

<https://doi.org/10.26442/terarkh201890628-34>

© Коллектив авторов, 2018

## Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных

Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ<sup>1</sup>, Ю.В. КОРОТЧАЕВА<sup>1</sup>, Е.М. ШИФМАН<sup>2</sup>, Л.А. БОБРОВА<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

### Резюме

Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является одной из причин развития острого повреждения почек (ОПП) и может определять прогноз как у матери, так и у ребенка.

**Цель исследования.** Анализ особенностей клинической картины и течения акушерского аГУС, манифестировавшего ОПП.

**Материал и методы.** С 2011 по 2017 г. наблюдались 45 пациенток в возрасте от 16 до 42 лет, у которых аГУС развился во время беременности или непосредственно после родов.

**Результаты и обсуждение.** У всех пациенток отмечалось развитие ОПП (уровень креатинина сыворотки – 521,5±388,0 мкмоль/л), при этом у 93,3% женщин тромботическая микроангиопатия носила системный характер с развитием полиорганной недостаточности (ПОН). Среднее число пораженных органов составило 3,7±1,2. У всех пациенток развитию аГУС предшествовали акушерские осложнения, оперативные вмешательства, инфекция и т. д. В исходе аГУС у 53,4% женщин отмечено полное восстановление функции почек, у 11,1% развилась хроническая болезнь почек 4–5-й стадий, у 35,5% – диализ-зависимая терминальная почечная недостаточность. Летальность среди всех пациенток составила 23,9%, перинатальная смертность – 32,6%. При раннем старте терапии Экулизумабом (в течение 1–2 нед от дебюта аГУС), по сравнению с началом терапии позже 3 нед, шансы благоприятного исхода для матери увеличиваются в 5,33 раза, а шансы полностью восстановить функцию почек – в 48,7 раза.

**Заключение.** Акушерский аГУС характеризуется развитием ОПП в 100% случаев. У подавляющего большинства пациенток акушерский аГУС протекает с развитием ПОН. Своевременная диагностика аГУС и незамедлительное начало терапии экулизумабом позволяют не только спасти жизнь пациенткам с аГУС, но и полностью восстановить их здоровье.

*Ключевые слова:* атипичный гемолитико-уремический синдром, острое почечное повреждение, беременность, экулизумаб.

## Atypical hemolytic-uremic syndrome as one of the causes of acute kidney injury in pregnant women

N.L. KOZLOVSKAYA<sup>1</sup>, Yu.V. KOROTCHAEVA<sup>1</sup>, E.M. SHIFMAN<sup>2</sup>, L.A. BOBROVA<sup>3</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;<sup>2</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is one of the reasons for the development of acute kidney injury (AKI) and can determine the prognosis of both mother and child.

**Aim.** Analysis of clinical manifestations, course and outcomes of obstetric aHUS.

**Materials and methods.** 45 patients with aHUS development during pregnancy or immediately after childbirth were observed between 2011 and 2017, age from 16 to 42 years.

**Results and discussion.** All patients had AKI (serum creatinine 521,5±388,0 μmol/l, oliguria or anuria that required initiation of hemodialysis). 93.3% pts had extrarenal manifestations of TMA with the development of multiple organ failure (MOF). The mean number of damaged organs was 3,7±1,2. In all patients, the development of aHUS was preceded by obstetric complications, surgery, infection, etc. In the outcome: 53.4% women showed complete recovery of renal function, 11.1% developed CKD 4–5 stages, 35.5% had dialysis-dependent end-stage renal failure (ESDR). Maternal mortality was 23.9%. Perinatal mortality was 32.6%. The early start of eculizumab treatment (within 1–2 weeks from the onset of aHUS), compared with therapy start after 3 weeks, increased the chances of favorable outcome for mother in 5.33 times, and the chances for normalization of renal function in 48.7 times.

**Conclusion.** Obstetric aHUS is characterized by the development of AKI in 100% of cases. In most patients, the obstetric aHUS occurs with the development of MOF. Timely diagnosis of aHUS and immediate treatment by eculizumab allows not only to save the life of patients, but also completely restore their health.

*Key words:* atypical hemolytic uremic syndrome, acute kidney injury, pregnancy, eculizumab.

АГ – артериальная гипертензия  
 аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром  
 АД – артериальное давление  
 АЛТ – аланинаминотрансфераза.  
 АПК – альтернативный путь комплемента  
 АСТ – аспартатаминотрансфераза  
 ГД – гемодиализ  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ДИ – доверительный интервал  
 КАС – комплемент-активирующие состояния  
 КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром  
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
 МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия  
 НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОПП – острое повреждение почек  
 ОШ – отношение шансов  
 ПВВГДФ – продленная вено-венозная гемодиализация  
 ПО – плазмообмен  
 ПОН – полиорганная недостаточность  
 ПУ – протеинурия  
 ПЭ – преэклампсия  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СЗП – свежемороженая плазма  
 ТМА – тромботическая микроангиопатия  
 тПН – терминальная почечная недостаточность  
 ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
 ЦНС – центральная нервная система

Острое повреждение почек (ОПП) является серьезным осложнением беременности и послеродового периода, обуславливающим высокую материнскую и перинатальную смертность. Согласно некоторым исследованиям, показатели материнской смертности и потерь плода у пациенток с акушерским ОПП составляют до 30 и 60% соответственно [1]. При этом, несмотря на заметное снижение за последние 50 лет во всем мире заболеваемости ОПП, связанной с беременностью (что, в первую очередь, является следствием улучшения акушерской и пренатальной помощи и уменьшения числа незаконных абортов) [2, 3], частота развития этого осложнения остается высокой даже в развитых странах [4]. В настоящее время на долю беременных приходится 15–20% всех случаев ОПП, которое, как правило, осложняет вторую половину беременности или послеродовой период [5–7].

Одной из причин развития ОПП в конце III триместра и после родов является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое (орфанное) хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромбоцитарная микроангиопатия – ТМА) [8–10]. Клинически аГУС, как и другие формы ТМА, проявляется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и ОПП. При этом акушерский аГУС отличается особенно тяжелым прогрессирующим течением ОПП с развитием у 75% больных терминальной почечной недостаточности (тПН), требующей лечения гемодиализом, либо в исходе острого эпизода, либо достигающих ее в течение года от начала болезни. В то же время своевременное начало патогенетической терапии комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, существенного улучшения функции почек, положительной динамики со стороны других пораженных органов и даже добиться полного выздоровления.

Цель нашего исследования – изучить особенности клинической картины и течения акушерского аГУС, манифестировавшего ОПП.

## Материалы и методы

В исследование включены 45 пациенток с верифицированным диагнозом аГУС, ассоциированным с беременностью, которые получали лечение в перинатальных центрах Российской Федерации с последующим переводом в ряде случаев в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период 2011–2017 гг. Регистр пациенток с данной патологией продолжает пополняться случаями, география которых включает любые регионы страны.

Диагноз аГУС устанавливался на основании сочетания МАГА, тромбоцитопении и ОПП при исключении других причин развития острой ТМА: тромбоцитарной тромбоци-

топенической пурпуры (ТПП), катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС).

*Статистический анализ данных.* Статистический анализ включал методы описательной статистики: расчет относительных частот с 95% доверительным интервалом (ДИ), средние значения, их ошибки и 95% ДИ, стандартные отклонения измеряемых показателей, а также медианы и квартили для показателей, выборочное распределение вероятности которых существенно отклонялось от нормального, либо если указанные параметры стали более информативными для характеристики исследуемых величин. Для проверки статистической значимости различия частоты между группами использовался критерий  $\chi^2$ . Сравнительное исследование силы и значимости эффекта различных схем терапии экулизумабом проводилось с использованием отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ. Уровень значимости при проверке гипотезы о равенстве частот или средних значений принят равным 0,05.

## Результаты

Средний возраст пациенток на момент манифестации аГУС составил  $29,4 \pm 6,5$  года (16–42 года). Более чем у  $\frac{2}{3}$  пациенток – 68,9% (31 из 45) – данная беременность была повторной, при этом у подавляющего большинства (96%) повторнородящих все предшествующие беременности протекали физиологически и завершились родами в срок с рождением здоровых детей. Настоящая беременность протекала с осложнениями у 77,7% пациенток (35 из 45). К осложнениям беременности относили угрозу выкидыша, анемию, тромбоцитопению, повышение АД, протеинурию (ПУ), антенатальную гибель плода и др. Число осложнений и их частота постепенно возрастали от I триместра (17,8% пациенток) к III триместру (II – 48,8%, III – 75,5%). Сроки развития аГУС варьировали от 18-й недели беременности до 8-х суток после родов.

У 88,8% пациенток (40 из 45) аГУС развивался в конце III триместра (33,3%) или после родоразрешения (55,5%), во II триместре манифестация аГУС наблюдалась только в 11,2% случаев (5 пациенток). Практически у всех пациенток (43 из 45; 95,6%) после родов наблюдалось ухудшение состояния. Во всех случаях развитию аГУС предшествовали в различных комбинациях дополнительные комплемент-активирующие состояния (КАС): диарея, пищевая токсикоинфекция, преэклампсия (ПЭ), ручное отделение плаценты, кровотечение (в результате операции кесарева сечения, ручного отделения плаценты), операция кесарева сечения и/или ампутации матки, сепсис (**рис. 1**).

Все пациентки имели полный симптомокомплекс ТМА: резкое снижение числа тромбоцитов ( $52,0 \pm 34,4$  тыс. в 1 мкл), уровня гемоглобина (Hb;  $64,0 \pm 16,4$  г/л; при этом у половины пациенток уровень Hb составлял  $< 63,0$  г/л, а у 75% женщин не превышал 76,0 г/л; минимальное значение Hb составило 32,0 г/л) с выраженным повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ;  $2516,5 \pm 2379,7$  ЕД/л), подтверждающим наличие микроангиопатического гемолиза (МАГА; **табл. 1**).

Поражение почек наблюдалось у всех без исключения пациенток (100%) и было представлено ОПП с быстро нарастающим повышением уровня сывороточного креатини-

### Сведения об авторах:

*Козловская Наталья Львовна* – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

*Шифман Ефим Муневич* – д.м.н., проф. каф. анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

*Боброва Лариса Александровна* – с.н.с. НИО здоровьесохраняющих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

### Контактная информация:

*Коротчаева Юлия Вячеславовна* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(916)181-04-67; e-mail: lumis-j@bk.ru; ORCID 0000-0002-0880-6346

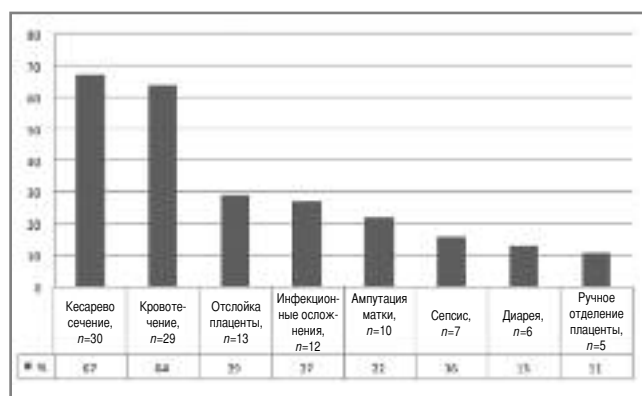


Рис. 1. Частота КАС, предшествующих акушерскому аГУС

на ( $521,5 \pm 388,0$  мкмоль/л), олигурией или анурией. У 86,6% родильниц (39 из 45) потребовалось лечение диализными методами, в том числе у 90% – продленной веновенозной гемодиализацией (ПВВГДФ), которое началось в 1–5-е сутки от дебюта болезни.

Артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 75,5% пациенток (34 из 45). Систолическое АД (САД) колебалось от 80 до 230 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – от 35 до 130 мм рт. ст. У 50% пациенток отмечена тяжелая АГ со значениями САД, превышающими 150 мм рт. ст., а ДАД – 100 мм рт. ст.

У подавляющего большинства пациенток (93,3%, 42 из 45) ТМА носила системный характер с развитием полиорганной недостаточности (ПОН). Среди всех экстраренальных проявлений наиболее часто регистрировались поражение печени (82,2%; гипертрансаминаземия с преобладанием повышения уровня АСТ, свидетельствующая об ишемическом характере повреждения) и легких (75,5%; отек легких, массивная двусторонняя инфильтрация легочной ткани, прогрессирующая дыхательная недостаточность с потребностью в вентиляционной поддержке в  $\frac{3}{4}$  случаев). У 57,7% пациенток наблюдалось поражение центральной нервной системы (ЦНС), представленное тяжелой энцефалопатией, угнетением сознания вплоть до комы, развитием генерализованного судорожного синдрома. Несколько менее четверти (22,2%) пациенток имели эпизоды нарушения зрения. Поражение сердца составило чуть более четверти случаев (28,9%) и в большинстве случаев проявлялось при-

знаками острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей, снижением фракции выброса по данным эхокардиографии (минимальное значение – 22%). У одной пациентки развился острый инфаркт миокарда, верифицированный данными электрокардиографии и повышением уровня тропонина. Его некоронарогенная природа подтверждена на коронарографии отсутствием патологических изменений в магистральных коронарных артериях (табл. 2).

Большее половины пациенток (55,5%; 25 из 45) имели, помимо ОПП, поражение трех и более органов и систем одновременно. Как правило, превалировало сочетание «почки – печень – легкие – ЦНС» (почти 66,7%).

Лечение практически всех пациенток с аГУС (97,8%; 44 из 45 случаев) включало в себя введение свежезамороженной плазмы (СЗП), объемы которой значительно варьировали. Почти в равных соотношениях использовались либо только трансфузии СЗП, либо сочетание трансфузий с плазмообменом – у 20 (45,5%) и 19 (43,2%) пациенток соответственно. Пяти пациенткам (11,3%) проводилось лечение СЗП только в режиме плазмообмена. Помимо плазматерапии, пациенткам назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) и симптоматическая терапия (антибактериальная, дезинтоксикационная, антигипертензивная).

Патогенетическая терапия комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб проводилась 23 из 45 (51,1%) пациенток, при этом сроки начала терапии и ее продолжительность значительно варьировали. В зависимости от сроков начала лечения экулизумабом все пациентки условно разделены на три группы: «<1 нед» – группа с ранним стартом терапии (уже в течение 1-й недели, но не раньше 4-го дня от манифестации заболевания), в которую вошли 11 (47,8%); «1–2 нед» – 7 (26,1%) пациенток, которым препарат назначали в течение 2-й недели, но не позднее 15-го дня течения болезни, и «>3 нед» – 5 пациенток, начавших лечение достаточно поздно, в сроки от 23 до 120 дней от дебюта аГУС. Только две пациентки получили экулизумаб однократно. Половине всех женщин, получавших препарат, он назначался в индукционном режиме со средним числом инфузий, равным четырем. Длительное лечение экулизумабом со средним сроком, равным 11,5 мес, проведено 10 пациенткам (43,5%), однако в основном продолжительность терапии не превышала 18 мес. Максимальный срок лечения к настоящему времени составил 3,5 года. У 15 из 23 пациенток (65,2%) на момент данного исследования препарат отменен.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС

Показатель	Норма	M±m	Me [25-й; 75-й перцентили]	Min	Max
Систолическое АД		150,0±34,0	150 [140; 180]	80,0	230,0
Диастолическое АД		92,4±19,2	100 [95; 100]	35,0	130,0
Hb, г/л	120–150	64,0±16,4	64,0 [55,0; 76,0]	32,0	122,0
Тр., · 10 <sup>9</sup> /л	150–350	52,0±34,4	42,0 [22,3; 78,3]	10,0	140,0
Гептоглобин, г/л (n=8)	0,59–2,37	0,36±0,3	0,30 [0,175; 0,425]	0,080	1,000
Шизоциты (n=18)	<0,5	1,24±0,7	1,00 [0,85; 2,00]	0,100	3,000
Креатинин, мкмоль/л	53–97	521,5±388,0	448,0 [311,0; 609,0]	124,0	2608,0
ЛДГ, ЕД/л	240–480	2516,5±2379,7	2591,0 [966,5; 3031,0]	579	12484,0
АСТ, ЕД/л	0–40	433,4±882,5	178,0 [58,0; 316,0]	10,0	4595,0
АЛТ, ЕД/л	0–40	350,8±751,6	144,0 [50,0; 251,0]	8,0	4613,0
Билирубин, мкмоль/л	5,0–21,0	65,1±79,1	23,0 [13,5; 82,5]	5,0	347,0
Глюкоза, моль/л	3,9–5,9	6,6±2,4	6,0 [5,5; 7,3]	2,4	17,0
ADADMTS13, % (n=26)	80–120	52,9±21,7	50,00 [38,0; 63,0]	23,00	116,00

Примечание. В табл. 1 и 5: Hb – гемоглобин, тр. – тромбоциты, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

**Таблица 2. Поражение органов и систем у пациенток с акушерским аГУС (n=45)**

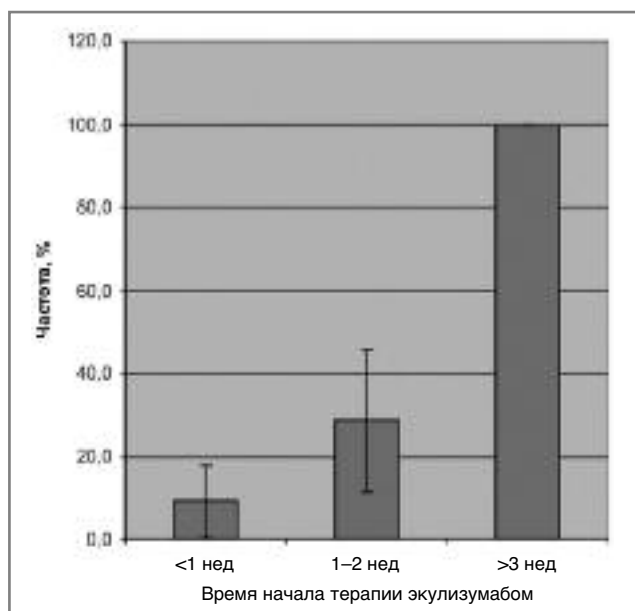
Поражение органа или системы	Число пациенток, n (%)
Поражение почек – ОПП	45 (100)
Потребность в диализе	39 (86,6)
АГ	34 (75,5)
Полиорганная недостаточность	42 (93,3)
Поражение печени	37 (82,2)
Поражение легких	34 (75,5)
ИВЛ	26 (57,7)
Поражение ЦНС	26 (57,7)
Поражение сердца	13 (28,9)
Нарушение зрения	10 (22,2)

**Исходы.** При анализе почечного исхода в представленной выборке пациенток с аГУС полное восстановление функции почек отмечено у 53,4% женщин. Треть пациенток (35,5%) остались диализ-зависимыми, у 11,1% развилась ХБП 4–5-й стадий. Гематологические показатели нормализовались практически у всех выживших женщин (97,7%), только в одном случае они восстановились не полностью. Доля летальных исходов среди всех пациенток составила 23,9% (11 из 45 случаев), перинатальная смертность – 32,6% (15 из 45 случаев).

Подробный анализ почечных исходов выявил связь почечного исхода со сроками назначения патогенетической терапии (табл. 3).

Благоприятный почечный исход с восстановлением функции почек наблюдался при раннем начале лечения экулизумабом (<1 нед) – у 10 из 11 женщин (91%), в то время как при назначении препарата после 3 нед течения болезни полного восстановления функции почек не отмечено ни у одной пациентки. В группе «1–2 нед» у большинства больных почечная функция восстановлена полностью, однако почти у трети из них развилась тПН, требующая лечения ГД (ХБП5Д). Хотя различие распределения частот почечных исходов между группами оказалось статистически незначимо ( $p=0,078$ ), ошибка  $p$  находится на границе значимости, поэтому можно предположить, что при большем объеме выборки результаты сохранят отмеченную тенденцию и получат статистическое подтверждение.

Объединив исходы в ХБП 4–5-й стадий и ГД (ХБП5Д) и обозначив их как «неблагоприятные почечные исходы»,

**Рис. 2. Зависимость неблагоприятного почечного исхода от времени начала терапии экулизумабом у пациенток с акушерским аГУС**

мы получили статистически достоверную зависимость ( $p=0,026$ ) неблагоприятных исходов от сроков начала лечения экулизумабом (рис. 2).

Чтобы получить более четкие тенденции зависимости исходов почечной функции от начала терапии экулизумабом, пациентки объединены в группы «<1 нед» и «1–2 нед». Расчет отношения шансов (ОШ) для исхода почечной функции продемонстрировал, что медиана [25-й; 75-й перцентили] ОШ благоприятного исхода при начале терапии экулизумабом не позднее 2 нед по сравнению с более поздним началом составили 48,71 [2,15; 1101,91] ( $p=0,015$ ; табл. 4).

Таким образом, шансы благоприятного почечного исхода возрастают почти в 50 раз при раннем начале комбинированной терапии, не превышающем 2 нед, по сравнению с началом лечения в срок 3 нед и позже.

Частота неблагоприятных почечных исходов с развитием тПН, требующей лечения программным ГД, как и показатель летальности в целом в группе пациенток с поздним началом терапии, сопоставимы с таковыми в группе боль-

**Таблица 3. Почечный исход и летальность в разные сроки от начала лечения экулизумабом и без лечения препаратом**

Экулизумаб	Всего (n=45)	Функция почек полностью восстановилась	ХБП 4–5-й стадии	Программный ГД	Материнская смертность
<1 нед	11	10	0	0	1
1–2 нед	7	5	0	1	1*
>3 нед	5	0	2	1	2*
Не назначался	22	9	2	4	7*

*Примечание.* \* – до момента смерти сохранялась потребность в проведении гемодиализа (ГД).

**Таблица 4. Исход у пациенток с акушерским аГУС**

Начало терапии	Почечный исход		ОШ, медиана [25-й; 75-й перцентили]	Материнский исход		ОШ, медиана [25-й; 75-й перцентили]
	благоприятный	неблагоприятный		умерла	жива	
≤2 нед	15	3	48,71 [2,15; 1101,91]	2	16	5,33 [0,52; 54,03]
>3 нед	0	5	$p=0,015$	2	3	$p=0,157$

**Таблица 5.** Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС, получавших и не получавших экулизумаб

Показатель	Экулизумаб (+)		Экулизумаб (-)		U; p
	M±m	медиана [25-й; 75-й перцентили]	M±m	медиана [25-й; 75-й перцентили]	
Число пораженных органов	3,91±1,16	4,0 [3,0; 5,0]	3,41±1,05	4,0 [2,0; 4,0]	188; 0,1
САД	158,5±30,7	160,0 [145,0; 180,0]	145,0±38,0	150,0 [120,0; 160,0]	195; 0,18
ДАД	95,4±14,3	100,0 [60,0; 115,0]	89,3±23,1	100,0 [80,0; 100,0]	224; 0,4
Нь, г/л	59,7±12,6	61,0 [54,0; 69,0]	69,4±18,6	70,5 [54,5; 78,5]	176; 0,08
Тр, · 10 <sup>9</sup> /л	39,6±28,8	31,0 [20,0; 49,0]	64,9±35,7	58,0 [38,2; 96,0]	132; 0,006
Креатинин, мкмоль/л	623,4±482,7	496,0 [409,0; 641,0]	409,9±205,7	420,0 [241,0; 534,0]	154; 0,04
ЛДГ, ЕД/л	2835,1±2632,3	2000,0 [1170,0; 3069,0]	2325,7±2028,8	1682,0 [831,0; 3031,0]	220; 0,61
АСТ, ЕД/л	631,3±1154,6	201,0 [68,0; 470,0]	216,8±337,2	103,0 [48,5; 245,5]	184; 0,18
АЛТ, ЕД/л	450,5±989,7	147,0 [47,0; 274,0]	246,5±368,0	129,5 [49,5; 211,75]	234; 0,67
Билирубин, мг/дл	77,9±85,4	59,5 [12,25; 128,25]	52,2±71,9	21,0 [14,0; 72,75]	212; 0,48

ных, не получавших экулизумаб (см. табл. 3). Однако следует отметить, что восстановление функции почек произошло более чем у 40% пациенток в отсутствие комбинированной терапии. Для объяснения этого парадоксального, на первый взгляд, факта мы проанализировали течение аГУС у пациенток последней группы. Оказалось, что клинико-лабораторные проявления заболевания у них были менее тяжелыми по сравнению с пациентками, которым назначали экулизумаб (табл. 5), несмотря на отсутствие значимых различий в среднем числе пораженных органов.

Диагноз генерализованной ТМА подтвержден во всех трех случаях, когда проводилась аутопсия, обнаружением множественных тромбов в мелких сосудах жизненно важных органов (почек, сердца, головного мозга, легких, печени). Биопсия почки в остром периоде заболевания не проводилась никому, учитывая тяжесть состояния пациенток. Однако двоим из них, у которых диагноз аГУС своевременно не установлен, нефробиопсия выполнена в Клинике им. Е.М. Тареева, куда их направляли спустя 2 и 4 мес после родов соответственно в связи с сохраняющимися после купирования острого эпизода почечной недостаточностью, мочевым синдромом и АГ. В обоих случаях выявлена гистологическая картина нефросклероза со склерозированными по ишемическому типу клубочками и фиброзом интимы артерий, ведущим к значительному сужению просвета сосудов. Кроме того, у обеих пациенток в нескольких артериолах отмечено мукоидное набухание интимы. Тромбы в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах не обнаружены. Сочетание клинических проявлений болезни и гистологической картины позволило диагностировать у пациенток ХБП 4-й и 5-й стадии соответственно в исходе ОПП как проявления аГУС.

## Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой анализ особенностей и характера течения, подходов к диагностике и лечению, исходов для матерей и их потомства при акушерском аГУС – основной причине тяжелого, как правило, прогрессирующего ОПП, приводящего в отсутствие своевременной патогенетической терапии к развитию тХПН у

подавляющего большинства пациенток. Это подтверждается и нашими данными: за период с 2011 по 2014 г., когда диагноз аГУС устанавливался лишь в единичных случаях и комбинированная терапия не назначалась, неблагоприятный почечный исход с развитием тХПН, требующей лечения ГД или продвинутых стадий ХБП (4–5-й стадии) наблюдался у 70% пациенток (среди 10 больных у 6 развилась тХПН, у одной – ХБП 4–5-й стадии). В тот период в нашей стране не только практикующим акушерам, но и нефрологам диагноз аГУС был малоизвестен; он маскировался за «чисто акушерскими» диагнозами ПЭ и HELLP-синдрома. Начиная с 2015 г. рост информированности врачей в отношении акушерской ТМА, и аГУС в частности, привел к росту числа верифицированных диагнозов акушерского аГУС (35 пациенток), при этом доля неблагоприятных почечных исходов снизилась до 40% (среди 35 пациенток у 28% развилась тХПН, у 12% – ХБП 4–5-й стадии). Это объясняется в первую очередь информированностью врачей (акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и нефрологов) об аГУС и ТМА в целом, улучшением их диагностики и, как следствие, своевременным началом терапии [11].

В нашем исследовании поражение почек в дебюте аГУС наблюдалось у всех без исключения пациенток, носило, как правило, прогрессирующий характер с развитием тяжелого ОПП (олигоанурия, гипергидратация, повышение креатинина сыворотки в среднем до 521,5±388 мкмоль/л), потребовавшего проведения диализа у 86% (39 из 45) женщин. Особенностью течения акушерского аГУС, в отличие от аГУС в целом, как по результатам нашего исследования, так и по данным литературы [12, 13], является одновременное с ОПП поражение других жизненно важных органов и систем с развитием тяжелой ПОН, обусловленной быстрой генерализацией микроциркуляторного тромбообразования. Так, у половины пациенток (55,5%) наблюдалось тяжелое сочетанное поражение почек, ЦНС, легких, сердца и печени. Мы полагаем, что это является результатом избыточной, неуправляемой активации системы комплемента, развивающейся вследствие воздействия множества КАС, которые в акушерской практике, как правило, возникают в короткий промежуток времени (≤24–48 ч) непосредственно перед родами или как осложнение родов и послеродового

периода, следуя практически одно за другим (как пример: преэклампсия – отслойка плаценты – кровотечение – оперативное родоразрешение). Суммационный эффект этих КАС в отношении воздействия на систему комплемента приводит к так называемому комплементарному шторму (термин предложен нами для обозначения внезапной резкой неконтролируемой активации комплемента даже у пациенток, не имеющих мутаций в генах, регулирующих АПК). Косвенным подтверждением этого предположения являются описанные нами ранее результаты генетического исследования пяти пациенток с акушерским аГУС, среди которых патогенные мутации, ассоциированные с аГУС, выявлены только у двух женщин, а у трех пациенток определялись мутации в генах системы комплемента с неясным клиническим значением [14].

С нашей точки зрения, теория «комплементарного шторма» позволяет рассчитывать на быстрый положительный ответ при своевременном назначении комплемент-блокирующего препарата экулизумаб. Очевидно, что действие дополнительных триггеров является достаточно мощным, чтобы вызвать неуправляемую активацию АПК, но при этом слишком кратковременным для ее поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента. В таких случаях своевременное начало лечения экулизумабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента. Это предположение подтверждают результаты нашего исследования. При анализе ответа (в том числе долгосрочного – в течение 3,5 года) 23 родильниц на терапию экулизумабом у подавляющего большинства женщин, которым лечение начато в течение 1 нед от дебюта аГУС (10 из 11 пациенток), к моменту окончания курса индукционной терапии (через 1 мес от начала) удалось не только нормализовать гематологические показатели, но и полностью восстановить функцию почек и других поврежденных органов, включая печень, головной мозг, легкие и сердце. Одна пациентка в этой группе погибла из-за тяжелого инфекционного поражения головного мозга (с развитием множества абсцессов), в то время как клинико-лабораторные проявления ТМА оказались полностью купированы, в том числе восстановилась функция почек. В целом по группе не отмечено ни одного случая развития тХПН и/или поздних стадий ХБП даже после отмены экулизумаба у 7 пациенток. Отсрочка начала лечения экулизумабом всего на неделю привела к снижению процента благоприятного почечного исхода (71%; 5 из 7 пациенток). В тех случаях, когда терапия экулизумабом начиналась со значительным опозданием, почечная недостаточность (в том числе у троих – тХПН) развилась у всех родильниц этой группы. Выполненная почкой выявила картину нефросклероза. При этом, несмотря на отсутствие тромбов в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах, имелись признаки мукоидного набухания интимы в артериолах, фиброзная окклюзия просвета мелких артерий, склерозирование по ишемическому типу клубочков при отсутствии пролиферативных изменений, что не противоречит гистологическим признакам ТМА и дает основание связать последнюю с перенесенным аГУС.

Анализ результатов почечного исхода у пациенток, не получавших патогенетическую терапию экулизумабом, показал, что при сходной частоте развития тХПН, по сравнению с группой больных, поздно начавших лечение (60 и 50% соответственно), у 41% женщин, тем не менее, отмечено полное восстановление функции почек. С одной стороны, это может быть обусловлено использованием больших объемов СЗП вследствие проведения ежедневных

плазмообменов (ПО). Однако мы полагаем, что основную роль сыграла меньшая выраженность ТМА и ОПП, в пользу чего свидетельствуют самые низкие показатели у этих пациенток уровня креатинина сыворотки (260,0 [161,0; 444,0] мкмоль/л), с потребностью в диализе только у 2/3 из них, и наиболее высокие показатели числа тромбоцитов (53,0 [42,0; 80,0] · 10<sup>9</sup>/л). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы: по результатам проспективного исследования 130 женщин с акушерским ОПП [15], к факторам, влияющим на неблагоприятный почечный прогноз с прогрессированием ХБП, относились низкий уровень тромбоцитов, высокий уровень креатинина и потребность в ГД в дебюте заболевания.

В целом по группе состояние всех без исключения пациенток на момент острого эпизода аГУС расценивалось как крайне тяжелое. Показатели летальности, максимальные при отсутствии патогенетической терапии (32%), сопоставимы с летальностью при позднем назначении экулизумаба (40%).

Результаты нашего исследования показали, что при раннем (не позднее 2 нед) начале терапии экулизумабом шансы благоприятного исхода для матери увеличиваются в 5,33 раза, а шанс восстановить функцию почек – почти в 50 раз (см. табл. 4). Наши результаты делают обязательным назначение экулизумаба при акушерском аГУС, поскольку это позволяет не только сохранить жизнь, но и улучшить функцию почек без дальнейшей потребности в ГД и трансплантации почки, что, по сути, является важной экономической составляющей данного вида терапии, особенно принимая во внимание то, что лечение экулизумабом у большинства женщин можно в дальнейшем отменить.

Небольшое число пациенток в нашей выборке не позволило выявить статистически значимые независимые факторы летальности. Однако, как показало исследование авторов из Марокко [16], по результатам многомерного логистического регрессионного анализа, основным независимым фактором, связанным с материнской смертностью, является ОПП, которое в нашей работе выявлено в 100% случаев акушерского аГУС.

## Заключение

Таким образом, для акушерского аГУС, в отличие от аГУС в целом, характерно тяжелое ОПП, которое развивается в 100% случаев и в значительной степени определяет общий и особенно почечный прогноз заболевания. Отличительной особенностью аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, является высокая частота ПОН вследствие быстрой генерализации микроангиопатического процесса, обусловленная мощным суммационным эффектом следующих одно за другим осложнений, играющих роль КАС. Для акушерского аГУС такими дополнительными комплемент-активирующими состояниями в первую очередь служат различные осложнения беременности и родоразрешения, особенно оперативные вмешательства. Ранняя диагностика аГУС и незамедлительное начало терапии экулизумабом позволяют не только спасти жизнь пациенткам с аГУС, но и полностью восстановить их здоровье.

## Ограничения исследования

Представленное когортное исследование является пилотным и носит наблюдательный характер, что накладывает определенные ограничения на строгость и статистическую достоверность полученных результатов. Небольшой объем выборки, зависящий от принадлежности изучаемой

патологии к разряду орфанных болезней, также не позволяет получить статистическое подтверждение ряда находок и гипотез. Существенные ограничения накладывает также малое число больных, получавших патогенетическую терапию экулизумабом, что обусловлено сложностями с назначением препарата в связи с его крайне высокой стоимостью. Еще одним ограничивающим фактором является отсутствие генетического исследования системы комплемента у большинства пациенток, что не позволяет проследить генетически-фенотипические корреляции. Однако полученные результаты, безусловно, отражают ведущие тенденции и позволяют сформулировать гипотезы и задачи

для дальнейшего исследования обсуждаемой патологии беременных, а также уточнения значений полученных частот, выраженности эффектов и взаимозависимостей и других клинико-эпидемиологических показателей.

#### Конфликт интересов

Профессор Козловская Н.Л. и профессор Шифман Е.М. являются экспертами компании «Алексион». Коротчаева Ю.В. является лектором образовательной программы компании «Алексион». Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bentata Y, Housni B, Mimouni A, Azzouzi A, Abouqal R. Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: etiology and risk factors in an intensive care unit. *J Nephrol.* 2012;25:764-75. doi: 10.5301/jn.5000058
- Nwoko R, Plecas D, Garovic VD. Acute kidney injury in the pregnant patient. *Clin Nephrol.* 2012;78:478-86. doi: 10.5414/CN107323
- Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57:851-61. doi: 10.1097/GRF.0000000000000069
- Gopalakrishnan N, Dhanapriya J, Muthukumar P, Sakthirajan R, Dineshkumar T, Thirumurugan S, Balasubramanian T. Acute kidney injury in pregnancy – a single center experience. *Renal Failure.* 2015;37(9):1476-80. doi: 10.3109/0886022X.2015.1074493
- Godara SM, Kute VB, Trivedi HL, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, et al. Clinical profile and outcome of acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: a single-center study from India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:906-11. doi: 10.4103/1319-2442.135215
- Hildebrand AM, Liu K, Shariff SZ, Ray JG, Sontrop JM, Clark WF, et al. Characteristics and outcomes of AKI treated with dialysis during pregnancy and the postpartum period. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:3085-91. doi: 10.1681/ASN.2014100954
- Patel ML, Sachan R, Radheshyam SP. Acute renal failure in pregnancy: tertiary centre experience from north Indian population. *Niger Med J.* 2013;54:191-5. doi: 10.4103/0300-1652.114586
- Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev.* 2014 Oct;28(4):187-97.
- Fakhouri F, Fremaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:679-87.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1676-87.
- Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016;20(2):68-81 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA, Shilov EM. Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment. *Nefrologiya = Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(2):68-80 (In Russ.)].
- Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):2100-6.
- Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, Cavero T, Blasco M, Cao M, Manrique J, Cabello-Chavez V, Suñer M, Heras M, Fulladosa X, Belmar L, Sempere A, Peralta C, Castillo L, Arnau A, Praga M, Rodriguez de Cordoba S. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):450-9. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022
- Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Боброва Л.А., Шаталов П.А., Коростин Д.О., Ильинский В.В., Борисевич Д.И., Красненко А.Ю. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая нефрология.* 2017;(1):12-7 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Bobrova LA, Shatalov PA, Korostin DO, Linsky VV, Borisevich DI, Krasnenko AU. Genetic aspects of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Klinicheskaya Nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2017;(1):12-7 (In Russ.)].
- Gopalakrishnan N, Dhanapriya J, Muthukumar P, Sakthirajan R, Dineshkumar T, Thirumurugan S, Balasubramanian T. Acute kidney injury in pregnancy-a single center experience. *Ren Fail.* 2015;37(9):1476-80. doi: 10.3109/0886022X.2015.1074493
- Bentata Y, Housni B, Mimouni A, Azzouzi A, Abouqal R. Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: etiology and risk factors in an intensive care unit. *J Nephrol.* 2012;25:764-75. doi: 10.5301/jn.5000058

Поступила 06.02.2018