приобретенной и врожденной ТТП могут быть использованы тесты на ингибиторы.

Возможные подходы к терапии тромботической микроангиопатии у пациентов с COVID-19 / Possible approaches to thrombotic microangiopathy therapy in patients with COVID-19

Терапия ТМА включает 4 основных метода: плазмаферез, иммуносупрессия, использование моноклональных антител и при вторичных ТМА устранение этиологического фактора [6]. До начало последнего десятилетия терапией ТМА были плазмаферез и иммуносупрессия. Однако с приходом эффективной терапии в виде ингибиторов комплемента для комплемент-опосредованной ТМА и каплацизумаба для ТТП, возникла острая необходимость конкретизации типа

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 2. Шкалы оценки вероятности наличия дефицита ADAMTS-13 [95–97].

Table 2. Scales for assessing the likelihood of ADAMTS-13 deficiency [95–97].

Оцениваемый параметр Estimated parameter	**Шкала PLASMIC** PLASMIC scale	**Шкала French** French scale	**Шкала Bentley** Bentley scale
Количество тромбоцитов Platelet count	< 30×10^9/л: 1 балл < 30×10^9/L: 1 point	< 30×10^9/л: 1 балл < 30×10^9/L: 1 point	> 35×10^9/л: минус 30 баллов > 35×10^9/L: minus 30 points
Концентрация креатинина Creatinine content	< 177 мкмоль/л: 1 балл < 177 μmol/L: 1 point	≤ 200 мкмоль/л: 1 балл < 200 μmol/L: 1 point	> 177 мкмоль/л: минус 11,5 баллов > 177 μmol/L: minus 11.5 points
Показатели гемолиза Hemolysis parameters	Ретикулоциты > 2,5 %: 1 балл Reticulocytes > 2.5%: 1 point	–	Ретикулоциты > 3 %: плюс 21 балл Reticulocytes > 3 %: plus 21 point
	Гаптоглобин не определяется: 1 балл Haptoglobin is undetectable: 1 point		
	Непрямой билирубин > 34,2 мкмоль/л: 1 балл Indirect bilirubin > 34.2 μmol/L: 1 point		Непрямой билирубин > 25,7 мкмоль/л: плюс 20,5 баллов Indirect bilirubin > 25.7 μmol/L: plus 20.5 points
Сопутствующие состояния Associated conditions	Нет активного рака: 1 балл No active cancer: 1 point	–	–
	Нет в анамнезе трансплантаций органов и костного мозга: 1 балл No history of organ and bone marrow transplants: 1 point		
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	< 1,5: 1 балл < 1.5: 1 point	–	–
Антинуклеарные антитела Antinuclear antibodies	–	Выявлены: 1 балл Revealed: 1 point	–
D-димер D-dimer	–	–	> 4 мкг/дл: минус 10 баллов > 4 μg/dL: minus 10 points
Средний объем эритроцитов Average erythrocytes volume	< 90 фл: 1 балл < 90 fl: 1 point	–	–
Вероятность дефицита ADAMTS-13 (по сумме баллов) **Probability of ADAMTS-13 deficiency (Total Score)**			
Низкая Low	0–4	0	< 20
Средняя Medium	5	1	20–30
Высокая High	6–7	2–3	> 30

ТМА [52, 98]. Отсутствие специфического лечения инфекции COVID-19, более высокая смертность в случаях ТМА, связанной с COVID-19, и наличие эффективных методов лечения ТМА является веским аргументом в пользу изучения возможных вариантов лечения для этой конкретной группы пациентов. Гепарины и прямые пероральные антикоагулянты являются основой профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19, однако их эффективность при наличии ТМА сомнительна [99, 100]. На данный момент доказано, что использование антикоагулянтов у тяжелобольных пациентов с COVID-19 для профилактики тромбоза крупных сосудов эффективно, однако их роль в предотвращении ТМА не ясна [101]. Терапевтические подходы для ТМА-ассоциированных осложнений при тяжелом течении COVID-19 приведены ниже.

Глюкокортикоиды / Glucocorticoids

Традиционно кортикостероиды использовали в сочетании с плазмой в терапии ТМА, так как они способны обеспечить быструю иммуносупрессию у некоторых пациентов с ТТП, а также при приобретенном аГУС [102].

Эффекты кортикостероидов при ТМА:

– подавление синтеза приобретенных ингибиторов к ADAMTS-13 (приобретенная ТТП) и анти-H-фактор антител (приобретенный аГУС) [103];

– уменьшение выраженности воспалительных реак-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 6 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

ций в эндотелии путем снижения синтеза цитокинов и экспрессии молекул адгезии [104];

– повышение активности эндотелиальной NO-синтазы и, как следствие, усиление синтеза и выделения оксида азота (NO). Агрегация тромбоцитов и адгезия лейкоцитов подавляется NO, тем самым блокируется прогрессия тромботических и воспалительных реакций [105];

– подавление активации и амплификации альтернативного пути комплемента [106].

Помимо цитопатических эффектов SARS-CoV-2, существенный вклад в патогенез тяжелых состояний, связанных с COVID-19, вносит чрезмерная реакция иммунной системы в ответ на вирус. Об этом свидетельствует повышение уровней цитокинов (IL-1, IL-6), воспалительных маркеров (прокальцитонин, С-реактивный белок) и белков острой фазы (ферритин, фибриноген). Их повышенный уровень свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у пациентов с COVID-19 [107].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффект от добавления дексаметазона (6 мг/сут) в протокол ведения на показатель 28-дневной смертности у госпитализированных пациентов с тяжелыми формами COVID-19. У группы больных с дексаметазоном в использованном протоколе 28-дневная летальность была значительно ниже [108]. Еще в одном небольшом (n = 84) частично рандомизированном открытом исследовании было показало, что метилпреднизолон значительно снижает вероятность использования искусственной вентиляции легких, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти [109]. Во всех 3 случаях приобретенной ТТП при COVID-19, описанных в литературе, был использован метилпреднизолон (1 мг/кг/сут) в сочетании с плазмой.

Ингибиторы терминального этапа активации комплемента и другие виды терапии, направленные на компоненты комплемента / End-stage complement activation inhibitors and other therapies targeting complement components

На животных моделях широко изучено влияние вирусной инфекции на активацию комплемента. Распространенное отложение комплексов MAC (C5b-9) наблюдалось на пневмоцитах и бронхиолярных эпителиальных клетках при вскрытии у инфицированного MERS-CoV. У него же отмечено повышение концентрации C5a в плазме крови, что указывает на системную активацию терминального пути комплемента [110]. Повышение концентрации C5a в плазме крови отмечалось также и у пациентов с тяжелым течением H1N1, что подтверждает роль гиперактивации системы комплемента в патогенезе тяжелых форм инфекционных заболеваний [111]. Исследования показали, что введение животным, инфицированным MERS-CoV, H1N1, H5N1 и др., антагонистов комплемента приводило к менее тяжелому течению инфекционного процесса [112–114]. Мыши с выключенной экспрессией гена белка C3 (–/–) при инфицировании SARS-CoV имели менее выраженные симптомы и гистологические изменения в ткани легких [115]. Исследование нокаута гена C3 на мышах, инфицированных вирусом гриппа A H1N1 или H5N1, дали противоположные результаты. Мыши с C3 (–/–) имели более тяжелое течение, зачастую с летальным исходом [113]. Эти данные свидетельствуют о сложности процессов, происходящих с участием системы комплемента при вирусных инфекциях.

Экулизумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающееся с белком комплемента C5, оказалось новаторским открытием в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии и аГУС [52]. Препарат подавляет терминальный путь комплемента, но сохраняет функции ранних компонентов, таких как C3a/C3b. Благодаря этому такие функции, как опсонизация вирусов и усиление B- и T-клеточного иммунного ответа сохраняются. В то же время отрицательное влияние системы комплемента в связи с ее гиперактивацией, запускаемой вирусной инфекцией, снижается [116].

Небольшое описательное исследование в Италии демонстрирует 4 случая использования при тяжелом течении COVID-19 экулизумаба, на фоне приема которого отмечалось заметное клиническое улучшение со значительным снижением концентрации С-реактивного белка от 146 до 35 мг/л [117]. В настоящее время продолжаются несколько исследований по оценке эффективности и безопасности экулизумаба у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 (NCT04346797, NCT04355494, NCT04288713) [118]. Один из клинических случаев описывает 71-летнего пациента с тяжелым течением COVID-19, который в ответ на терапию ингибитором C3 комплемента AMY101 продемонстрировал как улучшение клинических показателей, так и нормализацию лабораторных показателей, таких как ЛДГ и С-реактивный белок [119]. В настоящее время также проводится исследование, оценивающее эффективность и безопасность AMY-101 у тяжелобольных пациентов с COVID-19 (NCT04395456) [118].

Возможно, антикомплементарная терапия может играть большую роль не только в TMA-ассоциированных тяжелых формах COVID-19, но также и при других COVID-19-ассоциированных осложнениях, таких как острый респираторный дистресс-синдром и цитокиновый шторм. Однако следует с осторожностью назначать ингибиторы C3, так как они способны почти полностью парализовать систему комплемента и привести к более тяжелому течению инфекционного процесса, как показали исследования на животных [113].

Трансфузия плазмы / Plasma transfusion

Переливание СЗП эффективно при почти всех типах TMA, учитывая замещение дефектных/недостающих белков (ADAMTS-13, комплемент и др.) [120]. Все

Информационная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

3 описанных в литературе пациента с приобретенной ТТП, ассоциированной с COVID-19, хорошо ответили на терапию плазмой [91, 92, 121].

Также немаловажным является вопрос о том, не приводит ли заменное переливание плазмы к инактивации выработанных антител к вирусу у пациентов с COVID-19. Информации по данному вопросу пока нет, однако возможно предположить, что одним из выходов в этой ситуации могло бы стать введение плазмы от переболевших COVID-19 между сеансами заменного переливания плазмы.

Помимо использования плазмы у пациентов с COVID-19 при подтверждении ТМА, эмпирическое ее использование при тяжелой форме COVID-19 в целом, без документально подтвержденных ТМА также продемонстрировало клиническую эффективность за счет элиминации провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF и др. [122, 123]. В настоящее время продолжаются исследования, касающиеся терапевтической значимости использования заменного переливания плазмы у тяжелых пациентов с COVID-19 (NCT04374539, NCT04441996) [118].

COVID-19-реконвалесцентная плазма / COVID-19-convalescent plasma

Продолжает изучаться вопрос эффективности использования COVID-19-реконвалесцентной плазмы (КРП) при тяжелых формах COVID-19 (исследования NCT04348656, NCT04340050). Систематический обзор небольших неконтролируемых исследований и клинических случаев показал, что терапия КРП заметно снижает смертность и улучшает прогноз течения заболевания [124]. Плазма выздоравливающего эффективна благодаря следующим возможным механизмам при лечении COVID-19:

– нейтрализующие антитела к вирусу уменьшают вирусную нагрузку [125];

– противовоспалительные цитокины, антитела против аутоантител, цитокинов и воспалительных цитокинов модулируют работу иммунной системы в борьбе с цитокиновым штормом [126].

Теоретически было бы разумно использовать КРП вместо СЗП или альбумина у пациентов с COVID-19 с ТМА-подобными клиническими проявлениями, так как сочеталась бы терапия ТМА с введением нейтрализующих антител против SARS-CoV-2. На практике же, количество КРП ограничено и недостаточно для введения в больших объемах.

Иммуносупрессоры / Immunosuppressants

Кортикостероиды являются компонентами терапии тяжелых форм COVID-19, однако пациентам с определенными ТМА, такими как ТТП, может потребоваться более агрессивная иммуносупрессия. Одновременное использование при этом таргетных иммунодепрессантов и кортикостероидов значительно повышает риски инфицирования и связанных с ним осложнений. Ритуксимаб является одним из наиболее часто используемых иммунодепрессантов при лечении приобретенных форм ТТП. Опубликованные данные об эффективности ритуксимаба у пациентов с COVID-19 противоречивы [127].

Каплацизумаб / Caplacizumab

Каплацизумаб представляет собой фрагмент иммуноглобулина, связывающийся с доменом А1 фактора фон Виллебранда, блокирующий его взаимодействие с рецептором гликопротеина тромбоцитов Ib-IX-V, результатом чего является предотвращение развития микрососудистого тромбоза [128]. Эффективность каплацизумаба доказана при лечении острых и рефрактерных форм ТТП [129], он одобрен FDA (англ. Food and Drug Administration; управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения ТТП, а также был включен в рекомендации ISTH (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis; международное общество по тромбозу и гемостазу) в 2020 г. для борьбы с этим заболеванием. Препарат приобретает особое значение у пациентов с ТТП на фоне COVID-19, поскольку не является иммунодепрессантом [128]. Стоит рассматривать его использование в сочетании с заменным переливанием плазмы и кортикостероидами у пациентов с ТТП на фоне активной инфекции COVID-19.

Рекомбинантный ADAMTS-13 / Recombinant ADAMTS-13

Одна из возможных терапевтических стратегий при ТМА-зависимом тяжелом течении COVID-19 и дефиците ADAMTS-13, либо при циркуляции ингибиторов ADAMTS-13 – использование рекомбинантного ADAMTS-13.

Заключение / Conclusion

Опубликованные в мировой литературе за время пандемии COVID-19 данные однозначно указывают на то, что тромботические осложнения являются главной причиной заболеваемости и смертности у тяжелых пациентов. Этот факт диктует необходимость рутинного назначения профилактических или терапевтических доз антикоагулянтов. Неэффективность антикоагулянтов в ряде случаев предполагает наличие дополнительных механизмов, таких как ТМА, у некоторых пациентов. С учетом возможного наличия подобного механизма в каждом конкретном случае необходим рациональный и поэтапный подход, который включает диагностику ТМА, и при выявлении – соответствующую коррекцию терапии.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.10.2021.	**Received:** 20.10.2021.
Принята к печати: 08.11.2021. **Опубликована онлайн:** 10.11.2021.	**Accepted:** 08.11.2021. **Published online:** 10.11.2021.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Обзор выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ №20-04-60274.	The review was funded by RFBR, project number 20-04-60274.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432.
3. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30(5):367–9. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4.
4. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575.
5. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889–91. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586.
6. 6George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–66. https://doi.org/10.1056/NEJMra1312353.
7. Hovinga J.A.K., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500–11; quiz 1662. https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-243790.
8. Ridolfi R.L., Bell W.R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(6):413–28.
9. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc*. 1924;24:21–24.
10. Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood*. 1947;2(6):542–54.
11. Amorosi E.L., Ultmann J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1966;45(2):139–60.
12. Bukowski R.M., Hewlett J.S., Harris J.W. et al. Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 1976;13(3):21932.
13. Bukowski R.M., King J.W., Hewlett J.S. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1977;50(3):413–7.
14. Byrnes J.J., Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med*. 1977;297(25):1386–9. https://doi.org/10.1056/NEJM197712222972507.
15. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1982;307(23):1432–5. https://doi.org/10.1056/NEJM198212023072306.
16. Furlan M., Robles R., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87(10):4223–32.
17. Furlan M., Robles R., Solenthaler M. et al. Deficient activity of von Willebrand factor–cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997;89(9):3097–103.
18. Tsai H.M., Lian E.C. Antibodies to von Willebrand factor–cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1585–94. https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392203.
19. Zheng X., Chung D., Takayama TK. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41059–63. https://doi.org/10.1074/jbc.C100515200.
20. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488–94. https://doi.org/10.1038/35097008.
21. Scheiflinger F., Knöbl P., Trattner B. et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(9):3241–3. https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1616.
22. Bianchi V., Robles R., Alberio L. et al. Von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;100(2):710–3. https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0344.
23. Pereira A., Mazzara R., Monteagudo J. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol*. 1995;70(6):319–23. https://doi.org/10.1007/BF01696619.
24. Picod A., Provôt F., Coppo P. Therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med*. 2019;48(11 Pt 2):319–27. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.08.024.
25. Schulman I., Pierce M., Lukens A., Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood*. 1960;16:943–57.
26. Upshaw J.D. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1978;298(24):1350–2. https://doi.org/10.1056/NEJM197806152982407.
27. Zheng X.L., Sadler J.E. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:249–77. https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154311.
28. Miyata T., Kokame K., Matsumoto M., Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan. *Haemostaseologie*. 2013;33(2):131–7. https://doi.org/10.5482/HAMO-12-11-0017.
29. Furlan M., Lämmle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14(2):437–54. https://doi.org/10.1053/beha.2001.0142.
30. Veyradier A., Meyer D., Loirat C. Desmopressin, an unexpected link between nocturnal enuresis and inherited thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw–Schulman syndrome). *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):700–1. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01768.x.
31. Loirat C., Girma J.-P., Desconclois C. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):19–29. https://doi.org/10.1007/s00467-008-0863-5.
32. Furlan M., Robles R., Morselli B. et al. Recovery and half-life of von

Информационная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 1999;81(1):8–13.
33. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(6):393–7. https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250604.
34. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323–35. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
35. Scully M., Knöbl P., Kentouche K. et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(19):2055–63. https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788026.
36. Plaimauer B., Hovinga J.A.K., Juno C. et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost*. 2011;9(5):936–44. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04224.x.
37. Gasser C., Gautier E., Steck A. et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr*. 1955;85(38–39):905–9. [Article in German].
38. Kiibel M., Barnard P. The haemolytic-uraemia syndrome: a survey in Southern Africa. *S Afr Med J*. 1968;42(27):692–8.
39. Karmali M., Petric M., Steele B., Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. *Lancet*. 1983;321(8325):619–20. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91795-6.
40. O'Brien A., Lively T., Chen M. et al. Escherichia coli 0157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a Shigella dysenteriae 1 (Shiga) like cytotoxin. *Lancet*. 1983;1(8326 Pt 1):702. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91987-6.
41. Riley L.W., Remis R.S., Helgerson S.D. et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. *N Engl J Med*. 1983;308(12):681–5. https://doi.org/10.1056/NEJM198303243081203.
42. Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9464):1073–86. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71144-2.
43. Proesmans W. The role of coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(3):201–5. https://doi.org/10.1055/s-2001-15249.
44. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities: a review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(7):834–9. https://doi.org/10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
45. Inward C.D., Howie A.J., Fitzpatrick M.M. et al. Renal histopathology in fatal cases of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. British Association for Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(5):556–9. https://doi.org/10.1007/s004670050337.
46. Menne J., Nitschke M., Stingele R. et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104: H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4565. https://doi.org/10.1136/bmj.e4565.
47. Barnard P., Kibel M. The haemolytic-uraemic syndrome of infancy and childhood. A report of eleven cases. *Cent Afr J Med*. 1965;11:4–11.
48. Kaplan B.S., Chesney R.W., Drummond K.N. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med*. 1975;292(21):1090–3. https://doi.org/10.1056/NEJM197505222922102.
49. Kaplan B.S. Hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes: an important subset. *Clin Nephrol*. 1977;8(6):495–8.
50. Thompson R., Winterborn M. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol*. 1981;46(1):110. https://doi.org/
51. Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L. et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53(4):836–44. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.1998.00824.x.
52. Legendre C., Licht C., Muus P. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic–uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–81. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981.
53. Noris M., Caprioli J., Bresin E. 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. https://doi.org/10.2215/CJN.02210310.
54. Lemaire M., Frémeaux-Bacchi V., Schaefer F. et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(5):531–6. https://doi.org/10.1038/ng.2590.
55. Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–62. https://doi.org/10.2215/CJN.04760512.
56. 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):859–67. https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706.
57. Taylor C.M., Machin S., Wigmore S.J., Goodship T.H.; a working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148(1):37–47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x.
58. Noris M., Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(6):704–12. https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328365b3fe.
59. Sack G.H., Levin J., Bell W.R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):1–37.
60. Elliott M.A., Letendre L., Gastineau D.A. et al. Cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia: an important diagnostic consideration. *Eur J Haematol*. 2010;85(1):43–50. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01448.x.
61. Domingo-Claros A., Larriba I., Rozman M. et al. Acute erythroid neoplastic proliferations. A biological study based on 62 patients. *Haematologica*. 2002;87(2):148–53.
62. Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.E. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(11):4043–9. https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4035.
63. Hyseni A., Kemperman H., de Lange D.W. et al. Active von Willebrand factor predicts 28-day mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Blood*. 2014;123(14):2153–6. https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-508093.
64. Kerchberger V.E., Ware L.B. The role of circulating cell-free hemoglobin in sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2020;40(2):148–59. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.01.006.
65. Martin K., Borgel D., Lerolle N. et al. Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2375–82. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000284508.05247.b3.
66. Cao W., Krishnaswamy S., Camire R.M. et al. Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(21):7416–21. https://doi.org/10.1073/pnas.0801735105.
67. Mikes B., Sinkovits G., Farkas P. et al. Elevated plasma neutrophil elastase concentration is associated with disease activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res*. 2014;133(4):616–21. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.034.
68. Crawley J.T., Lam J.K., Rance J.B. et al. Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood*. 2005;105(3):1085–93. https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1101.
69. Chen J., Fu X., Wang Y. et al. Oxidative modification of von Willebrand factor by neutrophil oxidants inhibits its cleavage by ADAMTS13. *Blood*. 2010;115(3):706–12. https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213967.
70. Lopez-Dee Z., Pidcock K., Gutierrez L.S. Thrombospondin-1: multiple paths to inflammation. *Mediators Inflamm*. 2011;2011. https://doi.org/10.1155/2011/296069.
71. Studt J.-D., Hovinga J.A.K., Antoine G. et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood*. 2005;105(2):542–4. https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2096.
72. Tersteeg C., de Maat S., De Meyer S.F. et al. Plasmin cleavage of von Willebrand factor as an emergency bypass for ADAMTS13 deficiency in thrombotic microangiopathy. *Circulation*.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2014;129(12):1320–31. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006727.
73. Ono T., Mimuro J., Madoiwa S. et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006;107(2):528–34. https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1087
74. Kopic A.N., Hollriegl W., Plaimauer B.et al. Subcutaneous administration of ADAMTS13. *US Patent App*. 16/567,048; 2020.
75. Rossio R., Lotta L.A., Pontiggia S. et al. A novel CD46 mutation in a patient with microangiopathy clinically resembling thrombotic thrombocytopenic purpura and normal ADAMTS13 activity. *Haematologica*. 2015;100(3):e87–9. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.111062.
76. Gianviti A., Tozzi A.E., De Petris L. et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(12):1229–35. https://doi.org/10.1007/s00467-003-1262-6.
77. Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P. et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: a narrative review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67. https://doi.org/10.3390/toxins12020067.
78. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007.
79. Bilgin E., Ertenli A.I. Proposal of a new nomenclature for the underlying pathogenetic mechanism of severe coronavirus disease-19: "inflammatory thrombosis with immune endotheliitis – ITIE". *Rheumatol Int*. 2021;41(3):679–80. https://doi.org/10.1007/s00296-020-04768-1.
80. Meizlish M.L., Pine A.B., Goshua G. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.06.29.20140376. https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20140376. Preprint.
81. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389–91. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0.
82. Mohamed M.M., Lukitsch I., Torres-Ortiz A.E. et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360*. 2020;1:614–22. https://doi.org/10.34067/KID.0002652020.
83. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–27. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003
84. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681–6. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
85. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infec Dis*. 2020;20(10):1135–40. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
86. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434.
87. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198–209. https://doi.org/10.1111/his.14134.
88. Jhaveri K.D., Meir L.R., Chang B.S.F. et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(2):509–12. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.025.
89. Sharma P., Uppal N.N., Wanchoo R. et al. COVID-19–associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1948–58. https://doi.org/10.1681/ASN.2020050699.
90. da Silva R.L. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2011;4(2):51–9. https://doi.org/10.5144/1658-3876.2011.51.
91. Hindilerden F., Yonal-Hindilerden I., Akar E., Kart-Yasar K. Covid-19 associated autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: report of a case. *Thromb Res*. 2020;195:136–8. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.005.
92. Capecchi M., Mocellin C., Abbruzzese C. et al. Dramatic presentation of acquired thombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *Haematologica*. 2020;105(10):e540. https://doi.org/10.3324/haematol.2020.262345.
93. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–18. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
94. Nicholson P., Alshafai L., Krings T. Neuroimaging findings in patients with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1380–3. https://doi.org/10.3174/ajnr.A6630.
95. Bentley M.J., Lehman C.M., Blaylock R.C. et al. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion*. 2010;50(8):1654–64. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02653.x.
96. Coppo P., Schwarzinger M., Buffet M. et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5(4):e10208. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208.
97. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A. et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e157–e164. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
98. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300–17. https://doi.org/10.2215/CJN.00620117.
99. Sciascia S., Yazdany J., Dall'Era M. et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;78(7):1014–6. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214559.
100. Go R.S., Winters J.L., Leung N. et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo clinic complement alternative Pathway-Thrombotic microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented group. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1189–211. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.015.
101. Rico-Mesa J.S., Rosas D., Ahmadian-Tehrani A. et al. The role of anticoagulation in COVID-19-induced hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(7):53. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01328-8.
102. Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398–403. https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250605.
103. Dane K., Chaturvedi S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):539–47. https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.539.
104. Zielińska K.A., Van Moortel L., Opdenakker G. et al. Endothelial response to glucocorticoids in inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2016;7:592. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00592.
105. Weiler J., Packard B. Methylprednisolone inhibits the alternative and amplification pathways of complement. *Infect Immun*. 1982;38(1):122–6. https://doi.org/10.1128/iai.38.1.122-126.1982.
106. Limbourg F.P., Huang Z., Plumier J.-C. et al. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. *J Clin Invest*. 2002;110(11):1729–38. https://doi.org/10.1172/JCI15481.
107. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–8. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x.
108. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436.
109. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F. et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. June 18, 2020. Preprint. https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579.
110. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721.
111. Ohta R., Torii Y., Imai M. et al. Serum concentrations of complement anaphylatoxins and proinflammatory mediators in patients with 2009 H1N1 influenza. *Microbiol Immunol*. 2011;55(3):191–8. https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2011.00309.x.
112. Jiang Y., Zhao G., Song N. et al. Blockade of the C5a–C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg*

Информационная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Microbes Infect. 2018;7(1):1–12. https://doi.org/10.1038/s41426-018-0063-8.
113. O'Brien K.B., Morrison T.E., Dundore D.Y. et al. A protective role for complement C3 protein during pandemic 2009 H1N1 and H5N1 influenza A virus infection. *PLoS One*. 2011;6(3):e17377. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017377.
114. Sun S., Zhao G., Liu C. et al. Inhibition of complement activation alleviates acute lung injury induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(2):221–30. https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0428OC.
115. Gralinski L.E., Sheahan T.P., Morrison T.E. et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio*. 2018;9(5):e01753–18. https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18.
116. Stoermer K.A., Morrison T.E. Complement and viral pathogenesis. *Virology*. 2011;411(2):362–73. https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.12.045.
117. Diurno F., Numis F., Porta G. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–7. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20875.
118. Home. ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov.
119. Mastaglio S., Ruggeri A., Risitano A.M. et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol*. 2020;215:108450. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108450.
120. Winters J.L. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):632–8. https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.632.
121. Albiol N., Awol R., Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1673–4. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04097-0.
122. Khamis F., Al-Zakwani I., Al Hashmi S. et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020;99:214–8. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.064.
123. Gucyetmez B., Atalan H.K., Sertdemir I. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):492. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03215-8.
124. Wang Y., Huo P., Dai R. et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: a systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2021;91:107262. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107262.
125. Casadevall A., Joyner M.J., Pirofski L.-A. A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19 – potentially hopeful signals. *JAMA*. 2020;324(5):455–7. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10218.
126. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D.M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554.
127. Guilpain P., Le Bihan C., Foulongne V. et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):e10. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217549.
128. Callewaert F., Roodt J., Ulrichts H. et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120(17):3603–10. https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-420943.
129. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F. et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335–46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311.

Сведения об авторах:
Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7441-2778.
Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8404-1042. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.
Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0725-9686. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.
Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3628-0804.
Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9783-1796.
Артюков Олег Петрович – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7758-4006.
Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5888-0774.
Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.
Григорьева Кристина Николаевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7756-8935.
Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Монпелье, Франция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9899-9910. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.
Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9576-1368. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7415-4633. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7441-2778.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8404-1042. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0725-9686. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3628-0804.

Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9783-1796.

Oleg P. Artyukov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7758-4006.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5888-0774.

Alexander L. Mishchenko – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia.

Kristina N. Grigoreva – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7756-8935.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, Montpellier, France. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9899-9910. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9576-1368. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7415-4633. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

2021 • Vol. 15 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Полнотекстовая интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.