

## Беременность у женщин, перенесших атипичный гемолитико-уремический синдром: подходы к планированию и ведению

Ю.В. Коротчаева<sup>1,3</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2,3</sup>, К.А. Демьянова<sup>2,3</sup>, А.Г. Чегодаева<sup>3</sup>, С.В. Апресян<sup>2,3</sup>, А.Р. Габриелян<sup>3</sup>, И.И. Но<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, <sup>3</sup>Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗ г. Москвы

**Для корреспонденции:**  
Ю.В. Коротчаева,  
Москва, 119435,  
Россолимо, 11/5.  
lumis-j@bk.ru.

**Для цитирования:**  
Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Беременность у женщин, перенесших атипичный гемолитико-уремический синдром: подходы к планированию и ведению. *Клин фармакол и тер* 2024;33(3):36-42 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Pregnancy in females with a history of atypical hemolytic uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2024;33(3):36-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-3-36-42.

**Цель.** Изучение исходов беременности у женщин с установленным ранее диагнозом атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС).

**Материал и методы.** В серию наблюдений включали беременных пациенток с ремиссией аГУС, диагностированной ранее на основании наличия острого почечного повреждения (ОПП), сочетавшегося с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией при отсутствии других возможных причин тромботической микроангиопатии (ТМА).

**Результаты.** Серию наблюдений составили 7 случаев беременности в возрасте от 17 до 42 лет у 6 пациенток с аГУС (связанным с беременностью у 3). Длительность ремиссии аГУС до наступления беременности составляла от 2 до 8 лет. Двум женщинам был выполнен медицинский аборт, в то время как 5 беременностей протекали без осложнений и завершились рождением здоровых детей на сроке 37-40 недель (масса тела новорожденных от 2250 до 3970 г), в том числе у двух пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии. Только в 1 из 5 случаев масса тела новорожденного была низкой (менее 2500 г). Экулизумаб во время беременности получали 2 пациентки. Рецидивов ТМА во время беременности или после родоразрешения не было. У пациенток с ХБП функция почек после родов оставалась стабильной.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают возможность успешной беременности у женщин со стойкой ремиссией аГУС. Если пациентка получает поддерживающую терапию экулизумабом, то прерывать ее во время беременности не следует.

**Ключевые слова.** *Атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб, беременность.*

**А**типичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкий вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), проявляющийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), острым ишемическим повреждением почек и других органов, в том числе сердца, головного мозга, легких [1]. В основе ТМА лежит повреждение сосудистого эндотелия с последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла, которое вызывает их окклюзию и ишемию органов. У пациентов с аГУС причиной генерализованной ТМА является неконтролируемая активация альтернативного пути системы комплемента, обусловленная в большинстве случаев мутациями генов, регулирующих ее активность [2,3], что послужило основанием для появления термина “комплементопосредованная ТМА”. В качестве ее триггеров часто выступают различные заболевания и состояния, также способные активировать комплемент. Такими комплементактивирующими состояниями являются, в частности, беременность и ее осложнения, в том числе преэклампсия (ПЭ), отслойка плаценты, кровотечение, акушерские инфекции и хирургические вмешательства [4].

До появления комплементблокирующих препаратов плазмотерапия (предпочтительно в режиме плазмообмена) была единственным методом лечения, хотя она обладает ограниченной эффективностью и не всегда позволяет добиться гематологического ответа, а тем более восстановления функции почек [5]. В то же время комплементблокирующая терапия экулизумабом (моноклональным антителом, взаимодействующим с C5 компонентом комплемента) не только приводит к

быстрому восстановлению гематологических показателей, но и обеспечивает улучшение выживаемости, а в ряде случаев и полную нормализацию функции почек [6]. По данным международного исследования, которое проводилось до появления экулизумаба, через 3 года после первого эпизода ТМА умерли или нуждались в заместительной почечной терапии 48% детей и 67% взрослых пациентов с аГУС [7], в то время как в недавно опубликованном исследовании лечение экулизумабом, применявшимся примерно у половины из 397 пациенток с аГУС, включенных в Международный регистр, привело к увеличению вероятности почечной выживаемости более чем на 80% [8]. В нашем ретроспективном исследовании у 85 пациенток с аГУС, связанным с беременностью, лечение экулизумабом вызывало снижение риска первичной конечной точки, включавшей в себя смерть и терминальную хроническую почечную недостаточность, требующую лечения программным гемодиализом, на 74% и риска смерти от любых причин на 89%, причем раннее назначение препарата (в течение первой недели после дебюта ТМА) позволило избежать летальных исходов и приводило к полному восстановлению функции почек даже у пациенток с тяжелым ОПП, нуждавшихся в лечении гемодиализом [9].

Беременность у пациенток с аГУС сопряжена с риском рецидива ТМА во время беременности или после родов и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при наличии исходного нарушения их функции. Тем не менее, отдельные наблюдения и результаты небольших исследований свидетельствуют о возможности успешной беременности у пациенток с ремиссией аГУС, в том числе получающих лечение диализом или перенесших трансплантацию почки [10,11], хотя имеющийся опыт остается ограниченным.

Целью ретроспективного исследования было изучение исходов беременности у женщин с установленным ранее диагнозом аГУС.

## Материал и методы

В серию наблюдений включали беременных пациенток, у которых диагноз аГУС был установлен до наступления текущей беременности. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (№ 09-23 от 18.05.23). Диагноз аГУС устанавливали на основании сочетания тромбоцитопении ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ), МАГА (снижение содержания гемоглобина  $<120 \text{ г/л}$ , уровня гаптоглобина, повышение активности ЛДГ, наличие шизоцитов в мазке периферической крови, отрицательная проба Кумбса) и ОПП после исключения других причин ТМА. Критерием отсутствия тромботической тромбоцитопенической пурпуры считали активность ADAMTS 13  $>10\%$ . Катастрофический антифосфолипидный синдром и системную красную волчанку исключали на основании отсутствия волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину, антинуклеарного фактора и антител к двуспиральной ДНК. Стадию хронической болезни почек (ХБП) определяли на основании скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI.

Анализ серии наблюдений не предполагал тестирование статистической гипотезы.

## Результаты

Мы наблюдали 7 случаев беременности в возрасте от 17 до 42 лет у 6 пациенток с аГУС, у трех из которых заболвание было ассоциировано с беременностью. Длительность ремиссии аГУС до наступления беременности составляла от 2 до 8 лет. Двум женщинам был выполнен медицинский аборт, в то время как 5 беременностей протекали без осложнений и завершились рождением здоровых детей на сроке 37-40 недель (масса тела новорожденных от 2250 до 3970 г) (табл. 1), в том числе у двух пациенток с ХБП 3 стадии. Только у 1 из 5 новорожденных масса тела была низкой относительно гестационного возраста ( $<2500 \text{ г}$ ). Две пациентки на момент наступления беременности уже получали экулизумаб, а его прием был продолжен. Еще одной женщине экулизумаб был назначен в конце третьего триместра беременности для предотвращения рецидива аГУС после родов.

*Пациентка №1.* В 2011 г. в возрасте 26 лет первая беременность, протекавшая без осложнений, завершилась самостоятельными срочными родами здоровым ребенком. Вторая беременность в 2016 г. в возрасте 31 года на сроке 34 недель осложнилась ПЭ, преждевременной отслойкой плаценты с массивным кровотечением (объем кровопотери 1500 мл) и антенатальной гибелью плода. В течение суток после экстренного оперативного родоразрешения развилась генерализованная ТМА: МАГА (гемоглобин 64 г/л, ЛДГ 1805 ЕД/л, шизоциты 3%), тромбоцитопения (тромбоциты  $41 \times 10^9/\text{л}$ ), ОПП (анурия, креатинин 523 мкмоль/л), поражение печени (АСТ 520 ЕД/л, АЛТ 140 ЕД/л) и легких (дыхательная недостаточность). Диагностирован аГУС. Безотлагательно начата терапия экулизумабом (900 мг еженедельно в течение 4 недель) к концу индукционного курса привела к разрешению полиорганной недостаточности, полному восстановлению гематологических показателей и функции почек. При генетическом скрининге идентифицирована патогенная мутация в гене тромбомодулина. Продолжена поддерживающая терапия экулизумабом (1200 мг каждые 2 недели), отмененная через 2 года в связи со стойкой клинко-лабораторной ремиссией аГУС, которая сохранялась после отмены препарата. В марте 2019 г. в возрасте 34 лет третья беременность, от прерывания которой пациентка отказалась. На сроке 36 недель для профилактики обострения аГУС была возобновлена терапия экулизумабом (Элизария, АО "Генериум"). На сроке 38 недель – самостоятельные роды (здоровая девочка с массой тела 2850 г). После родов признаков рецидива ТМА не отмечено, поэтому через 2 месяца экулизумаб был отменен. В течение последующих 5 лет сохраняется ремиссия заболевания.

*Пациентка №2.* В 2018 г. в возрасте 15 лет перенесла кишечную инфекцию с последующим развитием развернутого симптомокомплекса ТМА: МАГА (гемоглобин 84 г/л, ЛДГ 3056 ед/л), тромбоцитопения ( $124 \times 10^9/\text{л}$ ), ОПП (анурия, креатинин 519 мкмоль/л), поражение

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика 5 случаев успешной беременности у 4 пациенток, перенесших аГУС**

Характеристика аГУС	№1	№2	№3		№4
			Первая беременность	Вторая беременность	
Характеристика аГУС					
Возраст на момент развития ТМА, лет	31	15	20	20	40
Связан с беременностью	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Патогенные мутации генов комплемента	Да	Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Количество эпизодов ТМА	1	1	1	1	1
Экулизумаб	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Количество беременностей до аГУС	1	0	0	0	2
Характеристика индексной беременности					
Возраст, лет	34	17	26	28	42
Срок после аГУС, лет	3	2	6	8	2
Функция почек	Норма	Снижена	Норма	Норма	Снижена
Осложнения беременности	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Экулизумаб во время беременности	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Срок родов, недели	38	38	40	39	37
Масса тела новорожденного, г	2850	2990	3970	3860	2250
Рецидив ТМА после родов	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

центральной нервной системы (нарушение мозгового кровообращения, кома), сердца (гидроперикард) и легких (гидроторакс, интерстициальный отек, двусторонние инфильтраты). При исследовании кала патогенные энтеробактерии выявлены не были, что позволило исключить СТЕС-ГУС. Трансфузии свежесмороженной плазмы стабилизировали состояние пациентки, однако диализзависимая почечная недостаточность сохранялась. Лечение экулизумабом привело к быстрой нормализации гематологических показателей, восстановлению сознания, купированию признаков поражения легких и сердца. В ходе поддерживающей комплементблокирующей терапии отмечено постепенное улучшение функции почек, что позволило прекратить лечение гемодиализом. В исходе острого эпизода ТМА сформировалась ХБП 3б стадии. Комплементблокирующая терапия была продолжена. Сывороточный уровень креатинина постепенно снизился до 165 мкмоль/л. При молекулярно-генетическом исследовании выявлен вариант делеции в гене *CFHRI*, ассоциированный с развитием аГУС. В 2021 г. в возрасте 17 лет при плановом обследовании перед очередным введением экулизумаба диагностирована беременность сроком 16-17 недель. Сывороточный уровень креатинина составил 160-170 мкмоль/л, количество тромбоцитов –  $160 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 89 г/л. Терапия экулизумабом (Элизария) была продолжена. Дополнительно были назначены ацетилсалициловая кислота для профилактики ПЭ и препараты эритропоэтина и железа. Беременность протекала без осложнений и завершилась самостоятельными родами (здоровый мальчик с массой тела 2990 г и ростом 50 см) на сроке 38 недель. После родов прогрессирования ХБП и рецидива ТМА не отмечено. Продолжается лечение экулизумабом.

**Пациентка №3.** В 2012 г. в возрасте 20 лет перенесла аГУС, развившийся после эпизода диареи. Помимо МАГА, тромбоцитопении и ОПП, нуждавшегося в лечении гемодиализом, имело место тяжелое поражение ЦНС (кома) и легких, представленное нарастающей дыхательной недостаточностью, потребовавшей

установки трахеостомы и искусственной вентиляции легких. В связи с недоступностью в тот момент экулизумаба проводилась плазмотерапия в режимах плазмообмена и плазмотрансфузий (суммарно введено 30 л плазмы), что позволило не только полностью восстановить гематологические показатели, но и купировать полиорганную недостаточность и привело к стойкой ремиссии заболевания. В последующие 6 лет функция почек оставалась нормальной, признаки ТМА отсутствовали.

В 2018 г. в возрасте 26 лет наступила первая беременность, во время которой пациентка наблюдалась в центре помощи беременным с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. При регулярном контроле показателей крови и мочи изменения отсутствовали, а на сроке 40 недель – самостоятельные срочные роды (здоровая девочка с массой тела 3970 г и ростом 54 см). Вторая беременность через 2 года (в 2020 г.) также протекала без осложнений, хотя с конца второго триместра наблюдалось повышение АД до 135/86 мм рт. ст., купированное назначением альфа-метилдопы. Беременность завершилась самостоятельными срочными родами (здоровая девочка с массой тела 3860 г и ростом 54 см). Обострения ТМА не было как после первых, так и вторых родов.

**Пациентка №4.** Первая и вторая беременности в возрасте 30 и 35 лет (в 2008 и 2015 гг.) осложнились развитием ПЭ и преждевременными родами на сроках 35 и 36 недель соответственно, но завершились рождением здоровых детей. Третья беременность в возрасте 40 лет (2018 г.) на сроке 35 недель также осложнилась ПЭ с преждевременной отслойкой плаценты, антенатальной гибелью плода и кровопотерей (800 мл) во время экстренного кесарева сечения. В раннем послеродовом периоде (в течение 24 ч) развилась острая ТМА с признаками МАГА (гемоглобин 49 г/л, ЛДГ 3280 ед/л), тромбоцитопенией ( $77 \times 10^{12}$ /л) и анурическим диализпотребным ОПП. Несмотря на низкое число тромбоцитов, на 4-й день после родов была выполнена биопсия почки, подтвердившая наличие ТМА. Установлен диаг-

ноз аГУС и начата плазмотерапия. После всего двух сеансов плазмообмена были купированы гемолиз и тромбоцитопения, отмечено частичное восстановление диуреза (до 500 мл), однако гиперкреатининемия сохранялась, в связи с чем заместительная почечная терапия была продолжена. В ходе лечения отмечено полное восстановление диуреза и снижение сывороточной концентрации креатинина, что позволило прекратить диализ через 8 месяцев от начала заместительной почечной терапии. В исходе перенесенного аГУС сформировалась ХБП 3б стадии (сывороточный креатинин 150–160 мкмоль/л, расчетная СКФ 37–34 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), однако у нефролога не наблюдалась. В возрасте 42 лет (2020 г.) наступила четвертая беременность, во время которой пациентка своевременно в женскую консультацию не обратилась, хотя анализы периодически контролировала. На сроке 15 недель сывороточный уровень креатинина составлял 125 мкмоль/л. Госпитализирована в роддом с предвестниками родов на сроке 37 недель, выполнено кесарево сечение. Родилась здоровая девочка с низкой массой тела относительно гестационного возраста (2250 г). После родов рецидива ТМА не наблюдали.

*Пациентка №5.* В возрасте 25 и 26 лет (2006 и 2007 гг.) две неосложненных беременности, завершившиеся рождением здоровых детей. В возрасте 33 лет (2014 г.) внематочная беременность, осложнившаяся массивным кровотечением. В возрасте 34 лет (2015 г.) во время четвертой беременности на сроке 34 недель – ПЭ и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Экстренное кесарево сечение осложнилось кровотечением (1300 мл). После родоразрешения развился аГУС, проявлявшийся диализпотребным ОПП (креатинин 745 мкмоль/л), МАГА (гемоглобин 49 г/л, ЛДГ 3416 ЕД/л, гаптоглобин 0,18 г/л) и тромбоцитопенией ( $100 \times 10^9$ /л). Однократно выполнена трансфузия свежзамороженной плазмы (1,5 л). Через месяц появился диурез, сывороточный уровень креатинина снизился (до 250 мкмоль/л), в связи с чем заместительная почечная терапия была прекращена. Проведенная через 3 месяца биопсия почки выявила нефросклероз с признаками ТМА. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена патогенная мутация фактора Н, что подтвердило диагноз аГУС. Через год после родов сохранялась ХБП 3б стадии. Сывороточный уровень креатинина составил 180 мкмоль/л (СКФ 31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В это время наступила четвертая беременность, которая была прервана по медицинским показаниям из-за высокого риска как рецидива аГУС, так и прогрессирования почечной недостаточности. До настоящего времени сохраняются признаки ХБП 3б стадии (содержание креатинина 130–140 мкмоль/л, расчетная СКФ 44–41 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Рецидивов ТМА не зарегистрировано..

*Пациентка №6.* В возрасте 3 лет в 2002 г. перенесла аГУС (МАГА, тромбоцитопения, диализпотребное ОПП). Плазмотерапия привела к полному гематологическому ответу и восстановлению функции почек. В

2003 г. при биопсии почки выявлены признаки хронической ТМА. В дальнейшем заболевание носило рецидивирующий характер. Всего было отмечено 7 рецидивов ТМА, которые купировались сеансами плазмообмена. В 2014 г. при молекулярно-генетическом исследовании выявлены патогенные мутации в генах МСР и фактора Н. При расспросе выяснено, что родители пациентки находятся в близкородственном браке (двоюродные сибсы). Учитывая частые рецидивы ТМА у пациентки с несомненным аГУС, была назначена терапия экулизумабом, прекратившая рецидивирование заболевания. Однако длительное течение почечной ТМА привело к формированию ХБП 3а стадии (сывороточный креатинин 120–140 мкмоль/л, расчетная СКФ 55–45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Летом 2022 г. в возрасте 23 лет наступила первая беременность. При обследовании признаки микроангиопатического гемолиза отсутствовали, количество тромбоцитов было в пределах нормы, показатели функции почек не ухудшились. Тем не менее, несмотря на отсутствие показаний, врачами по месту жительства пациентке было рекомендовано прерывание беременности из-за терапии экулизумабом. В августе 2022 г. в связи с подготовкой и выполнением медицинского аборта были пропущены две плановые инфузии препарата. Операция осложнилась маточным кровотечением. После прерывания беременности отмечено прогрессирование ХБП: сывороточный уровень креатинина увеличился до 196 мкмоль/л, расчетная СКФ снизилась до 31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Обсуждение

Наша серия наблюдений подтверждает возможность неосложненного течения беременности и рождения здоровых детей у пациенток, ранее перенесших аГУС, в том числе связанный с беременностью. К моменту наступления беременности у всех женщин сохранялась ремиссия заболевания, достигнутая в исходе эпизода острой ТМА независимо от примененной в момент манифестации тактики лечения (плазмотерапия или комплементблокирующая терапия). Наличие ХБП 3 стадии у 4 пациенток (3б стадии у 3 и 3а стадии у 1) не противоречит представлению о ремиссии аГУС, поскольку в течение многолетнего наблюдения у этих пациенток отсутствовали клинико-лабораторные признаки ТМА, а нарушение функции почек, сформировавшееся после перенесенного острого процесса, не прогрессировало.

Опубликованные к настоящему времени исследования и наш, хотя и небольшой, опыт свидетельствуют о том, что ни перенесенный аГУС, ни продолжающаяся комплементблокирующая терапия экулизумабом сами по себе не могут служить основанием для прерывания беременности. Оценивая в каждом конкретном случае возможность пролонгирования беременности, необходимо учитывать как медицинские факторы (длительность ремиссии, течение аГУС, наличие ХБП и т.п.), так и мнение женщины, которой необходимо предоставить информацию не только о риске, связанном с

рецидивом угрожающего жизни заболевания, чреватым развитием тяжелых акушерских осложнений вплоть до гибели плода, и прогрессирования ХБП, но и возможности благоприятного исхода беременности. Обсуждать предполагаемые проблемы с женщинами репродуктивного возраста целесообразно до зачатия. В противном случае можно столкнуться с ситуацией, когда беременная пациентка с аГУС в анамнезе не появляется в женской консультации, не наблюдается у нефролога и обращается к врачу только в случае развития осложнений или непосредственно перед родами, как это произошло с описанной в данной работе пациенткой (№4). Хотя беременность завершилась вполне благополучно, ребенок родился с низкой относительно гестационного возраста массой тела, свидетельствующей о внутриутробном страдании, что неудивительно у пациентки с ХБП 3б стадии. Однако этого осложнения можно было бы избежать, если бы женщина была настроена на тщательное наблюдение акушером и нефрологом.

Хотя количество пациенток в нашей серии наблюдений было небольшим, полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными. E. Rondeau и соавт. на основании международного регистра проанализировали исходы 44 беременностей у 41 пациентки с ранее перенесенным аГУС [10]. В 23% случаев беременности были прерваны по медицинским показаниям или желанию женщины, однако остальные беременности завершились рождением живых детей. Частота невынашивания плода была сопоставимой с таковой в общей популяции. Рецидивы ТМА в период гестации зарегистрированы в 12% случаев.

При обсуждении возможности сохранения беременности у пациентки с аГУС в анамнезе на основании наших и ранее опубликованных данных можно выделить несколько потенциальных сценариев.

- *Беременность у пациентки с ХБП 3-5 стадии.*

В данной ситуации тактику ведения в первую очередь диктует выраженность почечной недостаточности, развившейся у молодой женщины в исходе первого острого эпизода ТМА как проявления аГУС, особенно если была проведена только плазматерапия или лечение экулизумабом инициировано в поздние сроки (более 2 недель) от дебюта заболевания, и сохраняющейся на момент зачатия [9]. Беременность у пациенток с ХБП 3-4 стадии сопряжена с высоким риском осложнений, в том числе артериальной гипертензии, преэклампсии, преждевременных родов и др., а также дальнейшего ухудшения функции почек вплоть до быстрого достижения терминальной почечной недостаточности с потребностью в заместительной почечной терапии [12,13], поэтому сывороточный уровень креатинина более 200 мкмоль/л или его прогрессирующее нарастание до этого значения служат основаниями для прерывания беременности. Тем не менее, накапливаются данные о возможности успешной беременности у пациенток с ХБП 3-4 стадии [14,15]. В представленной серии наблюдений ХБП 3 стадии была диагностирована у 4 из 6 женщин. Двоим из них был выполнен аборт, а у двоих

пациенток беременность была сохранена, протекала без осложнений и завершилась рождением здоровых детей. Важно подчеркнуть, что у одной женщины терапия экулизумабом продолжалась в стандартном поддерживающем режиме, не потребовавшем коррекции дозы препарата, как этого можно было бы ожидать при развивающейся беременности, о чем свидетельствует опыт ведения пациенток с пароксизмальной ночной гемоглобинурией [16]. Следует отметить, что у одной пациентки после аборта было отмечено нарастание сывороточного уровня креатинина, причину которого трудно трактовать однозначно. Очевидно, что имело место "ОПП на ХБП", вероятно, обусловленное либо начинающимся рецидивом ТМА вследствие пропуска инфузий экулизумаба, либо острым ишемическим канальцевым некрозом, вызванным послеоперационным кровотечением. Описанный случай остался единственным в нашей небольшой когорте пациенток, у остальных женщин функция почек после родов или прерывания беременности не ухудшилась. Однако он заставляет задуматься о том, что у пациенток, перенесших аГУС, прерывание беременности может представлять собой, возможно, больший риск, чем ее пролонгирование.

Несмотря на то, что терминальная стадия ХБП приводит к снижению репродуктивной функции, в последние годы случаи беременности на фоне лечения диализом регистрируются все чаще [17,18]. Это в полной мере можно отнести и к пациенткам с терминальной почечной недостаточностью в исходе ТМА. В уже упомянутом исследовании E. Rondeau и соавт. у 2 из 3 женщин, находившихся на лечении гемодиализом после перенесенного аГУС, и 2 из 5 пациенток, перенесших трансплантацию почки, беременность завершилась рождением живых детей, причем все случаи успешной беременности были зарегистрированы на фоне терапии экулизумабом [10].

- *Беременность у пациентки, получающей поддерживающую терапию экулизумабом.*

Нужно ли прерывать поддерживающую терапию экулизумабом при наступлении беременности у пациенток, перенесших аГУС? В нашем исследовании беременность наступила на фоне лечения экулизумабом у 2 из 6 женщин. У одной из них применение экулизумаба было расценено врачами как основание для прерывания беременности, хотя в инструкции указано, что экулизумаб может применяться во время беременности, если его предполагаемая польза для матери превышает риск для плода. У другой пациентки комплементблокирующая терапия была продолжена, беременность протекала без осложнений и в срок завершилась рождением здорового ребенка. Опыт изучения фармакокинетики экулизумаба во время беременности ограничен, однако полагают, что препарат плохо проникает через плаценту, поэтому его концентрация в крови плода обычно недостаточна для подавления системы комплемента [19]. G. Socie и соавт. на основании базы данных фармаконадзора проанализировали результаты применения

экулизумаба во время беременности у 434 женщин, страдавших пароксизмальной ночной гемоглобинурией (у 335) или аГУС (у 99) [11]. Частота рождения живых детей в целом составила 72% при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и 59% при аГУС, а частота прерывания беременности — 8% и 20% соответственно. Авторы зарегистрировали один случай серьезной инфекции у новорожденного, однако она развилась через 12 дней после родов и по мнению лечащего врача не была связана с лечением экулизумабом. Признаков тератогенности экулизумаба не выявлено [20]. В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что отменять поддерживающую терапию экулизумабом в случае наступления беременности у пациентки с аГУС не следует, учитывая предполагаемую безопасность препарата для плода. В нашем исследовании у 2 пациентов во время беременности использовался биоаналог оригинального экулизумаба (Элизария). Его биоаналогичность оригинальному препарату была подтверждена результатами доклинических и клинических исследований [21-24]. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности биоаналога у разных категорий пациентов с аГУС [25-27].

• *Беременность у пациентки, не получающей экулизумаб.*

Нужно ли назначать экулизумаб пациентке, перенесшей аГУС, для профилактики рецидивов ТМА во время беременности или после родов? У части пациенток с аГУС поддерживающую терапию экулизумабом удается прекратить после достижения стойкой ремиссии заболевания, хотя отмена препарата может привести к рецидиву ТМА [28]. Некоторым пациенткам с аГУС не назначают экулизумаб, если первый эпизод ТМА удалось купировать с помощью плазматерапии, а в дальнейшем рецидивы заболевания отсутствуют. В нашем исследовании 4 случая успешной беременности были отмечены у 3 женщин, не получавших экулизумаб на момент зачатия. У всех пациенток отмечалась ремиссия заболевания продолжительностью от 2 до 8 лет. У одной из них возобновление комплементблокирующей терапии на 36-й неделе гестации было обусловлено опасением врачей, мало знакомых с особенностями аГУС, по поводу рецидива заболевания, хотя срок ремиссии и неосложненное течение беременности, скорее, свидетельствовали против такой возможности. Терапия экулизумабом оказалась краткой и была прекращена через 2 месяца после родов. В трех других случаях у женщин, которые ранее не получали экулизумаб, его назначение во время беременности не потребовалось (в том числе у одной пациентки, имевшей после перенесенного аГУС две успешные беременности). В исследовании E. Rondeau и соавт. частота рождения живых детей у женщин, получавших и не получавших экулизумаб во время беременности, составила 88,2 и 82,4% соответственно [10]. Гестационный возраст (медианы 34 и 37 недель соответственно) и масса тела новорожденных (2,9 и 3,3 кг) также существенно не различались между группами. Как указано выше, авторы зарегистри-

ровали 4 случая ТМА во время беременности, лишь один из которых наблюдался на фоне терапии экулизумабом. Результаты нашего и других исследований свидетельствуют о том, что в случае стойкой ремиссии аГУС возобновлять или инициировать терапию экулизумабом во время беременности нет необходимости. Однако необходимо учитывать риск развития рецидива ТМА, особенно при осложненной беременности, и ежемесячно контролировать сывороточный уровень креатинина, содержание гемоглобина и количество тромбоцитов в крови и активность ЛДГ. Следует предусмотреть также возможность консультаций специалиста, имеющего опыт диагностики и лечения аГУС, связанного с беременностью, и неотложной инициации лечения экулизумабом. Регулярный контроль лабораторных признаков ТМА и функции почек обоснован у всех пациенток, перенесших аГУС, в том числе продолжающих терапию экулизумабом.

Недавно для лечения аГУС был предложен новый препарат — равулизумаб, который по строению сходен с экулизумабом, но оказывает более длительное действие, что позволяет увеличить интервал дозирования до 8 недель. Опыта его применения у беременных женщин нет, поэтому в таких случаях препаратом выбора остается экулизумаб [29]. Для индукционной терапии аГУС, в том числе связанного с беременностью, также лучше применять препарат короткого действия.

## Заключение

Результаты нашего исследований подтверждают возможность благоприятного течения беременности и рождения живых детей у пациенток, перенесших аГУС, в том числе достигших поздних стадий ХБП. При решении вопроса о возможности сохранения беременности у таких пациенток необходимо учитывать не только степень нарушения функции почек и особенности течения заболевания, но и желание женщины иметь детей. Если пациентка продолжает поддерживающую терапию экулизумабом на момент зачатия, то прекращать ее во время беременности не следует. В то же время при стойкой ремиссии аГУС, сохраняющейся после прекращения поддерживающей терапии экулизумабом, по-видимому, нет необходимости возобновлять лечение в случае наступления беременности.

## Конфликт интересов: нет.

1. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022;400:1722-40.
2. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):43-50 (In Russ.)].
3. Fakhouri F, Fromeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(8): 543-53.
4. Korotchaeva Y, Kozlovskaya N, Shifman E, et al. Complement-activating conditions as potential triggers of pregnancy-related atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2021;14(12):2620-2.
5. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019;34(3):171-354.
6. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. Комплементблоки-

- рующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. *Клин фармакол тер* 2023;22(2):7-14 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7-14 (In Russ.)].
7. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, 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;5:1844-59.
  8. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome: a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34: 1581-90.
  9. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Моисеев С.В. Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток. *Клин фармакол тер* 2023;32(3):36-43 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Shifman E, Moiseev S. Eculizumab for pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective study in 85 patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):36-43 (In Russ.)].
  10. Rondeau E, Ardissino G, Caby-Tosi MP, et al; Global aHUS Registry. Pregnancy in women with atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 2022;146(1):1-10.
  11. Socić G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 2019;185(2):297-310.
  12. Jeyaraman D, Walters B, Bramham K, et al. Adverse pregnancy outcomes in pregnant women with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2024 Mar 15. doi: 10.1111/1471-0528.17807.
  13. de Jong MFC, van Hamersvelt HW, van Empel IWH, et al. Summary of the Dutch Practice Guideline on Pregnancy Wish and Pregnancy in CKD. *Kidney Int Rep* 2022;7(12):2575-88.
  14. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. и др. Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2021;93(6):685-92 [Demjanova KA, Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, et al. Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv* 2021;93(6):685-92 (In Russ.)].
  15. Wiles K, Webster P, Seed PT, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(11):2008-17.
  16. Manning JE, Anderson RM, Hill A, Zeidan D, Ciantar E. Pregnancy outcomes in women receiving eculizumab for the management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Obstet Med* 2022;15(1):45-9.
  17. Shah S, Weinhandl E, Leonard AC, et al. Pregnancies in women with kidney failure on home dialysis in the United States. *Kidney Int Rep* 2024;9(4):907-18.
  18. Беспалова А.В., Бондаренко Т.В., Козловская Н.Л. и др. Успешное завершение беременности у пациентки с терминальной почечной недостаточностью, более 10 лет находящейся на лечении программным гемодиализом (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2014;16(4):480-7 [Bespalova AV, Bondarenko TV, Kozlovskaya NL, et al. Successful pregnancy in patient with terminal renal failure treated with hemodialysis for more than 10 years. *Nefrologiya i dializ* 2014;16(4):480-7 (In Russ.)].
  19. Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol* 2019;32(1):17-25.
  20. UK Teratology Information Service (2017) Use of eculizumab in pregnancy. UK Teratology Information Service.
  21. Gusarova V, Degterev M, Lyagosokin I, et al. Analytical and functional similarity of biosimilar Elizaria® with eculizumab reference product. *J Pharmaceut Biomed Anal* 2022;220(1):115004.
  22. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1):3748.
  23. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77-84.
  24. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021; 100(11):2689-98.
  25. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J* 2020;8(2):37-40.
  26. Лавришчева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив* 2020;92(6):5-9.
  27. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Elizarii® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(5):225-9.
  28. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clin Kidney J* 2021;14(9):2075-84.
  29. Menne J. Is ravulizumab the new treatment of choice for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)? *Kidney Int* 2020;97(6):1106-8.

## Pregnancy in females with a history of atypical hemolytic uremic syndrome

Yu. Korotchaeva<sup>1,3</sup>, N. Kozlovskaya<sup>2,3</sup>, K. Demjanova<sup>2,3</sup>, A. Chegodaeva<sup>3</sup>, S. Apresyan<sup>2,3</sup>, A. Gabrielyan<sup>3</sup>, I. No<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov University, <sup>2</sup>Russian University of Peoples Friendship, <sup>3</sup>Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the outcomes of pregnancy in females with a history of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).

**Material and methods.** We studied outcomes of 7 pregnancies in 6 females aged 17 to 42 years with stable remission of aHUS (associated with previous pregnancy in 3 of them).

**Results.** Pregnancy outcomes included medical abortion in 2 cases and delivery of alive newborns in 5 cases (gestational age 37-40 weeks, birth weight 2250-3970 g). Two patients were treated with eculizumab during pregnancy. There were no relapses of aHUS during pregnancy or after delivery.

**Conclusion.** Successful pregnancy is possible in selected females with sustained remission of aHUS. Maintenance treatment with eculizumab should not be discontinued during pregnancy in such patients.

**Key words.** *Atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab, pregnancy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** Y. Korotchaeva. Rossolimo, 11/5, Moscow, Russia.

**To cite:** Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demjanova K, et al. Pregnancy in females with a history of atypical hemolytic uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(3):36-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-3-36-42.