



Клиническое наблюдение

Благоприятный исход повторной беременности у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе

Прокопенко Е.И.^{1,2} • Гурьева В.М.²

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой тяжелое, угрожающее жизни заболевание, связанное с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента. Акушерский аГУС, развивающийся у беременных и родильниц, отличается особенно тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности, высоким риском летального исхода и терминальной хронической почечной недостаточности. Прогноз пациенток с акушерским аГУС кардинальным образом изменился в благоприятную сторону после введения в клиническую практику экулизумаба – препарата моноклональных антител к C5-компоненту комплемента: на фоне своевременно начатого применения комплемент-блокирующей терапии пациентки не только выживают, но и полностью восстанавливают функцию пораженных органов. Закономерно возникает вопрос о возможности повторной беременности у женщин, перенесших акушерский аГУС, и тактике ведения такой беременности.

В статье описывается клиническое наблюдение, представляющее опыт успешного лечения экулизумабом акушерского аГУС, развившегося в третьем триместре первой беременности у молодой ранее здоровой женщины, и ведения

повторной беременности у этой же пациентки. У беременной 23 лет при сроке 35–36 недель первой беременности развилась клиническая картина акушерской тромботической микроангиопатии, которая была расценена как проявление тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома. Однако после экстренного оперативного родоразрешения состояние пациентки продолжало ухудшаться, несмотря на проведение плазмообмена. После исключения других причин акушерской тромботической микроангиопатии был диагностирован аГУС и начато лечение экулизумабом, которое привело к полному выздоровлению. Мутаций, ответственных за развитие аГУС, у пациентки не выявлено, комплемент-блокирующая терапия была прекращена через 12 месяцев после ее начала. Через 4 года после первых родов у пациентки после планирования наступила повторная беременность. В период гестации осуществлялось тщательное наблюдение с целью своевременного выявления возможных осложнений, а также профилактика плацентарных осложнений с помощью ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярного гепарина. Рецидивов аГУС и других осложнений не наблюдалось, применения экулизумаба во время беременности не потребовалось. Беременность завершилась

плановым кесаревым сечением при сроке гестации 39 недель. Родился здоровый мальчик с массой 3370 г, ростом 50 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов.

У женщин, перенесших акушерский аГУС, благоприятный исход повторных беременностей возможен, в ряде случаев – даже без профилактического использования комплемент-блокирующей терапии, при условии ремиссии заболевания, тщательного наблюдения в период гестации и профилактики осложнений, ассоциированных с плацентой.

Ключевые слова: акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб, повторная беременность, профилактика преэклампсии

Для цитирования: Прокопенко ЕИ, Гурьева ВМ. Благоприятный исход повторной беременности у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):133–138. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-023.

Поступила 09.07.2022; принята к публикации 19.07.2022; опубликована онлайн 21.07.2022

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное (ультраредкое) заболевание с распространенностью 1–9 случаев на 1 млн населения [1]. Примерно в 10–20% случаев аГУС развивается у беременных или родильниц, в этих случаях он обозначается как ассоциированный с беременностью или акушерский аГУС [2]. аГУС представляет собой одну из форм тромботической микроангиопатии (ТМА) и проявляется клинической

триадой, включающей Кумбс-негативную микроангиопатическую гемолитическую анемию с шизоцитозом периферической крови, тромбоцитопению и ишемическое поражение органов-мишеней, прежде всего почек [3]. Основным патогенетическим механизмом аГУС выступает неконтролируемая активация системы комплемента по альтернативному пути из-за мутаций генов, кодирующих регуляторы комплемента, или образования антител к белкам-регуляторам



[4]. Как правило, клиническая манифестация аГУС происходит после воздействия триггеров (комплемент-активирующих состояний), которыми могут быть инфекции, оперативные вмешательства, некоторые аутоиммунные заболевания, а также беременность.

Акушерский аГУС отличается тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности, высокой материнской и перинатальной смертностью (35 и 25% соответственно), при этом триггером аГУС у женщин с генетической предрасположенностью служит не непосредственно беременность, а именно ее осложнения, прежде всего преэклампсия [5, 6]. Было убедительно показано, что лечение экулизумабом (комплемент-блокирующая терапия) значительно улучшает почечный исход как при акушерском аГУС, так и при аГУС, не связанном с беременностью [7]. При своевременном начале применения экулизумаба у пациенток с акушерским аГУС не только разрешается полиорганная недостаточность, но и в большинстве случаев полностью восстанавливается почечная функция [8]. У этих женщин впоследствии снова может наступить беременность, поэтому закономерно возникают вопросы о риске рецидива аГУС и других осложнений в период гестации, тактике ведения такой беременности, необходимости профилактического использования экулизумаба. Риск рецидива аГУС во время беременности трудно оценить в каждом конкретном случае. Известно, что рецидивы заболевания во время беременности встречаются, и частота их составляет около 25% [9, 10]. В настоящее время беременность не считается противопоказанной у пациенток с острым эпизодом аГУС в анамнезе, хотя такие беременности относят к группе высокого риска [11].

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 27 лет, обратилась к нефрологу и акушеру-гинекологу в августе 2019 г. с целью планирования второй беременности. Из анамнеза известно, что четыре года назад, в 23-летнем возрасте, при первой беременности пациентка перенесла тяжелую преэклампсию и акушерский аГУС, манифестировавший в раннем послеродовом периоде. В 28 недель гестации была обнаружена протеинурия 0,5 г/л и признаки фетоплацентарной недостаточности при ультразвуковом исследовании. В 35–36 недель беременности женщина была экстренно госпитализирована в перинатальный центр с высоким уровнем артериального давления (АД) (170/110 мм рт. ст.), протеинурией более 13 г/л в разовой порции мочи, умеренной тромбоцитопенией (тромбоциты $105 \times 10^9/\text{л}$) и повышением

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; врач-нефролог научно-консультативного отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. E-mail: renalnephron@gmail.com

Гурьева Вера Маратовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3150-2655>. E-mail: helgin99@gmail.com

аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Были диагностированы тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром. Выполнено экстренное кесарево сечение, извлечен живой мальчик с массой тела 2200 г, ростом 47 см, оценка по шкале Апгар составила 7/7 баллов. Период ранней адаптации новорожденного протекал без серьезных проблем, ребенок был выписан домой на 5-е сутки жизни. В дальнейшем мальчик рос и развивался нормально.

У женщины в первые сутки после родоразрешения отмечено ухудшение состояния, усугубление тромбоцитопении с резким снижением уровня гемоглобина в отсутствие признаков кровотечения (минимальное количество тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$), дальнейшее нарастание трансаминаз, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 2625 ЕД/л (референсные значения 110–295 ЕД/л), развитие полиорганной недостаточности: кома, дыхательная недостаточность (состояние на искусственной вентиляции легких), олигурическое острое повреждение почек с прогрессирующим нарастанием сывороточного креатинина. Сразу после констатации синдрома акушерской ТМА начаты комплексное обследование для установления формы ТМА, заместительная почечная терапия, лечение плазмообменом с дополнительным введением свежемороженой плазмы, трансфузии отмытых эритроцитов, введение низкомолекулярного гепарина и антибиотиков, продолжена искусственная вентиляция легких. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки значимо не улучшалось. После исключения других причин ТМА – тромбоцитопенической пурпуры (уровень ADAMTS13 составил 39%), системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, инфекций – был диагностирован акушерский аГУС, резистентный к плазматерапии. На 12-е сутки после родов начато лечение экулизумабом, которое быстро привело к разрешению полиорганной недостаточности, полному восстановлению почечной функции, исчезновению протеинурии. Вакцинация против менингококковой инфекции, обязательная при терапии экулизумабом, была выполнена после четвертого введения препарата; до вакцинации и 2 недели после введения вакцины экулизумаб вводился на фоне профилактического применения антибиотиков. Отмена комплемент-блокирующей терапии была проведена после 12 месяцев лечения при стойкой ремиссии аГУС. Данный клинический случай мы описывали ранее [12], однако акушерская история пациентки получила продолжение.

К моменту обращения с целью планирования беременности женщина не получала экулизумаб уже 3 года, за это время рецидивов ТМА не наблюдалось. Проведенное генетическое тестирование не выявило патогенных или вероятно патогенных мутаций,

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



ассоциированных с развитием аГУС (что не опровергает клинический диагноз). В августе 2019 г. самочувствие женщины было удовлетворительным. Отеков, артериальной гипертензии не наблюдалось (предоставлен дневник самоконтроля), уровень АД не превышал 120/80 мм рт. ст. без приема антигипертензивных препаратов. Суточный диурез 2,0–2,5 л. Гемоглобин 131 г/л, тромбоциты $215 \times 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко – без патологических изменений, суточная протеинурия 0,08 г (0,0–0,15). Креатинин сыворотки 69 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 104,1 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕР1), ЛДГ 190 ЕД/л, общий холестерин 4,9 ммоль/л. Выявлена недостаточность витамина D: уровень суммарного 25-ОН витамина D в крови 13,8 нг/мл (30–80). Данные ультразвукового исследования: размеры и эхогенность почек нормальные, расширения чашечно-лоханочной системы нет. Рубец на матке после кесарева сечения – без особенностей.

Противопоказаний к вынашиванию беременности не выявлено, однако риск осложнений расценен как высокий, поэтому предложен индивидуальный план наблюдения пациентки с обязательным самоконтролем АД 4 раза в день, осмотром врача не реже 1 раза в 2 недели и частым лабораторным обследованием: контролем клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов по Фонио и общего анализа мочи не реже 1 раза в 2 недели, суточной протеинурии, креатинина, мочевины, электролитов, билирубина, альбумина, ЛДГ сыворотки – не реже 1 раза в 4 недели, в 3-м триместре – не реже 1 раза в 2 недели. Начата прегравидарная подготовка: назначены препараты фолиевой кислоты, витамин D, гестагены (дидрогестерон), дипиридамола. Была также проведена ревакцинация против менингококка, поскольку во второй половине беременности планировалось профилактическое назначение экулизумаба.

Через 3 месяца после начала прегравидарной подготовки, в ноябре 2019 г. самопроизвольно наступила вторая беременность. Скрининг первого триместра выявил низкий риск хромосомных аномалий у плода. С ранних сроков гестации пациентка получала с целью профилактики преэклампсии антиагреганты (до 13 недель – дипиридамола по 75 мг 3 раза в день, с 13-й по 36-ю неделю беременности – ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг в день) и низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия подкожно в профилактической дозе) в течение всей беременности и 6 недель после родов. Мы планировали начать профилактическое применение экулизумаба после 20-й недели беременности, однако именно в это время, в марте-апреле 2020 г., в нашей стране начался резкий рост заболеваемости COVID-19 (первая волна пандемии). Поскольку введение препарата требовало дополнительных госпитализаций,

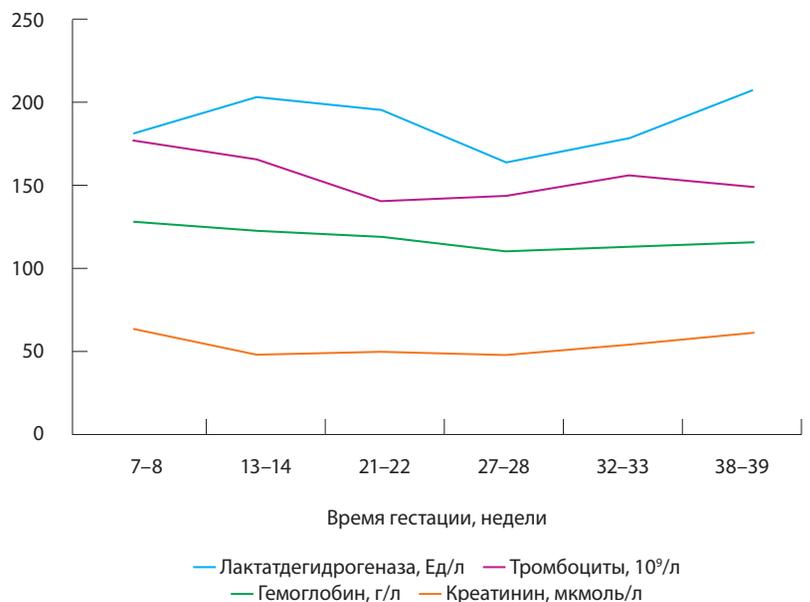
существенно возрастал риск инфицирования беременной новой коронавирусной инфекцией, а вакцины против SARS-CoV-2 находились только в стадии разработки. Клинико-лабораторные показатели женщины соответствовали физиологически протекающей беременности, в связи с чем была выбрана выжидательная тактика: частый контроль состояния пациентки с возможностью старта комплемент-блокирующей терапии при первых признаках развития ТМА. К счастью, течение данной беременности не сопровождалось развитием осложнений. Суточная протеинурия не превышала 0,12–0,15 г, уровень АД оставался нормальным. Не наблюдалось значимого снижения количества тромбоцитов или уровня гемоглобина, роста ЛДГ или креатинина сыворотки (рисунок).

При динамическом ультразвуковом контроле признаков фетоплацентарной недостаточности, задержки роста плода не выявлялось. Необходимости в назначении экулизумаба не возникло.

При сроке беременности 39 недель в связи с наличием рубца на матке выполнено плановое кесарево сечение. Родился здоровый доношенный мальчик с массой 3370 г (61-й перцентиль), ростом 50 см (57-й перцентиль), оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений, женщина выписана с ребенком домой на 5-е сутки после родоразрешения.

Обсуждение

Мы представили клиническое наблюдение благоприятного течения и исхода повторной запланированной беременности у пациентки с анамнезом



Динамика лабораторных показателей во время второй беременности у пациентки X. с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе



тяжелого акушерского аГУС и ремиссией заболевания на фоне применения экулизумаба, который был отменен после 12 месяцев лечения. При оценке риска невынашивания беременности были учтены следующие факторы: полная и длительная ремиссия аГУС, отсутствие протеинурии и артериальной гипертензии, нормальный уровень креатинина и скорости клубочковой фильтрации, отсутствие мутаций, связанных с аГУС (что, однако, не гарантирует отсутствие рецидива [11, 13]), а также возможность возобновить комплемент-блокирующую терапию в период гестации в случае рецидива ТМА.

Совсем недавно, 10–15 лет назад, проблема планирования беременности у женщин с аГУС даже не обсуждалась, поскольку риск рецидива ТМА и угрожающих жизни осложнений гестации считался крайне высоким. Новый период в лечении аГУС начался во втором десятилетии XXI в., когда эффективность лечения данного заболевания значительно повысилась при введении в клиническую практику экулизумаба – препарата моноклональных антител против C5-компонента комплемента, блокирующего терминальную часть каскада активации комплемента [14, 15]. Экулизумаб оказался эффективным и в лечении аГУС, ассоциированного с беременностью, при этом не было выявлено негативного влияния препарата на потомство женщин, получающих препарат в период гестации [7, 12, 16, 17]. Как уже отмечалось выше, аГУС может рецидивировать во время беременности [9, 10], однако в эру комплемент-блокирующей терапии благоприятный исход гестации у пациенток с этим заболеванием высоко вероятен. Как показали данные, полученные из Глобального регистра аГУС, касающиеся 44 беременностей у 41 пациентки, среди которых в период гестации 3 получали программный гемодиализ, а 6 имели трансплантированную почку, после исключения случаев искусственного прерывания беременности в ранние сроки частота рождения живых детей составила 85,3% [18]. Экулизумаб применялся во время беременности в 24 случаях; у детей, рожденных матерями, получавшими во время гестации комплемент-блокирующую терапию, мальформаций не выявлено [18]. Факторами, способными оказывать неблагоприятное влияние на исход беременности даже в отсутствие рецидивов аГУС, признаны артериальная гипертензия и продвинутые стадии хронической болезни почек, сформировавшиеся в исходе перенесенной в прошлом ТМА [8, 10]. У нашей пациентки при достижении ремиссии аГУС почечная функция и АД полностью

нормализовались, что позволило нам при планировании надеяться на успешный исход беременности.

Наиболее дискуссионным был и остается вопрос о необходимости профилактического применения экулизумаба при последующих беременностях у пациенток, ранее перенесших акушерский аГУС. Некоторые авторы предпочитают продолжить или возобновить лечение экулизумабом у пациенток с аГУС при наступлении беременности, особенно при наличии мутаций генов системы комплемента и/или неблагоприятных исходов предыдущих беременностей [19, 20]. По-видимому, вопрос о профилактическом назначении экулизумаба в период гестации при полной ремиссии аГУС должен решаться в каждом случае индивидуально с учетом особенностей анамнеза, генетической предрасположенности, стадии хронической болезни почек в исходе ранее перенесенных эпизодов ТМА, наличия трансплантированной почки. Профилактическое применение экулизумаба всем пациенткам с аГУС при наступлении беременности в настоящее время не рекомендуется, однако в случае возникновения рецидива аГУС препарат должен быть назначен незамедлительно [11]. Кроме того, если комплемент-блокирующая терапия продолжалась до момента наступления беременности, ее не отменяют, особенно у пациенток с трансплантированной почкой.

В нашем наблюдении прегравидарная подготовка, тщательное наблюдение во время беременности, предупреждение гестационных осложнений позволили достигнуть благоприятного исхода беременности у пациентки с акушерским аГУС в анамнезе без профилактического использования экулизумаба. Особое внимание было уделено предупреждению преэклампсии и других осложнений, ассоциированных с плацентой, поскольку именно эти состояния служат мощными триггерами активации комплемента, способными привести к рецидиву аГУС. В отечественной литературе мы не обнаружили публикаций подобных клинических случаев.

Заключение

У женщин, перенесших акушерский аГУС, благоприятный исход повторных беременностей возможен, в ряде случаев – даже без профилактического использования комплемент-блокирующей терапии, при условии ремиссии заболевания, тщательного наблюдения в период гестации и профилактики осложнений, ассоциированных с плацентой. ©



Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Е.И. Прокопенко и В.М. Гурьева участвовали в качестве лекторов в образовательных программах компаний «Алексион», «Генериум».

Участие авторов

Е.И. Прокопенко – участие в диагностике и лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома при первой беременности, ведение второй беременности у пациентки, концепция статьи, подбор литературы,

написание текста; В.М. Гурьева – ведение второй беременности у пациентки, выполнение родоразрешения (кесарево сечение), подбор литературы, редактирование рукописи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295–305. doi: 10.2147/CLEP.S245642.
2. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, Provôt F, Brocklebank V, Mele C, Remuzzi G, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237–1247. doi: 10.2215/CJN.00280117.
3. Yammer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(19):327–334. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
4. Turkmen K, Baloglu I, Ozer H. C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: an updated review of the literature on alternative complement pathway disorders. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(10):2067–2080. doi: 10.1007/s11255-020-02729-y.
5. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2853–2859. doi: 10.1080/14767058.2018.1450381.
6. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ, Гурьева ВМ, Апресян С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром и преэклампсия: причина или следствие? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(4):55–63. doi: 10.20953/1726-1678-2021-4-55-63. [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Guryeva VM, Apresyan SV. [Atypical hemolytic uremic syndrome and pre-eclampsia: cause or effect?]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(4):55–63. Russian. doi: 10.20953/1726-1678-2021-4-55-63.]
7. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, Al-Dakkak I, Miller B, Rondeau E. 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.
8. 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, Rodríguez de Córdoba S. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93(2):450–459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
9. Kumar D, King M, Jim B, Acharya A. Recurrent case of pregnancy-induced atypical haemolytic uremic syndrome (P-aHUS). *BMJ Case Rep.* 2019;12(1):bcr-2018-226571. doi: 10.1136/bcr-2018-226571.
10. Gaggl M, Aigner C, Csuka D, Szilágyi Á, Prohászka Z, Kain R, Haninger N, Knechtelsdorfer M, Sunder-Plassmann R, Sunder-Plassmann G, Schmidt A. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):1020–1029. doi: 10.1681/ASN.2016090995.
11. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Paizis K, Kavanagh D, Pène F, Quezada S, Hertig A, Kissling S, O'Brien P, Delmas Y, Alberio L, Winer N, Veyradier A, Cataland S, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Remuzzi G, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020;136(19):2103–2117. doi: 10.1182/blood.2020005221.
12. Улиткина ОН, Филипповская ЖС, Прокопенко ЕИ, Овезов АМ, Лихванцев ВВ. Успешное лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома у родильницы. Общая реаниматология. 2015;11(6):61–68. doi: 10.15360/1813-9779-2015-6-61-68. [Ulitkina ON, Filippovskaya ZS, Prokopenko EI, Ovezov AM, Likhvantsev VV. Successful treatment for atypical hemolytic uremic syndrome in a puerpera. *General Reanimatology.* 2015;11(6):61–68. doi: 10.15360/1813-9779-2015-6-61-68.]
13. Fakhouri F, Roumenina L, Provôt F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–867. doi: 10.1681/ASN.2009070706.
14. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Maritat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
15. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89(3):701–711. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026.
16. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys – The Future Is Now? *J Clin Med.* 2019;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407.
17. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):46–58. doi: 10.1097/AOG.00000000000003554.
18. Rondeau E, Ardissino G, Caby-Tosi MP, Al-Dakkak I, Fakhouri F, Miller B, Scully M; Global aHUS Registry. Pregnancy in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron.* 2022;146(1):1–10. doi: 10.1159/000518171.
19. Bateman S, Ladhani M, Jesudason S. Successful Subsequent Pregnancy in a Woman Receiving Eculizumab for Pregnancy-Associated Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Case Rep Nephrol.* 2019;2019:2738723. doi: 10.1155/2019/2738723.
20. Haninger-Vacariu N, Aigner C, Kain R, Prohászka Z, Gaggl M, Böhmig GA, Piggott LC, Sunder-Plassmann R, Sunder-Plassmann G, Schmidt A. Successful Pregnancies During Ongoing Eculizumab Therapy in Two Patients With Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Med.* 2020;2(2):213–217. doi: 10.1016/j.xkme.2019.12.004.



The favorable outcome of subsequent pregnancy in a patient with a history of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome

E.I. Prokopenko^{1,2} • V.M. Guryeva²

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a severe life-threatening disease associated with uncontrolled activation of alternative complement pathway. Obstetric aHUS, which develops in pregnant women and puerperas, is characterized by a particularly severe course with multiple organ failure, high death risk and end-stage renal disease. The prognosis of patients with obstetric aHUS has changed dramatically after the introduction of eculizumab, a monoclonal antibody to C5 complement component, into clinical practice. With timely initiation of the complement blocking therapy, the patients would not only survive, but also completely restore the function of the affected organs. Naturally, the question arises on the possibility of repeated pregnancies in women with previous obstetric aHUS and on the strategy of pregnancy management.

The paper describes a clinical case of successful treatment with eculizumab for obstetric aHUS in the third trimester of the first pregnancy in a young and previously healthy woman, and the management of her second pregnancy. A 23-year old woman at 35-36 weeks of her first pregnancy developed the clinical picture of obstetric thrombotic microangiopathy, which was interpreted as a manifestation of severe preeclampsia and HELLP syndrome. However, after an emergency surgical delivery, the patient's condition continued to deteriorate despite the plasma exchange procedure. After exclusion of the other causes of thrombotic microangiopathy, aHUS was diagnosed and treatment with eculizumab was started, which resulted in complete recovery. No aHUS-associated

mutations were identified. The complement inhibitor treatment was discontinued after 12 months. Four years after the first birth, the patient had a second pregnancy after preconception planning. During pregnancy, the patient was closely monitored for a timely identification of potential complications and had prevention of placental complications with acetylsalicylic acid and low molecular weight heparin. No aHUS recurrence and/or other complications were observed, and the patient did not require treatment with eculizumab during pregnancy. Elective caesarean section was performed at 39 week of gestation. A healthy boy was born with a bodyweight of 3370 g, a height of 50 cm, and Apgar score 8-9. In women with obstetric aHUS history, a favorable outcome of repeated pregnancies is possible, in some cases even without any prophylactic use of complement-blocking therapy, provided that with complete remission of aHUS has been achieved, with close monitoring during gestation and prevention of placenta-associated complications.

Key words: obstetric atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab, subsequent pregnancy, preeclampsia prevention

For citation: Prokopenko EI, Guryeva VM. The favorable outcome of subsequent pregnancy in a patient with a history of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):133–138. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-023.

Received 9 July 2022; accepted 19 July 2022; published online 21 July 2022

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹; Nephrologist, Scientific Advisory Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

✉ Ul. Shchepkina 61/2–9, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: renalnephron@gmail.com

Vera M. Guryeva – MD, PhD, Leading Research Fellow, Obstetric Physiological Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3150-2655>. E-mail: helgin99@gmail.com

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

E.I. Prokopenko and V.M. Guryeva have participated as speakers in education programs sponsored by Alexion and Generium.

Authors' contribution

E.I. Prokopenko, diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome during the patient's first pregnancy, management of the second pregnancy, the paper concept, literature search, text writing; V.M. Guryeva, management of the second pregnancy, cesarean section, literature search, text editing. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; ul. Pokrovka 22a, Moscow, 101000, Russian Federation