

Сравнительная характеристика акушерского и «общепопуляционного» атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых

Н.Л. Козловская^{1,3}, Ю.В. Коротчаева^{2,3*}, К.А. Демьянова^{1,3}, Е.М. Шифман⁴

¹ Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

² Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

³ Центр помощи беременным с патологией почек, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация

⁴ Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Шифман Е.М. Сравнительная характеристика акушерского и «общепопуляционного» атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых. Нефрология и диализ. 2022; 24(1):52-61. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-52-61

Comparative characteristics of obstetric and "population-wide" atypical hemolytic-uremic syndrome in adults

N.L. Kozlovskaya^{1,3}, Y.V. Korotchaeva^{2,3*}, K.A. Demyanova^{1,3}, E.M. Shifman⁴

¹ V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology, RUDN University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

² Department of internal, occupational diseases and rheumatology Sechenov University, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

³ A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, nephrology center for pregnant women with kidney disease, 15 Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation

⁴ Department of anesthesiology and intensive care, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 – 1 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Demyanova K.A., Shifman E.M. Comparative characteristics of obstetric and "population-wide" atypical hemolytic-uremic syndrome in adults. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(1):52-61. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-52-61

Адрес для переписки: Коротчаева Юлия Вячеславовна
e-mail: lumis-j@bk.ru

Corresponding author: Korotchaeva Yuliya
e-mail: lumis-j@bk.ru

* ORCID: 0000-0002-0880-6346

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, беременность, акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое заболевание, обусловленное нарушением регуляции альтернативного пути комплемента. Развитию заболевания предшествуют различные триггеры: инфекция, диарея, системная патология, прием некоторых лекарственных препаратов, а также беременность и ее осложнения. На долю аГУС, ассоциированного с беременностью, согласно данным международного регистра аГУС, приходится примерно 1/3 всех случаев заболевания у взрослых. Акушерский аГУС имеет особые черты, тяжелое течение и высокий риск неблагоприятного исхода по сравнению с аГУС во взрослой популяции в целом.

Цель исследования: сравнить особенности развития, течения и исходов акушерского и неакушерского аГУС у взрослых.

Пациенты и методы: в исследование включены пациенты с установленным диагнозом аГУС, наблюдавшиеся в различных медицинских учреждениях Российской Федерации в период с 2012 г. по 2021 г. ($n=161$). Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – 76 пациенток с акушерским аГУС (а-аГУС), вторая – 85 взрослых пациентов с неакушерским аГУС.

Результаты: в группе с а-аГУС отмечены более выраженные признаки микроангиопатического гемолиза (ЛДГ 2487.0 vs 815.0, $p<0.001$), более низкое число тромбоцитов (48.0 vs 84.5 <0.001) и более тяжелая полиорганная недостаточность (среднее число пораженных органов 3.64 vs 2.57, $p<0.001$). Поражение почек у всех пациентов было представлено ОПП, потребовавшим лечения диализом у 136 из 161 пациента (84.5%). Показатели СКр были достоверно выше в группе с неакушерским аГУС (758.0 vs 441.0 мкмоль/л, $p<0.001$). В группе а-аГУС все пациентки получали лечение свежезамороженной плазмой и 46 пациенток (60.5%) комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб. В группе с неакушерским аГУС плазмотерапия проводилась только 53% пациентов, а Экулизумаб получили 20% пациентов. Среди пациенток с а-аГУС улучшение функции почек отмечено у 78.3% женщин, леченных Экулизумабом и у 56.6% пациенток, получавших только плазмотерапию. Всего умерло 12 пациенток: 9 – не получавших Экулизумаб (30%) и трое, получавших патогенетическую терапию (6.5%). В группе с неакушерским аГУС улучшение функции почек наблюдалось у 52.9% пациентов, получавших Экулизумаб и у 33.8%, не получавших патогенетическую терапию. Остались диализ-зависимыми или умерли соответственно 7 (41.2%) и 1 (5.9%) из 17, леченных Экулизумабом, и 36 (52.9%) и 10 (13.2%) среди 68 пациентов, не получавших Экулизумаб.

Заключение: данное исследование подтвердило существование различий в характере течения акушерского и «общепопуляционного» аГУС у взрослых. Раннее начало терапии Экулизумабом позволяет сохранить жизнь пациентам и добиться ремиссии как при акушерском, так и при неакушерском аГУС.

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease. The development of the disease is preceded by various triggers: infection, diarrhea, systemic pathology, and pregnancy. Pregnancy-associated aHUS accounts for 1/3 of all cases in adults. Obstetric aHUS (O-aHUS) have special features, severe course, and a high risk of an unfavorable outcome compared to "population-wide" aHUS.

Aim: to compare the characteristics of the development, course, and outcomes of obstetric and non-obstetric aHUS in adults.

Patients and methods: the study included 161 patients(pts) with an established diagnosis of aHUS who were observed in various medical institutions of the Russian Federation from 2012 to 2021: 76 pts with O-aHUS and 85 adult pts with non-obstetric aHUS.

Results: in the O-aHUS group there were more pronounced signs of microangiopathic hemolysis (LDH 2487.0 vs 815.0, $p<0.001$), a lower number of platelets (48.0 vs 84.5 <0.001), and more severe multiple organ failure (mean number of affected organs 3.64 vs 2.57, $p<0.001$). Kidney damage in all pts was presented by AKI requiring dialysis treatment in 136 cases (84.5%). The SCr values were higher in non-obstetric aHUS (758.0 vs 441.0 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.001$). In the O-aHUS group all pts received fresh frozen plasma and 46 pts (60.5%) – complement-blocking drug Eculizumab (Ecu+). In the non-obstetric aHUS group only 53% of pts received plasma therapy, and 20% – Ecu+. Among pts with O-aHUS an improvement in renal function was noted in 78.3% of women Ecu+ and in 56.6% of pts receiving plasma therapy alone. In this group 12 pts died: 9 did not receive Eculizumab (30%), and 3 – Ecu+ (6.5%). In the non-obstetric aHUS

group improvement in renal function was observed in 52.9% of pts Ecu+ and in 33.8% who did not receive pathogenetic therapy. Remained dialysis-dependent or died, respectively, 7 (41.2%), and 1 (5.9%) of 17 Ecu+, and 36 (52.9%) and 10 (13.2%) among 68 pts who did not receive Eculizumab.

Conclusion: this study confirmed the existence of differences during obstetric and "general population" aHUS. Early initiation of Eculizumab allows patients to survive and achieve remission in both obstetric and non-obstetric aHUS.

Key words: thrombotic microangiopathy, pregnancy, obstetric atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое заболевание, обусловленное нарушением регуляции альтернативного пути комплемента. Результатом неконтролируемой активации комплемента является повреждение эндотелия терминальным комплексом комплемента (мембрано-атакующим комплексом) с развитием тромботической микроангиопатии (ТМА), которую сегодня принято называть комплемент-опосредованной [1-3]. Клинически аГУС проявляется классической триадой ТМА (микроангиопатическая гемолитическая анемия – МАГА, тромбоцитопения, поражение почек и других органов ишемической природы) и в большинстве случаев отличается тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом: согласно данным литературы, в отсутствие патогенетической терапии, 67% пациентов либо умирали, либо демонстрировали прогрессирование почечного поражения до терминальной почечной недостаточности (ТПН) в течение года от дебюта болезни [4]. Развитию заболевания, как правило, предшествуют различные триггеры, самыми частыми из которых служат инфекция, диарея, системная патология, трансплантация костного мозга и солидных органов, прием некоторых лекарственных препаратов, а также беременность и ее осложнения [5-9]. На долю аГУС, ассоциированного с беременностью, согласно данным международного регистра аГУС, приходится примерно 1/3 всех случаев заболевания у взрослых – 123 из 423 (29%) [10]. Однако, несмотря на значительное количество работ, посвященных проблеме акушерского аГУС (согласно обзору публикаций по данной теме, выполненному Gupta и соавт., к 2020 г. опубликовано около 800 статей [11]), ни в одной из них акушерский аГУС (а-аГУС) не рассматривался как особый вариант аГУС. Чаще всего, особенно в более ранних исследованиях, а-аГУС относили к вторичным ТМА, обосновывая это наличием беременности как хорошо известного предрасполагающего состояния. Однако, основываясь на отсутствии различий в частоте встречаемости патогенных мутаций комплемента в популяции пациенток с акушерским аГУС и в популяции больных аГУС в целом, на сходстве клинических, в том числе экстраренальных проявлений заболевания, а главное, на эффекте комплемент-блокирующей терапии, Fakhouri F и соавт предлагают рассматривать а-аГУС

как классическую первичную комплемент-опосредованную ТМА, индуцированную беременностью [12]. Между тем наши исследования показали, что акушерский аГУС имеет свои характерные особенности. К ним относятся, прежде всего, предшествующие развитию острой ТМА специфические комплемент-активирующие состояния, представленные преимущественно акушерскими осложнениями (преэклампсия, оперативное родоразрешение, кровотечение, отслойка нормально расположенной плаценты и т.д.) при редко встречающихся других триггерах (диарея, инфекция, лекарства и др.) [6]. Кроме того, само течение а-аГУС, по данным разных авторов, характеризуется крайне быстрым темпом прогрессирования с развитием тяжелой полиорганной недостаточности и, как следствие, высокой материнской и перинатальной смертностью [7, 11, 13-15]. Это дает основание предполагать, что а-аГУС, имеющий более тяжелое течение и более высокий риск неблагоприятного исхода в острый период по сравнению с аГУС во взрослой популяции в целом, целесообразно выделять в особый вариант атипичного ГУС. В связи с этим мы решили проанализировать особенности клинической картины и исхода (в том числе в отсутствии патогенетической терапии) акушерского аГУС по сравнению с неакушерским аГУС у взрослых.

Пациенты и методы

В исследование был включен 161 пациент с установленным диагнозом аГУС. Все больные получали лечение в различных медицинских учреждениях Российской Федерации в период с 2012 г. по 2021 г.

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 76 пациенток с акушерским аГУС, развившимся во время беременности или после родов (в сроки от нескольких часов до 9 дней), во вторую группу – 85 взрослых пациентов с неакушерским аГУС.

Диагноз аГУС устанавливали на основании клинико-лабораторного комплекса тромботической микроангиопатии при исключении других форм ТМА: тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), системной патологии (АНЦА-ассоциированных васкулитов, системной красной волчанки (СКВ), инфекции. Для диагностики акушерского аГУС дополнительно исключали

лись акушерские формы ТМА – преэклампсия (ПЭ) и HELLP-синдром.

Критерием исключения ТТТ считали активность ADAMTS 13 >10%. КАФС, СКВ и АНЦА-ассоциированные васкулиты исключали на основании отрицательного результата исследования волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и бета2-гликопротеину 1, антинуклеарного фактора, антител к ДНК, антител к миелопероксидазе и протеиназе 3. ПЭ и HELLP-синдром исключали на основании отсутствия положительной динамики в течение 72 часов после родоразрешения. В тех случаях, когда диагнозы ПЭ и/или HELLP-синдром были установлены еще до родов, отсутствие ожидаемого улучшения состояния пациенток после прерывания беременности давало основание рассматривать ПЭ/HELLP как триггеры аГУС или как трансформацию их в аГУС.

В качестве триггеров аГУС нами рассматривались все комплемент-активирующие состояния (КАС), предшествующие развитию заболевания: акушерские осложнения (преэклампсия/HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровотечение), оперативные вмешательства (кесарево сечение, релапаротомия, ампутация матки) и внутриматочные манипуляции (ручное отделение плаценты, кюретаж), а также инфекция, диарея, прием лекарственных препаратов, нефротический синдром.

Статистический анализ

Статистический анализ включал методы описательной статистики: расчет относительных частот с 95% доверительным интервалом (95% 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 указанные параметры были более информативными для характеристики исследуемых величин. Статистическую значимость различия средних между группами проверяли с помощью критерия Стьюдента, либо непараметрическим критерием Манна-Уитни, если выборочное распределение статистически значимо отклонялось от нормального.

В качестве меры эффекта фактора риска на вероятность события в группе использовалось отношение шансов (ОШ), для которого также рассчитывался 95% ДИ. Уровень значимости при проверке статистических гипотез, а также значимости эффекта был принят равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 приведена клинико-лабораторная характеристика всех пациентов с аГУС (табл. 1).

Средний возраст всех пациентов на момент манифестации аГУС составил $30,78 \pm 10,15$ лет, возраст пациенток в группе а-аГУС колебался от 18 до 44 лет, составив в среднем $29,34 \pm 6,63$ лет, в группе пациентов с неакушерским аГУС (в которую были включены как женщины, так и мужчины), вошли пациенты более старшего возраста (от 18 до 73 лет; $32,59 \pm 13,14$). Ни у кого из пациентов обеих групп не было эпизодов ТМА в анамнезе (в том числе во время предыдущих беременностей у повторно-рождающих пациенток с а-аГУС).

Дополнительные КАС были выявлены у всех пациенток с а-аГУС, при этом у 75 из них развитию заболевания предшествовали в различных комбинациях акушерские осложнения и/или оперативные вмешательства на матке, в том числе в сочетании с другими КАС – инфекцией (у 21 из 76, 27,6%), диареей (у 8 из 76, 10,5%). Только у одной из 76 пациенток триггером заболевания была многократная диарея без признаков акушерской патологии. В группе неакушерского аГУС идентифицировать КАС удалось только у 24 пациентов из 85 (28,2%), в то время как у 61 (71,8%) из них триггеры заболевания не были установлены (рис. 1), в связи с чем не были определены и точные сроки начала заболевания. В среднем количество КАС, предшествующих развитию аГУС, было значимо выше в группе с а-аГУС ($3,35 \pm 1,29$ vs $1,00 \pm 0,30$, $p < 0,001$).

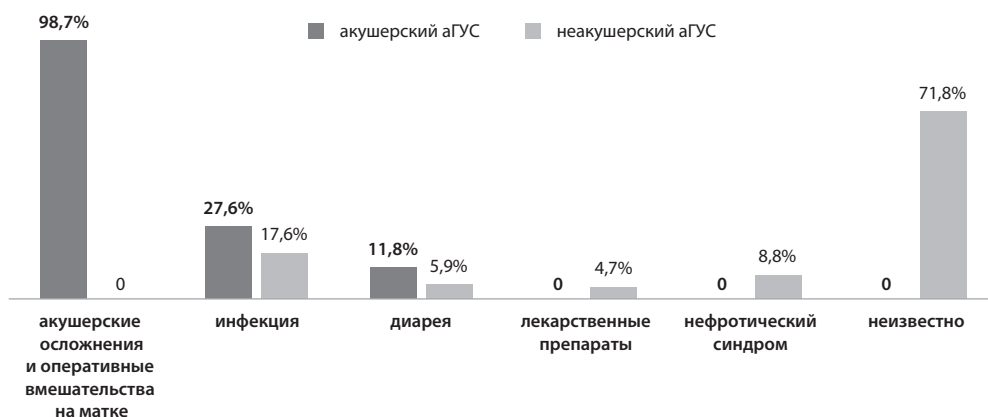


Рис. 1. Триггеры при акушерском и неакушерском аГУС

Fig. 1. Triggers in obstetric and non-obstetric aHUS

Таблица 1 | Table 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с aГУС, получавших лечение препаратами Экулизумаба
Clinical and laboratory characteristics of patients with aHUS treated with Eculizumab

	Все пациенты (n=161)	Пациенты с акушерским aГУС (n=76)	Пациенты с неакушерским aГУС (n=85)	p	
Возраст	30,78±10,15	29,34±6,63	32,59±13,14	0,688	
Пол					
Женский		76 (100)	42 (49)		
Мужской			43 (51)		
	N (%)	N (%)			
ТМА в анамнезе	-	-	-		
КАС					
идентифицированы		76(100)	24 (28,2)		
не выявлены		0	61 (71,8)		
Среднее число КАС	2,46±1,50	3,35±1,29	1,00±0,30	<0,001	
Поражение органов					
Почки:					
ОПП/ГД*, n (%)	161 (100)/136 (84,5)	76 (100)/66 (86,8)	85 (100)/70 (82,3)	0,987	
Печень, ЖКТ, n (%)	101 (62,7)	62 (81,6)	39 (45,8)	<0,001	
Легкие/ИВЛ**, n (%)	114 (70,8)/61 (37,8)	57 (75)/41 (53,9)	28 (32,9)/20 (23,4)	<0,001	
ЦНС, n (%)	76 (47,2)	44 (57,9)	32 (37,6)	0,016	
Сердце, n (%)	38 (23,6)	20 (26,3)	18 (21,2)	0,444	
ПОН	127 (72)	69 (90,8)	58 (68,2)	<0,001	
Среднее число пораженных органов	3,21±1,37	3,64±1,16	2,57,00±1,41	<0,001	
Показатель	норма	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
Систолическое АД, мм рт.ст.	до 130	160,0 [150,0; 180,0]	160,0 [150,0; 180,0]	180,0 [150,0; 200,0]	0,007
Диастолическое АД, мм рт.ст.	До 80	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [90,0; 110,0]	0,885
Гемоглобин, г/л	120-150	67,0 [54,5; 78,0]	62,5 [54,0; 76,0]	71,0 [56,0; 82,0]	0,007
Тромбоциты, x10 ⁹	150-350	56,5 [37,0; 98,0]	48,0 [25,0; 73,0]	84,5 [48,0; 140,0]	<0,001
Гаптоглобин, г/л	0,59-2,37	0,11 [0,05; 0,34] (n=35)	0,15 [0,05; 0,34] (n=20)	0,10 [0,05; 0,7] (n=15)	1,000
Шизоциты	<0,5	1,0 [1,0; 2,0] (n=89)	1,0 [1,0; 2,0] (n=45)	2,0 [1,0; 7,0] (n=44)	0,284
Креатинин, мкмоль/л	53 -92	572,0 [359,0; 800,0]	441,0 [306,0; 612,0]	758,0 [505,0; 994,5]	<0,001
ЛДГ, ЕД/л	0-280	1716,0 [764,0; 3062,0]	2487,0 [1355,0; 3900,0]	815,0 [570,0; 1556,0]	<0,001
АСТ, ЕД/л	0-40	182,0 [60,0; 328,0]	190,0 [68,0; 344,0]	63,5 [26,0; 209,0]	0,031
АЛТ, ЕД/л	0-40	136,0 [41,0; 251,0]	144,0 [48,0; 268,0]	65,0 [26,0; 209,0]	0,141
Билирубин, ммоль/л	5,0-21,0	20,0 [13,0; 47,0]	20,0 [13,0; 47,0]	13,0 [7,8; 23,0]	0,310
Глюкоза, ммоль/л	3,9-5,9	6,0 [5,5; 9,5]	6,5 [5,5; 8,0]	6,4 [5,5; 7,2]	0,909
ADMTS13, %	80-120	64,0 [47,5; 85,0] (n=80)	60,0 [4275,0; 74,0] (n=41)	70,0 [50,0; 96,0] (n=39)	0,091
	N (%)	N (%)			
Терапия					
Экулизумаб	63 (39%)	46 (60,5%)	17 (20%)		

ГД* – получавшие лечение гемодиализом; ИВЛ** – нуждавшиеся в искусственной вентиляции легких

У всех пациенток с a-aГУС отмечался полный симптомокомплекс ТМА в виде МАГА (снижение гемоглобина, повышенный уровень ЛДГ в сочетании с пищозитозом >1% в мазке периферической крови и низким гаптоглобином в случае исследования данных показателей), тромбоцитопении, поражения почек и других органов. У пациентов с неакушерским aГУС полный симптомокомплекс ТМА был выявлен только у 73 из 85 (86%), а у 12 (14%) признаки МАГА и органного поражения выявлялись в отсутствие тромбоцитопении.

У пациенток с a-aГУС, по сравнению с пациентками с неакушерским aГУС, наблюдались значимо более высокие значения ЛДГ (2487,0 [1355,0; 3900,0] ЕД/л vs 815,0 [570,0; 1556,0] ЕД/л, $p<0,001$) и более выраженная тромбоцитопения (48,0 [25,0; 73,0] тыс. в мкл vs 84,5 [48,0; 140,0] тыс. в мкл, $<0,001$).

Поражение почек выявлялось у всех пациентов и было представлено острым повреждением почек (ОПП): олигурией или анурией с быстро нарастающим повышением уровня креатинина сыворотки (СКр), потребовавшим начала лечения диализом

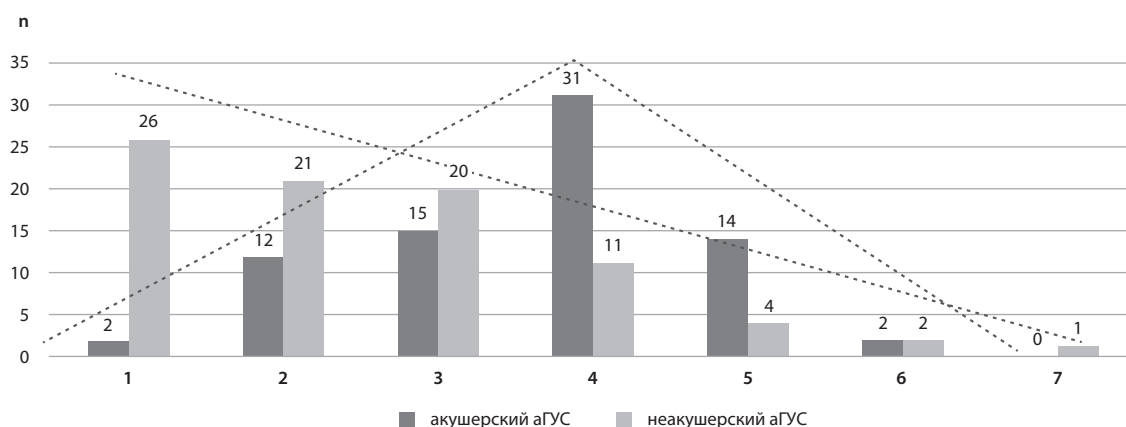


Рис. 2. Число пораженных органов в дебюте болезни у пациентов с акушерским и неакушерским aГУС

Fig. 2. The number of affected organs at the onset of the disease in patients with obstetric and non-obstetric aHUS

у 136 из 161 пациента (84,5%). При этом показатели креатинина были значимо выше в группе пациентов с неакушерским aГУС (758.0 [505.0; 994.5] мкмоль/л vs 441.0 [306.0; 612.0] мкмоль/л, $p < 0,001$).

В группе а-аГУС, помимо поражения почек, у подавляющего большинства пациенток (69 из 76, 90,8%) наблюдалось поражение других жизненно важных органов и систем с развитием тяжелой полиорганной недостаточности (ПОН). Среди всех экстраренальных проявлений наиболее часто регистрировались поражение печени (81,6%) (гипертрансаминаземия с преобладанием повышения АСТ, свидетельствующая об ишемическом характере повреждения) и легких (75%) (отек легких, массивная двусторонняя инфильтрация легочной ткани, прогрессирующая дыхательная недостаточность с потребностью в вентиляционной поддержке в 53,9% случаев). У 57,9% пациенток наблюдалось поражение ЦНС, представленное тяжелой энцефалопатией, угнетением сознания вплоть до комы, генерализованным судорожным синдромом. Поражение сердца имелось у 26,3% женщин и в большинстве случаев проявлялось признаками острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей, снижением фракции выброса по данным Эхо-КГ (минимальное значение – 22%).

В группе с неакушерским aГУС экстраренальные поражения были выявлены у 58 из 85 пациентов (68,2%) и представлены преимущественно поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (45,8% – острый панкреатит, острый эрозивный гастродуоденит, острый язвенный колит, желудочно-кишечное кровотечение). Поражение других органов встречалось несколько реже (ЦНС у 37, 6% пациентов, легких – у 32,9%, сердца – у 21,25% пациентов), но по своим проявлениям не отличалось от таковых в группе а-аГУС.

Однако в целом частота развития ПОН, поражения ЖКТ, ЦНС, легких в группе пациентов

с неакушерским aГУС была значимо ниже, чем у пациенток с а-аГУС (табл. 1). В группе неакушерского aГУС преобладало поражение 1-2-3 органов (26-21-20%, соответственно), в то время как в группе а-аГУС в основном наблюдалось поражение 3-4-5 (15-31-14%, соответственно) жизненно важных органов и систем. Среднее число пораженных органов было значимо выше у пациенток с а-аГУС ($3,64 \pm 1,16$ vs $2,57,00 \pm 1,41$, $< 0,001$) (табл. 1, рис. 2)

Лечение

В дебюте заболевания в группе а-аГУС все пациентки получали лечение свежзамороженной плазмой в режиме трансфузий (34 из 76; 44,7%) или плазмообмена (ПО) (42 из 76; 55,3%) без значимого эффекта в отношении выраженности МАГА, тромбоцитопении и органного поражения. После постановки диагноза aГУС 46 (60,5%) пациенткам была начата терапия комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб. Медиана срока начала терапии Экулизумабом от дебюта aГУС составила 8,5 дней (min 1 день; max 4 мес).

В группе с неакушерским aГУС плазмотерапия проводилась только 45 из 85 (53%) пациентам в режиме трансфузий и 20 (23,55%) – в режиме ПО. 31 пациенту (36,5%) в дебюте заболевания из-за ошибочно установленного диагноза быстро прогрессирующего гломерулонефрита проводилась иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом без эффекта в отношении функциональных почечных и гематологических показателей. Комплемент-блокирующую терапию экулизумабом получили только 17 из 85 (20%) пациентов. При этом сроки начала патогенетической терапии, как правило, существенно запаздывали: медиана срока составила 75,5 дней от дебюта заболевания (min 3 недели; max 6 мес).

Исходы

Среди пациенток с а-аГУС восстановление/улучшение функции почек было достигнуто у 36 из 46 (78,3%) женщин, леченных Экулизумабом и у 13 из 30 (56,6%) пациенток, получавших только плазмотерапию (табл. 2). Всего умерло 12 пациенток: 9 – не получавших Экулизумаб (30%) и трое, получавших патогенетическую терапию (6,5%), из которых у одной наблюдалось фульминантное течение заболевания (от дебюта болезни до летального исхода прошло менее 24 часов), а у 2 пациенток был поздний (через 23 и 40 дней от дебюта аГУС) старт комплемент-блокирующей терапии. Средний срок смерти от дебюта болезни составил $20,73 \pm 19,24$ (от 1 до 60) дней.

В группе пациентов с неакушерским аГУС восстановление/улучшение функции почек наблюдалось у 9 из 17 (52,9%) пациентов, получавших Экулизумаб, и у 23 из 68 пациентов (33,8%), не получавших патогенетическую терапию. Остались диализ-зависимыми или умерли соответственно 7 (41,2%) и 1 (5,9%) из 17, леченных Экулизумабом, и 36 (52,9%) и 10 (13,2%) среди 68 пациентов, не получавших Экулизумаб. В этой группе срок смерти (от первого эпизода ТМА) значительно варьировал – от 1 месяца до 10 лет, в среднем примерно составив 3,2 года.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проанализированы в сравнении особенности развития, течения и исходов аГУС во взрослой популяции у выделенных в разные группы пациентов с акушерским и «общепопуляционным» аГУС.

Несмотря на то, что в группу пациенток с а-аГУС вошли женщины только репродуктивного возраста, а максимальный возраст в группе с неакушерским аГУС был 73 года, в среднем обе группы значимо не различались по возрастным показателям ($29,34 \pm 6,63$ vs $32,59 \pm 13,14$, $p=0,688$). Мы специально включили в группу с неакушерским аГУС не только женщин, но и мужчин, чтобы получить более объ-

ективную картину течения неакушерского аГУС у взрослых в целом.

Все включенные в исследование пациенты с аГУС продемонстрировали развернутую картину ТМА с поражением у большинства не только почек, но и других жизненно важных органов. Однако сравнительный анализ пациентов с акушерским и неакушерским аГУС показал статистически значимые различия в течении заболевания: в группе пациенток с а-аГУС наблюдались более выраженные признаки микроангиопатического гемолиза (повышение ЛДГ $2487,0$ [1355,0; 3900,0] vs $815,0$ [570,0; 1556,0], $p<0,001$) и более низкое число тромбоцитов ($48,0$ [25,0; 73,0] vs $84,5$ [48,0; 140,0], $p<0,001$). При этом показатели СКр были значимо выше в группе пациентов с неакушерским аГУС.

Мы полагаем, что эти различия могли быть обусловлены различной продолжительностью течения заболевания на момент диагностики ТМА. Так, следует отметить, что все пациентки с а-аГУС на момент развития острого эпизода ТМА находились в родовспомогательных учреждениях под наблюдением врачей (в том числе и анестезиологов-реаниматологов, поскольку большинство женщин имели различные акушерские осложнения и/или перенесли оперативные роды). Это позволило незамедлительно выявить клинко-лабораторные нарушения и своевременно начать симптоматическое лечение (включая гемодиализ и плазмотерапию). Как следствие, у всех без исключения пациенток в этой группе были точно установлены время начала заболевания и в большинстве случаев в максимально ранние сроки – диагноз ТМА (поздняя диагностика в основном осуществлялась в 2012-2015 гг., когда данная патология была еще мало известна врачам).

У большинства же пациентов с неакушерским аГУС, напротив, точные сроки дебюта заболевания были неизвестны. При этом отсутствие верифицированных комплемент-активирующих состояний почти у 72% пациентов не позволило даже ретроспективно предположить время начала болезни. Поскольку в большинстве случаев причиной обращения в лечебное учреждение были признаки уремии (слабость, тошнота, рвота, повышение АД)

Таблица 2 | Table 2

Исход обшей и почечный у пациентов с акушерским и неакушерским аГУС
Overall and renal outcome in patients with obstetric and non-obstetric aHUS

Исход		Всего, n	Экулизумаб + (n=46*/17**)	Экулизумаб - (n=30*/68**)
Функция почек полностью восстановилась n=81 (50,3%)	акушерский аГУС	49	36 (78,3)	13 (43,3)
	неакушерский аГУС	32	9 (52,9)	23 (33,8)
Программный ГД n=58 (36%)	акушерский аГУС	15	7 (15,2)	8 (26,7)
	неакушерский аГУС	43	7 (41,2)	36 (52,9)
Умерло n=22 (13,7%)	акушерский аГУС	12	3(6,5)	9 (30)
	неакушерский аГУС	10	1 (5,9)	9 (13,2)

* – число пациенток с а-аГУС; ** – число пациентов с неакушерским аГУС

и/или органной недостаточности (поражение ЦНС, ЖКТ, легких, сердца), эти пациенты исходно нередко наблюдались с ошибочными диагнозами (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острый панкреатит, язвенный колит, пневмония, системная патология и др.). В результате диагностика ТМА существенно запаздывала, и верификация диагноза аГУС происходила у части больных только спустя несколько месяцев, а в редких случаях даже лет. Кроме того, в отличие от пациенток с а-аГУС, не у всех пациентов с неакушерским аГУС имел место полный симптомокомплекс ТМА – у 14% пациентов отсутствовала тромбоцитопения, что также затрудняло своевременную диагностику заболевания [16]. По-видимому, именно позднее попадание в лечебное учреждение (уже с развернутой картиной ОПП) или госпитализация в дебюте заболевания в непрофильное отделение и, как следствие, отсроченное начало диализной терапии обуславливало статистически значимо более высокие показатели креатинина сыворотки у пациентов группы неакушерского аГУС по сравнению с таковыми в группе больных а-аГУС, в которой диализ начинали уже в первые часы развития ОПП.

В то же время, у пациенток с а-аГУС, помимо выраженных гематологических нарушений, наблюдалась и более тяжелая полиорганная недостаточность: по сравнению с пациентами с неакушерским аГУС, у которых преобладало поражение 1-3 органов, при акушерском аГУС в основном наблюдалось поражение 3-5 органов (рисунок 2) и среднее число пораженных органов было статистически значимо выше ($3,64 \pm 1,16$ vs $2,57, 00 \pm 1,41$, $p < 0,001$). Обращали на себя внимание также более высокие темпы прогрессирования заболевания при акушерском аГУС – в случаях неблагоприятного исхода максимальный срок гибели женщины от дебюта болезни был 2 месяца, а $\frac{3}{4}$ пациенток (9 из 12, 75%) умерли в течение первых 2 недель.

Таким образом, не вызывает сомнения более высокая клиничко-лабораторная активность акушерского аГУС, проявляющегося острым течением ТМА с быстрым, особенно в отсутствие патогенетического лечения, прогрессированием до терминальной почечной недостаточности (ТПН) или развитием летального исхода.

Неакушерскому аГУС, по данным нашего исследования, присущ несколько иной характер течения с меньшей выраженностью МАГА и тромбоцитопении, а также, у части пациентов (14%), с её отсутствием при большей выраженности признаков почечной недостаточности. «Атромбоцитопеническая» ТМА, называемая также неполной ТМА, по данным литературы, встречается у 13-40% больных аГУС [16-17], что сопоставимо с результатами нашего исследования. Ранее мы предположили, что причина отсутствия тромбоцитопении может заключаться в очаговом характере тромбообразования в микро-

циркуляторном русле почек, чего, вероятно, поначалу недостаточно для развития тромбоцитопении потребления в системной циркуляции. Но возможная длительность этого процесса, поддерживаемая свойственной аГУС активацией комплемента, в конечном итоге способна вызвать постепенно нарастающую ишемию почек, что будет проявляться синдромом сосудистой нефропатии – неуклонным, хотя и медленным, ухудшением функции почек и тяжелой АГ, независимо от выраженности протеинурии [18]. Результаты настоящего исследования дают основание предполагать возможность персистенции в течение неопределенного времени локально почечного микротромбообразования при «общепопуляционном» аГУС с постепенным вовлечением в процесс новых клубочков и экстрагломерулярных сосудов, что клинически может проявляться умеренно выраженными гематологическими нарушениями или их отсутствием при появившемся нарушении функции почек. И лишь воздействие триггера, иной раз минимальное и потому оставшееся нераспознанным, может привести к генерализации микроангиопатического процесса.

Это предположение подтверждается также представленными в литературе данными морфологических исследований, обнаруживших в биоптатах органов и тканей (в первую очередь почек) пациентов с аГУС признаки не только острой, но и хронической ТМА даже в острый период болезни [19-21]. Таким образом, мы полагаем, что наряду с острой ТМА, симптомокомплексом которой манифестирует не только акушерский аГУС, но и в большинстве случаев классический неакушерский аГУС, возможно существование первично хронической ТМА, протекающей у части больных субклинически, то есть без выраженных гематологических нарушений, в первую очередь, без тромбоцитопении. Такой характер течения, безусловно, затрудняет своевременную диагностику заболевания, приводит к отсроченному началу лечения и в конечном итоге – к развитию необратимой почечной недостаточности, что подтверждает анализ почечных исходов акушерского и неакушерского аГУС в нашем исследовании. В случаях подобного течения, по-видимому, классическую триаду ТМА, позволяющую, наконец, верифицировать диагноз аГУС, следует рассматривать не как острый процесс, а как обострение хронического заболевания.

Однако, несмотря на различия особенностей течения акушерского и неакушерского аГУС, не вызывает сомнения эффективность комплемент-блокирующей терапии при лечении всех пациентов с аГУС (независимо от репродуктивного статуса, возраста и пола). В обеих группах среди пациентов, леченных Экулизумабом, у большинства удалось добиться выздоровления с нормализацией/улучшением функции почек. Отсутствие ответа или неполный ответ на лечение Экулизумабом, как правило, были обусловлены поздним началом терапии (вследствие

поздней диагностики аГУС) – в наших более ранних исследованиях мы продемонстрировали, что отсроченный старт патогенетической терапии (свыше 3 недель от дебюта заболевания) уменьшает шанс на восстановление функции почек почти в 50 раз [14].

Заключение

Настоящее исследование подтвердило существование различий в характере течения акушерского и «общепопуляционного» аГУС у взрослых. Большая выраженность гематологических нарушений и преимущественно системный характер ТМА, отражающий тяжелое течение акушерского аГУС по сравнению с неакушерским аГУС, позволяет рассматривать а-аГУС как классическую острую ТМА, возникающую в ответ на совокупное воздействие практически одномоментного сочетания нескольких триггеров, что приводит к бурной гиперактивации комплемента, которую легко блокирует своевременно начатая патогенетическая терапия. В то же время, для неакушерского аГУС скорее характерно развитие первично-хронической ТМА, которая, по-видимому, может в ряде случаев персистировать некоторое время бессимптомно, прежде чем разовьётся острый эпизод заболевания. Своевременная диагностика аГУС и раннее начало комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом позволяют не только сохранить жизнь пациентам как с акушерским, так и с неакушерским аГУС, но и добиться в обоих случаях полной и длительной ремиссии.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов: Н.Л.К – концепция исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Ю.В.К – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинических данных, статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста; К.А.Д – сбор и обработка клинических данных, подготовка рукописи к печати; Е.М.Ш – сбор клинических данных.

Author contribution: N.L.K – research concept, writing the manuscript and supervision, Y.V.K – research concept and design, collection and processing of clinical data, statistical data processing, writing the original version of the text; K.A.D – collection and processing of clinical data, preparation of the manuscript for printing; E.M.Sh. – collection of clinical data

Список литературы

- George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371(7): 654-666. doi:10.1056/NEJMra1312353
- Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015; 35(5): 421-447. doi:10.1016/j.nefro.2015.07.005
- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome *Lancet.* 2017; 390(10095): 681-696. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4
- Frémeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(4): 554-562. doi:10.2215/CJN.04760512
- Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(10): 1844-1859. doi:10.2215/CJN.02210310
- Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М. и соавт. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: виновата беременность или ее осложнения? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19(4): 81-91. doi:10.20953/1726-1678-2020-4-81-91
- Kozłowska N.L., Korotchaeva Yu.V., Shifman Ye.M. et al. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome: is pregnancy to blame or its complications? *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020; 19(4): 81-91. (In Russian). doi:10.20953/1726-1678-2020-4-81-91
- Nester C.M., Barbour T., de Cordoba S.R. et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015; 67(1): 31-42. doi:10.1016/j.molimm.2015.03.246
- Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91(3): 539-551. doi:10.1016/j.kint.2016.10.005
- Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B. et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(4): 557-566. doi:10.2215/CJN.11470918
- Greenbaum L.A., Licht C., Nikolaou V. et al. Functional Assessment of Fatigue and Other Patient-Reported Outcomes in Patients Enrolled in the Global aHUS Registry. *Kidney Int Rep.* 2020 May 19; 5(8): 1161-1171. doi:10.1016/j.ekir.2020.05.003
- Gupta M., Govindappagari S., Burnwick R.M. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan; 135(1): 46-58. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003554
- Fakhouri F., Scully M., Ardissino G et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol.* 2021; 34(5): 1581-1590. doi:10.1007/s40620-021-01025-x
- Bruel A., Kavanagh D., Noris M. et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(8): 1237-1247. doi:10.2215/CJN.00280117
- Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М. и соавт. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. *Тер. архив.* 2018; 90(6): 28-32. doi.org/10.26442/ter-arkh201890628-34

Kozłowska N.L., Korotchaeva Y.V., Shifman E.M. et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome as one of the causes of acute kidney injury in pregnant women *Terapevtycheskii arkhiv.* 2018; 90(6): 28-34. doi: 10.26442/terarkh201890628-34 (In Russian)

15. *Gaggl M., Aigner C., Csuka D et al.* Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018 Mar; 29(3): 1020-1029. doi:10.1681/ASN.2016090995

16. *De Serres S.A., Isenring P.* Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(3): 1048-1050. doi: 10.1093/ndt/gfn687

17. *Sallée M., Ismail K., Fakbouri F. et al.* Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol.* 2013 Jan 8; 14:3. doi: 10.1186/1471-2369-14-3

18. *Козловская Н.А., Демьянова К.А., Кузнецов А.В. и соавт.* «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014; 16(2): 280-287.

Kozłowska N.L., Demyanova K.A., Kuznetsov D.V. et al. Atypical haemolytic uremic syndrome with “subclinical” thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nephrology and dialysis.* 2014; 16(2): 280-287 (In Russian)

19. *Hossain M.A., Cheema A., Kalathil S. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory characteristics, complement-amplifying conditions, renal biopsy, and genetic mutations. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 Mar-Apr; 29(2): 276-283. doi:10.4103/1319-2442.229287

20. *Timmermans S.A.M.E.G., van Paassen P.* The Syndromes of Thrombotic Microangiopathy: A Critical Appraisal on Complement Dysregulation. *J Clin Med.* 2021 Jul 8; 10(14): 3034. doi:10.3390/jcm10143034

21. *Козловская Н.А., Чеботарева Н.В., Никогосова А.Д. и соавт.* Трудности диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациента с неполной тромботической микроангиопатией. *Нефрология и диализ.* 2016. 18(3): 328-336.

Kozłowska N.L., Chebotareva N.V., Nikogosova A.D. et al. Difficulties in diagnosis of atypical haemolytic uremic syndrome in a patient with partial (incomplete) thrombotic microangiopathy. *Nephrology and dialysis.* 2016; 18(3): 328-336. (In Russian)

Дата получения статьи: 11.11.2021

Дата принятия к печати: 14.02.2022

Submitted: 11.11.2021

Accepted: 14.02.2022