

## АСОЦИИРАНА С БРЕМЕННОСТТА ТРОМБОТИЧНА МИКРОАНГИОПАТИЯ И ОСТРА БЪБРЕЧНА УВРЕДА

*М. Любомирова*

*Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска" – София*

## PREGNANCY ASSOCIATED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND ACUTE KIDNEY INJURY

*M. Lubomirova*

*Clinic of Nephrology, University Hospital "Aleksandrovskia" – Sofia*

**Резюме:** Острата бъбречна увреда (ОБУ) е рядко, но сериозно усложнение по време на бременността. Бъбречната недостатъчност може да усложни няколко други специфични за бременността състояния – тежката преекламсия/HELLP синдром, острата чернодробна стеатоза на бременността (AFLP) и тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП) най-често се усложняват с ОБУ. Тези заболявания са диагностични предизвикателства пред клинициста. В статията се обсъждат клиничните и лабораторните характеристики, патофизиологията и лечението на тези три условия, с особено внимание към бъбречните прояви. Наложително е заболяванията да се разграничат, за да се предприемат съответните терапевтични решения, които могат да бъдат животоспасяващи за майката и плода. Обикновено AFLP и HELLP се подобряват след родоразрешението, а за ТТП плазмафереза е първа линия на лечение, като бъбречното възстановяване е проблемно и майчината смъртност остава все още висока.

**Ключови думи:** бременност, остра бъбречна увреда, тромботична тромбоцитопенична пурпура

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Мила Любомирова, дм, гл. асистент, Клиника по нефрология, МБАЛ "Александровска", ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: MLjubomirova@yahoo.com

*Summary:* Acute kidney injury (AKI) is a rare but serious complication of pregnancy. Renal insufficiency can complicate several other pregnancy-specific conditions. In particular, severe preeclampsia/HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy (AFLP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are all frequently complicated by AKI, and share several clinical features which pose diagnostic challenges to the clinician. In this article, we discuss the clinical and laboratory features, pathophysiology and treatment of these 3 conditions, with particular attention to renal manifestations. It is imperative to distinguish these conditions to make appropriate therapeutic decisions which can be lifesaving for the mother and fetus. Typically AFLP and HELLP improve after delivery of the fetus, whereas plasma exchange is the first-line treatment for TTP.

*Key words:* pregnancy, acute kidney injury, thrombotic thrombocytopenic purpura

*Address for correspondence:* Assist Prof. M. Lubomirova, MD, PhD, Clinic of Nephrology, University Hospital "Aleksandrovskia", 1 Sv. Georgi Sofiyski, Bg -1431 Sofia, e-mail: MLjubomirova@yahoo.com

Терминът остра бъбречна увреда (ОБУ) днес се използва за определяне на синдрома, известен в миналото като остра бъбречна недостатъчност. ОБУ най-често е с комбиниран, мултифакторен генезис, като има широк клиничен спектър

на изява от незначителна промяна на бъбречната функция без изразени клинични симптоми до анурична бъбречна недостатъчност, изискваща спешно диализно лечение. ОБУ е налице още преди да се наруши бъбречна функция, която се

влошава вторично в резултат на остро появилите се бъбречни структурни и функционални промени [1, 2, 3, 4, 5].

За общата популация честотата на ОБУ е около 5000 случая на 1 млн. население – за неллагащата диализа ОБУ, и 295 случая/1 млн. население за ОБУ, при която се прилага диализа. Честотата на ОБУ при хоспитализирани болни е 1-9% и нараства сериозно при тежко болни пациенти в интензивните и хирургичните отделения, като достига до 40-60%. Честотата на случаите с ОБУ, клинично изявена в хода на бременността, намалява през последните години, но високият риск за живота на майката и на плода не се променя. По статистика 1 на 20 000 бременни е с доказана остра бъбречна увреда. Ако се анализират случаите на остра бъбречна увреда като цяло, едва 10% от тях се дължат на специфична патология на бременността. Легализирането на абортите в развитите страни и сериозното системно наблюдение на бременните спомагат за редуция на честотата на ОБУ [1, 2, 3, 4, 5].

ОБУ настъпва в резултат на рязко ограничаване на бъбречната перфузия и/или гломерулната филтрация и тубулния транспорт или нарушаване на нормалния уринен ток. Проявява се клинично, когато има над 50% загуба на бъбречния функционален капацитет. Бъбречната функция може да се нормализира напълно, но е възможно да има и частично възстановяване с трансформация на ОБУ в ХББ [1, 2, 3, 4, 5].

### ЗА МОМЕНТА НЯМА ЕДИННА ВАЛИДНА ДЕФИНИЦИЯ НА ОБУ ПРИ БРЕМЕННИ

*Оценката на бъбречната функция при бременност е трудна, защото е налице физиологична хиперфилтрация, обусловена от хормоналните процеси и хемодинамичните адаптивни механизми при бременните.*

За определяне на степените на ОБУ се използва RIFLE класификацията, която фокусира вниманието върху процентната промяна – покачането на серумния креатинин, отчитайки влошаването на бъбречната функция във времето, както и върху развитието на олигурия–анурия [3, 4, 6]. Креатинин > 1 mg/dl или остро повишаване на креатинина с 0.5 mg/dl над базовите нива (по определение в рамките на 48 часа) налага системно проследяване на бъбречната функция. Определянето на гломерулната филтрация (ГФ) се използва за оценка на бъбречната функция при бременни. Има случаи, при които серумният

креатинин е в референтни граници, но има влошаване на бъбречната функция, ако тя се изчисли чрез 24-часов креатининов клирънс или по формулата на Cockcroft-Gault. Две са най-широко използваните формули за определяне на гломерулната филтрация. Първата е формулата на Cockcroft-Gault, а втората е – Modifications in Diet and Renal Disease MDRD [7]. Но за съжаление използването им при бременни има някои недостатъци. Недостатък при Cockcroft-Gault формулата е динамичната промяна на телесното тегло на майката, отчасти за сметка на задържаните течности. От значение е и физиологично обусловената хиперфилтрация, която определя и по-ниски нива на серумния креатинин. Изследването на гломерулната филтрация чрез клирънсови методи е добре да става преди или съвсем в началото на бременността, за да има база за сравнение впоследствие. Когато няма база за сравнение, проследяването на серумния креатинин се използва за моментна оценка на бъбречна функция и за нейното динамично проследяване.

Cockcroft-Gault ГФ =  $(140 - \text{възраст}) * (\text{тегло в kg}) * (0.85, \text{ ако е жена}) / (72 * \text{Scr}^*)$

ГФ (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) =  $175 * (\text{Scr})^{-1.154} * (\text{възраст})^{-0.203} * (0.742, \text{ ако е жена}) * (1.212, \text{ ако е афроамериканец})$

Scr\* – серумен креатинин

Оценка на гломерулната филтрация се извършва чрез изчисляване на 24-часов креатининов клирънс по формулата:

ГФ = UV/P, като U е концентрацията на креатинина при събиране на отделеното количество урина за 24 часа, V – обемът на отделената урина, а P е концентрацията на креатинина в кръвта. Този метод остава най-подходящият за определяне на ГФ при бременните жени.

### КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБУ

Чрез RIFLE класификация (R = risk (риск); I = injury (увреда); F = failure (недостатъчност); L = loss (загуба); E – end stage renal disease (терминална бъбречна недостатъчност) – табл. 1, се установява наличието или отсъствието на клинични белези на ОБУ, определя се тежестта на тази увреда, но не може да се даде прогноза за риска за усложнения и смърт. Въпреки това колкото по-агресивна е болестта по RIFLE класификацията, толкова по-лоша е прогнозата по отношение на възстановяването на бъбречната функция.

Таблица 1. RIFLE класификация на ОБУ

Система RIFLE	Критерий – серумен креатинин/ГФ	Критерий – диуреза, количество отделена урина в ml/kg/h
Риск	Scr* се увеличава 1,5 пъти или ГФ спада с > 25% в сравнение с изходната	< 0.5 ml/kg/h за 6 часа
Увреда	Scr* се увеличава 2 пъти или ГФ спада с > 50% в сравнение с изходната	< 0.5 ml/kg/h за 12 часа
Недостатъчност	Scr* се увеличава 3 пъти или ГФ спада с > 75% в сравнение с изходната или Scr $\geq$ 354 $\mu$ mol/l ( $\geq$ 4 mg/dl) с остро влошаване с поне 44 $\mu$ mol/l (0,5 mg/dl)	< 0.3 ml/kg/h за 24 часа Анурия от 12 часа
Загуба на бъбречна функция	Персистираща ОБУ = напълна загуба на бъбречна функция > 4 седмици	
Терминална бъбречна недостатъчност	Терминална бъбречна недостатъчност с давност над 3 седмици	

Scr\* – серумен креатинин

През 2007 г. е публикувана модифицирана версия на RIFLE класификация – AKIN класификацията (табл. 2). В тази класификация са елиминирани стadiите загуба на бъбречна функция и терминална бъбречна недостатъчност. Абсолютното нарастване на серумния креатинин с 26,5  $\mu$ mol/l (0,3 mg/dl) е достатъчно, за да се определи ОБУ 1 степен. Ако в хода на болестта е приложено диализно лечение, независимо от стойността на серумния креатинин или диурезата, то тя автоматично се класифицира като ОБУ 3 степен [3, 4, 6].

Таблица 2. AKIN класификация на ОБУ

Система AKIN	Критерий – серумен креатинин/ГФ	Критерий – диуреза, количество отделена урина в ml/kg/h
1 степен	Scr* се увеличава 1,5-2 пъти от базовия или Scr* $\geq$ 26,5 $\mu$ mol/l ( $\geq$ 0,3 mg/dl)	< 0.5 ml/kg/h за 6 часа
2 степен	Scr* се увеличава 2-3 пъти над изходния	< 0.5 ml/kg/h за 12 часа
3 степен	Scr* се увеличава над 3 пъти или Scr $\geq$ 354 $\mu$ mol/l ( $\geq$ 4 mg/dl), или остро влошаване с поне 44 $\mu$ mol/l (0,5 mg/dl), необходимост от диализа	< 0.3 ml/kg/h за 24 часа Анурия от 12 часа Необходимост от диализа

Scr\* – серумен креатинин

Въпреки широкото навлизане на RIFLE и AKIN класификациите за стадиране на ОБУ, се търсят нови биомаркери, които да могат прецизно да определят тежестта на ОБУ [3, 4, 6]. Neutrophil gelatinase – associated lipocalin (NGAL) е един от тези нови биомаркери. Проучванията отчитат, че покачането на нивата на NGAL в серума и урината може да бъде диагностичен и прогностичен критерий още през първите часове на бъбречната увреда. На базата на степенното повишение на този

биомаркер може да се прецени рискът за диализно лечение и смърт. Други изследвани и използвани в клиничната практика биомаркери са interleukin (IL) 18 и серумен cystatin C. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) е белтък, който се отделя във висока концентрация в проксималните тубули след исхемична или нефротоксична ОБУ и може да се докаже в урината. Този биомаркер е удобен за диференцирането на преренална от исхемична или нефротоксична интратенална ОБУ [3, 4, 5, 8, 9, 10, 11].

Новите биомаркери имат потенциал да се използват успоредно с RIFLE и AKIN критериите – серумният креатинин и оценката на диурезата, за усъвършенстване на детайлното стадиране на ОБУ и за определяне на прогнозата по отношение на далечната преживяемост на бъбрека.

ОБУ може да бъде последствие от всяко едно от следните патологични явления, поотделно или в комбинация:

- намален бъбречен кръвоток,
- паренхимно увреждане на бъбреците,
- обструкция на пикочните пътища.

### ОБУ ПРИ БРЕМЕННОСТИ, АСОЦИИРАНИ СЪС СПЕЦИФИЧНИ ЗА БРЕМЕННОСТТА ЗАБОЛЯВАНИЯ

Острото влошаване на бъбречната функция, изявено по време на бременност, може да се дължи на всяка една от причините, наблюдавани при небременни жени.

От друга страна, пациентките с доказана ХББ преди бременността могат да имат тласък на подлежащата ХББ с влошаване на бъбречната функция, повишаване на загубата на белтък, поява на отоци и/или акселерация на съществуваща хипертония. Появата на протеинурия, абнормен уринен

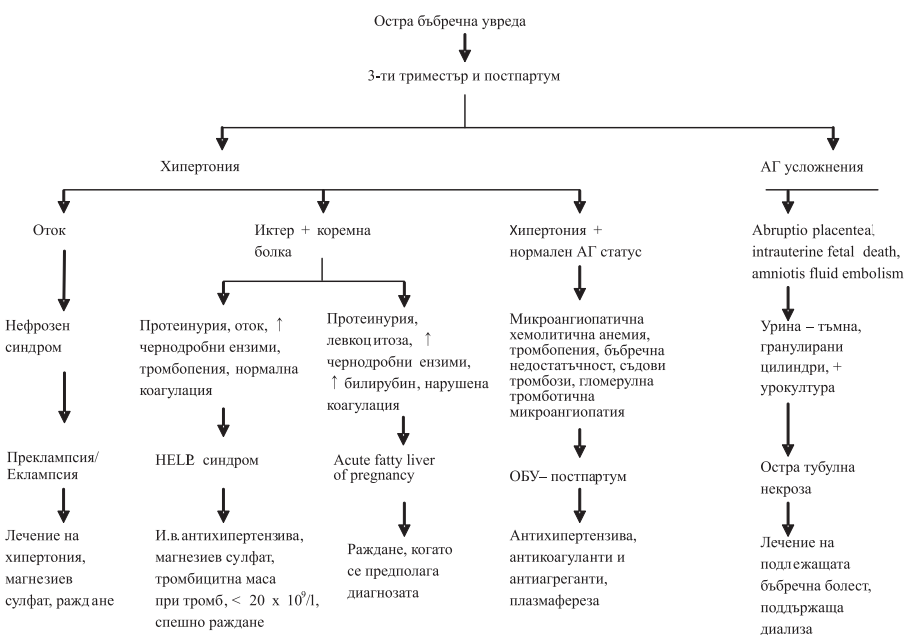
седимент, хипертония и влошаване на бъбречната функция при здрави бременни може да е и първа изява на активна, новопоявила се ХББ, провокирана от самата бременност, особено ако отклоненията са изявиени рано, в първия триместър (например поява на активен лупусен нефрит в хода на бременността). Ако тези отклонения се появяват de novo след 20 г.с., диференцирането на активна новопоявила се ХББ от специфична бъбречна увреда, провокирана от самата бременност, е трудно. Диагнозата невинаги може да бъде категорично поставена в хода на бременността. Често оконча-

телната диагноза се поставя след родоразрешението с бъбречна биопсия. Диференциалната диагноза между лупусен нефрит или друг първичен гломерулонефрит и прееклампсия, клинично активни след 20 г.с., невинаги е лесна задача.

Тук се разглеждат случаите на ОБУ при бременни, които са специфично свързани със самата бременност и не се наблюдават при небременни жени [1, 2, 3, 4, 5, 11, 12]. Причините за такава ОБУ се разделят на ОБУ през първи и втори триместър и ОБУ през третия триместър и постпартум (табл. 3, фиг. 1 и 2) [11, 12].



Фиг. 1. ОБУ през първи и втори триместър



Фиг. 2. ОБУ през трети триместър и постпартум

В популацията на жени в детородна възраст причините за ОБУ се разделят на три групи:

Преренална ОБУ, интратренална ОБУ и постренална ОБУ. Етиологията на ОБУ при бременни е представена на табл. 3.

Таблица 3. Етиология на ОБУ при бременни

Причини	
Преренална	Кръвозагуба
	Hyperemesis gravidarum
	Застойна сърдечна недостатъчност
	Сепсис – септичен аборт
Интратренална	Остра тубулна некроза
	Пиелонефрит
	Кортикална некроза
	Thrombotic microangiopathy – thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) и HUS – hemolytic uremic syndrome
	Preeclampsia/HELLP syndrome*
	Acute fatty liver при бременност
	Гломерулонефрити – първични и вторични, известни и de novo появили се в хода на бременността
Постренална	Васкулити
	Остър тубулоинтерстициален нефрит
	Медикаменти
	Обструкция (данни за обструкция, а не физиологична хидронефроза)

HELLP syndrome\* – хемолиза, повишение на чернодробните ензими, нисък тромбоцитен брой

### АСОЦИИРАНА С БРЕМЕННОСТТА ТРОМБОТИЧНА МИКРОАНГИОПАТИЯ – PREGNANCY-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES (p-TMA)

Заболяването е рядко, честотата е в порядъка на 1 на всеки 25 000 бременни. Тромботичната микроангиопатия е полиорганно заболяване и се характеризира с появата на фибрин и/или на тромби в микроциркулацията на множество органи. Според органите, които са засегнати, се оформят два подкласа на p-TMA:

1. Тромбоцитопенична пурпура (TTP)
2. Хемолитично-уремичен синдром (HUS).

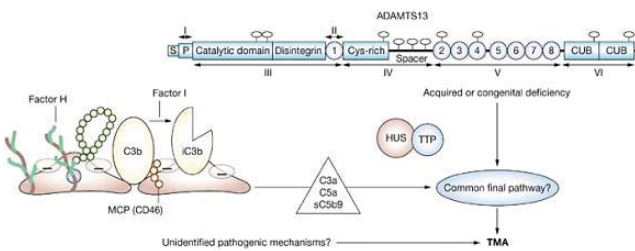
**Тромбоцитопеничната пурпура (TTP)** протича със:  
– треска (фебрилитет),  
– тежка тромбоцитопения с пурпура и риск от полиорганно кървене,  
– микроангиопатична хемолитична анемия,  
– умерено по степен влошаване на бъбречната функция (по типа на ренопаренхимна ОБУ) – серумен креатинин < 1,4 mg/dl),

– неврологична симптоматика – различно по тежест главоболие, склонност към гърчове, афазия, огнищна отпадна симптоматика поради нарушения в мозъчното кръвоснабдяване в резултат на съдова тромбоза или руптура на съдова стена, промени в съзнанието, дезориентация, атаксия [13].

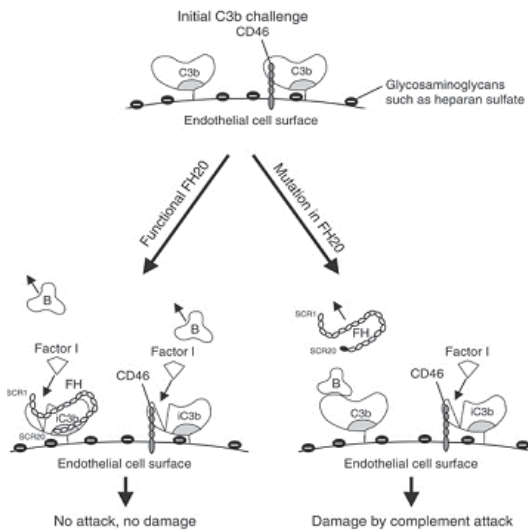
При **HUS** клиничната картина е сходна. Бъбречното засягане обичайно е по-тежко, серуният креатинин е > 2.3 mg/dl, а наличието на неврологична симптоматика е значително по-рядко. За диференциална диагноза между прееклампсията, HELLP, TTP, HUS вж. таблица 4. В клиничната практика е възможно да има синдроми на припокриване между тези четири нозологични единици и диференцирането на всяка една като самостоятелна болест може да е много трудно, дори невъзможно.

Disintegrin и Metalloproteinase с thrombospondin 9 (ADAMT-13) са ензими, които се произвеждат от чернодробните, ендотелните клетки и тромбоцитите и са отговорни за разцепването на свръхголемия мултимер – факторът на Von Willebrand. Дефицитът на ADAMT-13 позволява на високо тромбогенния мултимер – фактора на Von Willebrand, да попадне в циркулацията, като предизвиква тромбоцитна агрегация и фрагментация на еритроцитите в съдовете, което се изразява в мултиорганна съдова тромбоза с множествени микроинфаркти на подлежащите тъкани и полиорганна недостатъчност. Консумирането на тромбоцитите за образуването на множествените тромби води до периферно изчерпване на тромбоцитите и тромбоцитопения. Дефицитът на ADAMT-13 се определя като ADAMT-13 активност под 10%. Ензимният дефицит може да бъде конгенитален, което се наблюдава рядко и е резултат от генна мутация. Продобитият дефицит на ADAMT-13 е резултат от появата на циркулиращи автоантитела срещу ензима, което се наблюдава при около 67-85% от засегнатите бременни [11, 12, 13, 14].

Патогенезата на атипичната HUS (aHUS – non-Shiga-like toxin-associated HUS) не е напълно изяснена. Счита се, че в основата ѝ стои дисрегулация на алтернативния път на активация на системата на комплемента, която обуславя дистрофия или некроза предимно на ендотелните клетки на много органи. Няколко регулатора (factor H, factor I, membrane cofactor protein – MCP, или CD46, както и активаторни фактори като C3 и фактор B) са въввлечени в тази каскада за активация на системата на комплемента (вж. фиг. 3 и 4).



Фиг. 3. Патогенеза на р-ТМА



Фиг. 4. Активация на системата на комплемента

Атипичната HUS (aHUS – non-Shiga-like toxin-associated HUS) може да е резултат от:

– Конституционални фактори – инактивация на мутациите на гените, кодиращи factor H,

factor I, membrane cofactor protein – MCP, или CD46 или активация на генните мутации за C3 и фактор В.

– Придобити фактори – antifactor H-антитела.

Активността на ADAMT-13 при aHUS е нормална, за разлика от тази при TTP, където активността е силно понижена.

Интересен е фактът, че не всички хора с описаните генни промени, които се асоциират с патогенезата на HUS-TTP, развиват болестта. Този факт разкрива необходимостта от търсене и на други пускови механизми за развитието на тези заболявания. Бременността може да бъде един от основните тригерни фактори [14].

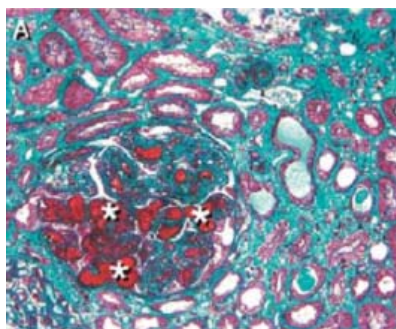
Асоциираната с бременността тромботична микроангиопатия – pregnancy-associated thrombotic microangiopathies (p-TMA), клинично може да се прояви във всеки един триместър на бременността, както и в пuerпериума на напълно здрави жени преди бременността. Най-често p-TMA се диагностицира преди раждането или през 2-3 триместър и много рядко през първия, защото активността на ADAMTS-13 физиологично спада в късните срокове на бременността. aHUS може да се изяви както и по време на бременността, така и през първите 6 месеца след родоразрешението. Диагностиката на p-TMA е предизвикателство, защото често се налага тя да се поставя чрез изключване на другите нозологични единици, при които може да има тромботични усложнения – прееклампсията и HELLP синдром (табл. 4).

Таблица 4. Диференциална диагноза между прееклампсия, HELLP синдром, AFLP, TTP и aHUS

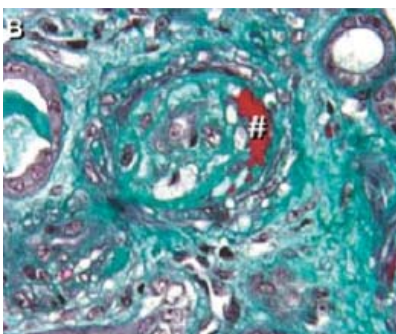
	Тежка прееклампсия	HELLP	AFLP	TTP	aHUS
Време на изява	3 триместър	3 триместър	3 триместър	2-3 триместър	постпартум
Честота на хипертонията	100%	80%	25-50%	0/+	+
Треска/неврологична симптоматика	не/да	не	не	да	не
ОБУ	лека	лека/умерена	умерена	лека/умерена	тежка
Хемолитична анемия	не	+	0/+	++	+
Тромбоцитопения	0/+	+	0	++	++
Повишаване на трансаминазите	0/+	+	++	0	0
Увеличаване на парциалното тромбoplastиново време	0/+	0/+	+	0	0
ADAMTS-13* активност < 10%	0	0	0	++	+
Възстановяване след родоразрешение	2-3 дни	1 седмица	1-2 дни	няма възстановяване	няма възстановяване
Лечение	родоразрешение и поддържащо лечение			инфузия на плазма/плазмафереза	

Легенда: 0 – липса; 0/+ – наблюдава се много рядко; + – понякога се наблюдава; ++ – наблюдава се винаги

Бъбречното засягане при р-ТМА е по типа на паренхимна ОБУ и се наблюдава при 2/3 от случаите. При повечето болни жени ОБУ е агресивна и налага диализно лечение по спешност. В основата на бъбречната увреда са множествените вътресъдови тромбози и фибриноидна некроза на стената на гломерулните капилляри. Базалната мембрана на капиллярите е задебелена, налице е мезангиолиза. В стените на артериолите и артериите също се забелязва задебеляване, което се дължи на мукоидно интимално задебеляване, фибриноидна некроза и тромбоза. За съжаление дългосрочната прогноза за преживяемостта на бъбреците е лоша. Над 70% от жените, развили ОБУ при р-ТМА, развиват терминална бъбречна недостатъчност, изискваща периодично диализно лечение или друг метод на извънбъбречно почистване или трансплантация (фиг. 5 и 6).

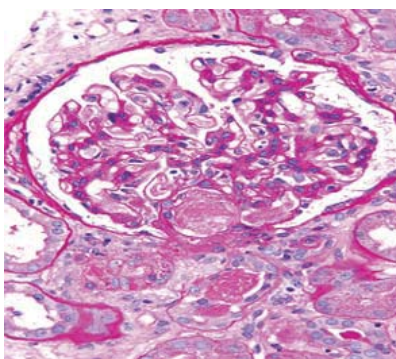


(А) Тромби в гломерулните капилляри (× 250)



(В) Тромби в артериолите (× 400)

Фиг. 5. Бъбречна биопсия – светлинна микроскопия при р-ТМА (hemolytic uremic syndrome; HUS) и тежка ОБУ. Оцветяване на тъканите с Masson's trichrome



Фиг. 6. Тромбоза на капилярна бримка

В табл. 5 са резюмирани основните лабораторни изследвания и тестове, необходими за поставяне на диагнозата р-ТМА, HUS, aHUS.

Таблица 5. Необходими лабораторни изследвания и тестове за диагнозата р-ТМА, HUS, aHUS

Пълна кръвна картина, натривка	Анемия, тромбоцитопения, сфероцити или фрагментирани еритроцити
Ретикулоцити	Увеличени
Хаптоглобин	Намален
Коагулационен статус	Може да е нормален, може да има отклонение с посока дисеминирана интравасална коагулация
Креатинин, урея, електролити, АКР	Нарушение в посока ОБУ – висок креатинин, и урея, хиперкалиемия, ацидоза
Тропонин Т/тропонин I	За доказване на сърдечно-съдово засягане
Чернодробни ензими	Най-често нормални
LDH	Увеличен от хемолизата
Билирубин	Повишен от хемолизата
Изследване на обикновена урина	Търсят се данни за еритроцитурия или хематурия и данни за загуба на белтък
Количество белтък за 24 часа	Определя точното количество на белтъчната загуба
Микробиология на фецес при диария	За патогенна Е. коли инфекция
Тестове за HBV, HCV, HIV	Възможни са вторични форми
Автоантитела (ANA, anti-DNA, RF, ACLA, lupus anticoagulant)	Скрининг за SLE, RA, antiphospholipid syndrome – вторични форми на ТМА при аутоимунни заболявания
Неврологичен статус и ЯМР на мозък при неврологична симптоматика	Диагностика на неврологичната симптоматика
ADAMTS 13 (активност/антиген/инхибитор/антияло в специализирани лаборатории)	

## ПРОГНОЗА

Майчината смъртност при р-ТМА намалява през последните години, но остава висока: 10-20% от случаите. Последните епидемиологични данни сочат висока перинатална смъртност (30-80%), в основата на която са: плацентните инфаркти и интраутеринната ретардация, които са резултат от тромбоза на артериолите на децидуата [4, 5, 9, 10, 11, 12].

## СПЕЦИФИЧНА ТЕРАПИЯ НА р-ТМА

Терапевтичните възможности не са големи. Ако р-ТМА се прояви през първия триместър, плазмаферезата (plasma exchange, PEX) е основната терапевтична възможност. Доказано е, че ежедневната, своевременно започната PEX намалява смъртността от 90 на 20% и редуцира ефективно ADAMTS-13 циркулиращите антитела. Голям обем на плазмозамяна е индициран, ако има забавяне на старта на лечението. Продължителността на PEX и броят на процедурите, необходими за пости-

гане на ремисия, са твърде индивидуални. Няма оптимален терапевтичен режим. По-продължителна е РЕХ при антияло-медианата р-ТМА.

Препоръките за РЕХ са:

1. Старт с ежедневна РЕХ с 1,5 plasma volume exchange с използване на FFP – fresh frozen plasma, или solvent-detergent-treated (S/D) plasma.

2. Ежедневната РЕХ продължава минимум 2 дни след постигане на ремисия, определена чрез нормализирането на тромбоцитния брой – тромбоцити над  $150 \times 10^9/l$

3. Интензифицирана РЕХ – двукратна дневна, с по-голям обем на плазмозаместване се обсъжда само при агресивни, животозастрашаващи състояния или резистентни форми, или при поява на тежки неврологични или кардиологични симптоми въпреки лечението с ежедневна РЕХ [1, 2, 3, 4, 5, 6, 15].

Родоразрешението е дефинитивното лечение на р-ТМА, но то не гарантира ремисия [16]. След раждането се оценява терапевтичното поведение по отношение на започване на РЕХ, евентуално приложение на метилпреднизолон и/или друг цитостатик и симптоматично лечение. Methylprednisolone се прилага в доза 1 g дневно интравенозно за три последователни дни и след това в доза 1 mg/kg дневно за 30 дни с последваща бавна редукция по схема.

Rituximab се използва за лечение на бременни с автоимунни заболявания и тромботична-тромбоцитопенична микроангиопатия, която е вторична при тези жени и при пациентки с резистентна на лечение р-ТМА. Има съобщения за приложението на Cyclosporin A при тези случаи [3, 4, 16, 17].

Бременните с конгенитална р-ТМА получават заместително лечение с ADAMT13 през цялата бременност.

Ниска доза аспирин 75 mg може да се назначи като антиагрегант, ако тромбоцитите са над  $50 \times 10^9/l$ . При този тромбоцитен брой може да се започне и тромбопрофилактика с нискомолекулен хепарин.

Инфузии на тромбоцитен концентрат се прилагат само в случаите на животозастрашаващи кръвоизливи при много агресивни тромбоцитопении.

Преценката за необходимостта от хемотрансфузии се базира на тежестта на анемичния синдром.

Суплементация с фолиева киселина е задължителна при активната хемолиза.

Лечението на атипичната форма aHUS също налага приложение на плазма, плазмафереза за възстановяване на factor H и I и за отстраняване на anti-factor H. И при aHUS родоразрешението е необходимо, но няма влияние върху възможността да се постигне ремисия на болестта. Симптоматичната терапия не се различава от тази, прилагана при р-ТМА [3, 4, 5, 16, 17].

#### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Primer of Kidney Diseases. 5th edition. National Kidney Foundation. Philadelphia, Academic Press, 2005, 426-435.
2. Textbook of Nephrology. Second edition. Williams and Wilkins, 1988.
3. KDIGO AKI. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. – *Kidney Int. Suppl.*, **2**, 2012, № 1.
4. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. KDIGO for Acute Kidney Injury. <http://www.kidney-international.org>.
5. [www.renal.org/guidelines](http://www.renal.org/guidelines).
6. Ricci, Z., D. N. Cruz et Cl. Ronco. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. – *Nat. Rev. Nephrol.* advance online publication, 1 March 2011.
7. Cirillo, M. Rationale, pros and cons of GFR estimation: the Cockcroft-Gault and MDRD equations. – *G. Ital. Nefrol.*, **26**, 2009, № 3, 310-317.
8. Machado, S. et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. – *J. Nephrol.*, **25**, 2012, № 1, 19-31.
9. Renal Disease in Pregnancy. Ed. J. M. Davison, Catherine-Nelson-Piercy, Sean Kehoe and Phillip Baker. Published by RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 2008.
10. Bellomo, R., J. Kellum et C. Ronco. Acute kidney injury. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), published online may **21**, 2012.
11. Lisowska-Myjak, B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. – *Blood Purif.*, **29**, 2010, № 4, 357-365. doi: 10.1159/000309421. Epub 2010 Apr 14.
12. Lafayette, R. AKI in pregnant patient two levels at stake. – *Nephrol. Times*, **3**, 2010, № 5, 9-10.
13. Ganesan, Ch. et E. Sharon. Maynard Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. – *J. Nephrol.*, **24**, 2011, № 5, 554-563.
14. Lattuada, A. et al. Mild to moderate eduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. – *Haematologica*, **88**, 2003, 1029-1034.
15. George, J. N. Clinical practice. thrombotic thrombocytopenic purpura. – *N. Engl. J. Med.*, **354**, 2006, 1927-1935.
16. Martin, J. N. Jr. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. – *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **199**, 2008, 98-104.
17. George, J. N. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS registry, 1989-2007. – *Kidney Int.*, **112**, 2009, Suppl., S52-S54.