

Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии: от выживания к жизни

М.А. Виноградова^{✉1}, А.Д. Кулагин², Р.Г. Шмаков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) исторически является ситуацией высокого риска: сочетание хронического комплемент-опосредованного гемолиза, обусловленного самим заболеванием, с физиологической активацией системы комплемента во время беременности значительно ухудшало прогноз для жизни больных. Долгое время не существовало эффективных методов лечения ПНГ и беременность у больных представлялась чрезвычайно рискованной, так как значительно повышала риск жизнеугрожающих осложнений. Появление таргетной терапии экулизумабом перевернуло прогноз при данном заболевании: пациентки стали не только выживать, но и жить сопоставимо со здоровыми людьми. Проведен сравнительный анализ течения и исходов беременности у больных ПНГ, которые проходили терапию экулизумабом, и у больных вне таргетной терапии.

Цель. Оценка особенности течения и исходов беременности у больных ПНГ в зависимости от терапевтического подхода.

Материалы и методы. Проанализированы данные 57 беременностей у 49 женщин (31 применяла экулизумаб, 26 – вне таргетной терапии), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» или в других городах России с удаленным консультированием (23 клиники из 19 городов России).

Результаты. Высокая вероятность осложнений беременности и ее неблагоприятных исходов вне таргетной терапии свидетельствует о жизненной необходимости ее применения: все наблюдения сопровождались осложнениями различной степени выраженности. Течение беременности с применением экулизумаба в целом более благоприятное: зарегистрирована очевидно более высокая частота живорождения и меньшая вероятность осложнений. Не повышая частоту осложнений, экулизумаб значительно улучшает исходы беременности как для матери, так и для плода, и не оказывает негативного влияния на здоровье новорожденных.

Заключение. Экулизумаб позволяет не только повысить выживаемость больных ПНГ, но и всесторонне улучшить качество их жизни, включая возможность безопасного рождения детей.

Ключевые слова: беременность, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб

Для цитирования: Виноградова М.А., Кулагин А.Д., Шмаков Р.Г. Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии: от выживания к жизни. Терапевтический архив. 2022;94(7):859–864. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201714

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life

Maria A. Vinogradova^{✉1}, Alexander D. Kulagin², Roman G. Shmakov¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients has historically been a high-risk situation. The combination of chronic complement-mediated hemolysis caused by the disease and physiological activation of the complement system during pregnancy, significantly worsened the prognosis for the life. For a long time, there were no effective methods for the PNH treatment, and pregnancy in patients seemed to be extremely risky, as it significantly increased the risk of life-threatening complications. The advent of targeted therapy with eculizumab turned the prognosis of this disease upside down: patients began not only to survive, but also to live comparable to healthy people. A comparative analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with PNH treated with eculizumab and in patients without targeted therapy was carried out.

Aim. The study was to evaluate the course and outcomes of pregnancy in patients with PNH, depending on the therapeutic approach.

Materials and methods. We analyzed data from 57 pregnancies in 49 women (31 used eculizumab, 26 with supportive care only) observed at the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology or with remote consultation (23 clinics from 19 cities of Russia).

Results. The high probability of pregnancy complications and its adverse outcomes outside of targeted therapy indicates the vital need for its use: all observations were accompanied by complications of varying severity. The course of pregnancy with the eculizumab is generally more favorable: an apparently higher rate of live births and a lower likelihood of complications are registered. Without increasing the incidence of complications, eculizumab significantly improves pregnancy outcomes for both mother and fetus, and does not adversely affect the health of newborns.

Conclusion. Thus, eculizumab allows not only to increase the survival rate of patients with PNH, but also to comprehensively improve their quality of life, including the possibility of safe childbirth.

Keywords: pregnancy, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab

For citation: Vinogradova MA, Kulagin AD, Shmakov RG. Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):859–864. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201714

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Виноградова Мария Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Тел.: +7(916)121-51-18; e-mail: mary-grape@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9827-1922

✉ Maria A. Vinogradova. E-mail: mary-grape@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9827-1922

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – приобретенное клональное заболевание, при котором патологическая активность системы комплемента приводит к гемолизу и создает условия для тромбозов, легочной гипертензии, хронической болезни почек и тяжелой анемии. В отсутствие патогенетической терапии у больных прогрессируют обусловленные хроническим гемолизом симптомы, что значительно ухудшает их состояние и может привести к смерти. Блокада экулизумабом неконтролируемой активации на уровне компонента системы комплемента 5 позволяет предотвратить гемолиз и дальнейшие его осложнения. Появление подобной таргетной терапии кардинальным образом изменило прогноз для жизни больных: если ранее, несмотря на проведение симптоматической терапии с помощью гемотрансфузий, антикоагулянтов, препаратов железа и фолиевой кислоты, 35% пациенток с классической формой ПНГ погибали в течение первых 5 лет после постановки диагноза, а через 10 лет летальность достигала 50%, то, по современным данным, выживаемость пациенток на фоне терапии экулизумабом не отличается от общепопуляционной [1].

Терапия ПНГ экулизумабом позволяет не только повысить выживаемость, но и улучшить качество жизни, в частности помочь женщинам реализовать репродуктивную функцию и создать полноценную семью. Во всем мире история данного направления насчитывает менее 10 лет. По причине чрезвычайной редкости заболевания (1,3 случая на 1 млн человек в год; распространенность – 15,9 случая на 1 млн человек), а тем более беременности при нем, доказательная база крайне ограничена. Международные рекомендации на данную тему отсутствуют, опубликованы лишь результаты ретроспективных и наблюдательных исследований. Это затрудняет оценку уровня и доказательности рекомендаций для данной категории больных.

Сложность беременности при ПНГ обусловлена в первую очередь тем, что физиологическая активация системы комплемента, характерная для беременности, усугубляется патологической неконтролируемой активацией комплемента при ПНГ, что значительно повышает риск жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятных исходов. До применения таргетной терапии исходы беременности при ПНГ были крайне пессимистичными: частота вынашивания не превышала 50%, а материнская смертность во время беременности и в послеродовом периоде достигала 21%, преимущественно вследствие тромбозов и инфекционных осложнений [2]. Диагноз ПНГ устанавливается преимущественно у пациенток репродуктивного возраста, поэтому вопросы деторождения обсуждались и ранее, но ввиду очень высоких рисков беременность была фактически противопоказана в течение всей жизни больной, а при наступившей беременности рекомендовалось ее прерывание. Подобный подход содержал в себе ряд не только медицинских, но и этических проблем и при

этом далеко не всегда позволял предотвратить осложнения, которые после аборта могут быть не менее серьезными, чем при продолжении беременности.

Цель исследования – оценить особенности течения и исходов беременности у больных ПНГ в зависимости от терапевтического подхода. Провести оценку безопасности и эффективности экулизумаба у беременных с ПНГ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 57 беременностей у 49 женщин в возрасте от 22 до 37 лет (медиана 32). В 31 случае во время беременности проводилась таргетная терапия экулизумабом, 26 пациенток наблюдались вне таргетной терапии. Все беременности одноплодные. Изучены данные собственного ведения больных и дистанционного консультирования на различных этапах беременности. Всего включены данные 23 клиник из 19 городов России.

Диагноз ПНГ устанавливали на основании выявления клона ПНГ при помощи проточной цитофлуориметрии (в анализ включены беременные с размером клона на гранулоцитах более 10%).

Первичные данные собирали с начала беременности и до 6 мес послеродового периода. Оценивали осложнения у матерей (материнская смертность, осложнения беременности, потребность в переливаниях крови, необходимая доза экулизумаба, тромбоцитические события), у плода (гибель, фетоплацентарная недостаточность – ФПН, преждевременные роды), характеристики детей, родившихся у женщин, которые получали лечение экулизумабом во время беременности.

Результаты

Исходы беременности исследованы у больных ПНГ в возрасте от 22 до 37 лет (медиана 32) с продолжительностью заболевания от минимальной (дебют во время беременности) до 11,2 года. У 55,1% диагностирована классическая форма ПНГ, костномозговая недостаточность выявлялась на разных этапах наблюдения у 44,9% больных. Характеристика пациенток представлена в **табл. 1**.

Беременность вне таргетной терапии

Несмотря на известные риски осложнений при активном течении ПНГ без патогенетической терапии, часть пациенток настаивали на сохранении беременности.

Подобные беременности преимущественно анализировались с 1999 по 2012 г., когда не был доступен экулизумаб. Суммарно исследованы исходы 26 беременностей у 17 больных (**табл. 2**).

Чрезвычайно высокая вероятность осложнений свидетельствует о жизненной необходимости в альтернативном подходе к тактике ведения беременности у больных ПНГ: все наблюдения вне таргетной терапии сопровождались осложнениями различной степени выраженности, чаще всего прогрессировали клинко-лабораторные явления

Информация об авторах / Information about the authors

Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., и. о. зав. каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии фак-та послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, дир. клиники «Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-9589-4136

Шмаков Роман Георгиевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-2206-1002

Alexander D. Kulagin. ORCID: 0000-0002-9589-4136

Roman G. Shmakov. ORCID: 0000-0002-2206-1002

гемолита, обуславливающие необходимость интенсификации заместительной трансфузионной терапии и повышающие риск осложнений со стороны плода. К счастью, материнских смертей среди наших наблюдений не зафиксировано, но высокая частота гибели плода и таких жизнеугрожающих материнских осложнений, как преэклампсия (ПЭ) и гемолитический криз, диктуют необходимость исключения беременности при развернутой картине ПНГ.

Особенности исходов беременности у больных ПНГ вне таргетной терапии заключаются в высокой частоте репродуктивных потерь как на ранних, так и на поздних сроках гестации. Рождением живых детей завершилось лишь 30,8% беременностей. Обращает на себя внимание высокая частота не только ранних выкидышей, но и антенатальной гибели плода: из 6 потерь беременностей на сроке гестации более 10 нед 4 произошли после 30 нед на фоне подтвержденной ФПН. Из 8 беременностей с рождением живых детей 7 закончились преждевременными родами (на сроке 29–36 нед). Подавляющее большинство родоразрешений выполняли экстренно оперативным путем в связи с развитием ПЭ или ухудшением состояния плода. Нередко регистрировалась прогрессирующая ФПН, в том числе с синдромом задержки развития плода. В целом ведение беременности у больных ПНГ вне таргетного воздействия – чрезвычайно серьезная проблема с высоким риском осложнений, даже несмотря на самый широкий спектр поддерживающей терапии (трансфузии компонентов крови, стимуляторы эритропоэза, глюкокортикоидные гормоны, препараты железа, B_{12} , фолиевой кислоты, низкомолекулярные гепарины –НМГ).

Особенности новорожденных включали высокую частоту тяжелых сочетанных осложнений в 1-й месяц жизни, в первую очередь обусловленных недоношенностью (гипотрофия, инфекционные, тромбгеморрагические осложнения, анемия, открытое овальное окно и артериальный проток).

Беременность с применением терапии экулизумабом

Когда таргетная терапия в России только появилась, мы с осторожностью и строго по жизненным показаниям использовали данный терапевтический подход у беременных по причине недостатка данных о его безопасности. Однако высокая эффективность экулизумаба вне беременности внушала оптимизм. Наш опыт составляет 31 наблюдение беременности у 30 женщин, проходивших терапию экулизумабом в период с 2013 по 2019 г.

Экулизумаб назначали 28 больным ПНГ по показаниям, связанным с высокой активностью заболевания вне беременности (тромбозы в анамнезе, трансфузионная зависимость, лабораторные признаки активного гемолиза), а в 3 случаях – во время беременности (на сроке 23–32 нед). Назначению экулизумаба ввиду особенностей его действия во всех случаях предшествовала вакцинация противоменингококковой вакциной. Терапия стандартно включала 4-недельный индукционный курс (600 мг экулизумаба на 60,0 мл физраствора внутривенно капельно в течение 25–30 мин 1 раз в неделю), а с 5-й недели – 900 мг экулизумаба на 90,0 мл физраствора 1 раз в 2 нед. Данная схема является стандартной для лечения ПНГ и во время беременности корректируется только в случае недостаточной эффективности (развития «прорывного гемолиза», несмотря на терапию). В подобных случаях дозу экулизумаба повышали до 1200 мг 1 раз в 2 нед или сокращали интервал между введениями до 12–10 дней под контролем клинико-лабораторных признаков гемолиза. Коррекция дозы экулизумаба потребовалась в 11 наблюдениях, при-

Таблица 1. Характеристика больных (n=49)

Table 1. Characteristics of patients (n=49)

Параметры	Результат
<i>На момент наступления беременности</i>	
Возраст, медиана, лет	32 (22–37)
Размер клона на гранулоцитах, медиана, %	82 (17,3–99,4)
Гемоглобин, медиана, г/л	106 (82–137)
Гранулоциты, медиана, $\times 10^9/\text{л}$	2,3 (1,2–7,1)
Тромбоциты, медиана, $\times 10^9/\text{л}$	98 (75–290)
<i>Терапия</i>	
Экулизумаб	28/57 (49,1%)**
Циклоспорин	13/57 (22,8%)
<i>Анамнез ПНГ</i>	
Костномозговая недостаточность	22 (44,9%)
Тромбозы	9 (18,4%)
Хроническая болезнь почек	45
Продолжительность заболевания, медиана, лет	4,3 (0*–11,2)

*Дебют ПНГ во время беременности; **в анализ включены пациентки с повторными беременностями на фоне терапии.

чем у 1 больной беременность наступила на фоне увеличенной дозы (1200 мг 1 раз в 2 нед).

Эффект от терапии достигнут у всех больных: на момент наступления беременности клинические признаки гемолиза отсутствовали и уровень лактатдегидрогеназы оставался в пределах нормы. У 2 пациенток еще до зачатия отмечали явления Кумбс-позитивного С3b гемолиза. При этом исходно, несмотря на отсутствие полной ремиссии заболевания у большинства пациенток, зависимости от трансфузий компонентов крови не было. За время беременности необходимость в трансфузионной поддержке возникла у 5 больных (табл. 3).

Течение беременности с применением экулизумаба в целом более благоприятное: зарегистрирована очевидно более высокая частота живорождений и меньшая вероятность осложнений. Необходимо отметить, что нередко после 35 нед отмечали постепенное нарастание уровня ферментов в крови (лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), при этом эпизоды прорывного гемолиза регистрировали редко. Риск ПЭ оставался умеренно повышенным, но в сравнении с беременностями без терапии экулизумабом данное осложнение встречалось реже. У одной из обследованных беременных 1-я беременность велась вне специальной терапии и осложнилась развитием ПЭ, а 2-я проходила на фоне терапии экулизумабом, и данное осложнение не было зафиксировано. Рождением живых детей завершилось 90,3% беременностей, что значительно превышает данный показатель у больных вне таргетной терапии. Показатели преждевременных и экстренных родов также значительно более оптимистичные.

Тромбопрофилактику с помощью НМГ проводили во всех случаях, большинству больных назначали терапевтические дозы НМГ, в 6 наблюдениях – профилактические. У 1 пациентки во II триместре беременности возник острый аппендицит, аппендэктомия выполнена без осложнений. Важно отметить, что любое оперативное вмешательство,

Таблица 2. Особенности и исходы беременности у больных ПНГ вне таргетной терапии (n=26)

Table 2. Features and outcomes of pregnancy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without targeted therapy (n=26)

Параметры	Результат
Рождение ребенка:	8 (30,8%)
Преждевременные роды	7/8
Экстренное родоразрешение	6/8
Прерывание беременности:	18 (69,2%)
Самопроизвольное до 10 нед	7 (26,9%)
Самопроизвольное после 10 нед	6 (23,1%)
Искусственное	5 (19,2%)
Осложнения беременности:	13/14 (92,9%)*
ПЭ	6/13 (46,2%)
ФПН, в том числе с синдромом задержки развития плода	10/13 (76,9%)
Хроническая АГ	7/10
Материнская смертность	0
Осложнения заболевания во время беременности:	26 (100%)
Нарастание лабораторных признаков гемолиза (повышение уровня лактатдегидрогеназы)	26 (100%)
Повторные гемолитические кризы	11 (42,3%)
Повышение зависимости от трансфузий	23 (88,5%)
Усугубление цитопении	26 (100%)
Тромботические события	2 (7,7%)**

*Среди женщин со сроком гестации более 10 нед; **тромбопрофилактику с помощью НМГ во время беременности проводили 10 (38,5%) больным.

являясь очевидно комплемент-активирующим состоянием, наиболее безопасно выполнять непосредственно после введения препарата ингибитора комплемента. Данный подход распространяется и на планируемое родоразрешение.

Несмотря на очевидную настороженность в отношении тромботических осложнений, тромбозов во время беременности и после родов не наблюдалось. Обращали на себя внимание инфекционные осложнения, в том числе однократно отмечен послеродовый сепсис. Своевременная антибактериальная терапия широкого спектра действия позволила купировать осложнения и сохранить послеродовую матку как источник эндометрита и, как следствие, септического процесса. Значимых геморрагических осложнений не наблюдалось. Явления кровоточивости на фоне тромбоцитопении контролировали заместительной трансфузионной терапией с помощью тромбоконцентрата. Важно отметить, что введение свежезамороженной плазмы в целом ограничено у больных ПНГ ввиду повышенного риска тромботических событий.

Наличие костномозговой недостаточности у больных ПНГ не влияло на исходы беременности: усугубление цитопении ни в одном из клинических наблюдений не потребовало прерывания беременности, агрессивную иммуносупрессивную терапию по поводу тяжелой аплазии кроветворения в исследуемой группе больных не проводили. Частота осложнений беременности в целом ниже на фоне терапии экулизумабом.

Таблица 3. Особенности и исходы беременности у больных ПНГ, которые проходили таргетную терапию экулизумабом (n=31)

Table 3. Features and outcomes of pregnancy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who underwent targeted therapy with eculizumab (n=31)

Параметры	Результат
Рождение живого ребенка:	29 (90,3%)
Преждевременные роды	4/29 (13,8%)
Экстренное родоразрешение	3/29 (10,3%)
Прерывание беременности:	3 (9,7%)
Самопроизвольное до 10 нед	1
Самопроизвольное после 10 нед	1
Искусственное	1
Осложнения беременности	
ПЭ	5
ФПН, в том числе с синдромом задержки развития плода	2
Хроническая АГ	1
Материнская смертность	0
Осложнения заболевания во время беременности:	
Нарастание лабораторных признаков гемолиза (повышение уровня лактатдегидрогеназы)	29
Повторные гемолитические кризы	3
Повышение зависимости от трансфузий	5
Усугубление цитопении	27
Тромботические события	0
Кумбс-позитивный гемолиз	2

Лишь в 1 наблюдении развилась тяжелая ФПН с синдромом задержки развития плода и прогрессивным ухудшением его состояния. В связи с явлениями гемолиза пациентке повысили дозу экулизумаба до 1200 мг 1 раз в 2 нед, однако состояние плода стабилизировать не удалось, что потребовало досрочного родоразрешения на сроке беременности 28 нед. Масса плода составила 660 г, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Состояние новорожденного было крайне тяжелое, диагностирован врожденный сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, и, несмотря на интенсивную терапию, через 1 сут и 12 ч наступила смерть. Это единственный случай гибели новорожденного в нашем исследовании. В целом состояние новорожденных удовлетворительное.

Анализируя состояние здоровья детей, рожденных больными ПНГ, можно констатировать, что в целом оно не отличается от общепопуляционного. В данной группе преобладали особенности, связанные с досрочным родоразрешением (низкая масса при рождении, гиперметропия). В 1 случае у ребенка в возрасте 1 года диагностирована опухоль мозга, по поводу которой провели химиолучевую терапию с эффектом, в настоящее время заболевание в ремиссии. Катамнез детей составляет от 0,5 года до 6 лет.

Обсуждение

Очевидно, что применение экулизумаба во время беременности улучшает исходы и снижает риск осложнений.

Подобные результаты наиболее вероятно обусловлены таргетной блокадой системного негативного влияния комплемент-опосредованного гемолиза [3].

Известно, что для нормальной беременности характерна физиологическая прогрессирующая активация системы свертывания крови, не приводящая к осложнениям вне дополнительных факторов риска. Но, как известно, хронический гемолиз при ПНГ является значимым тромбофилическим состоянием. Подобное двойное изменение баланса в системе гемостаза создает очевидный гиперкоагуляционный статус беременных с ПНГ и значительно повышает риск тромбозов как у матери, так и в системе плацента-плод [4, 5].

Согласно имеющимся литературным данным назначения стандартной тромбопрофилактики в данном случае недостаточно: тромботические осложнения способны развиваться у больных ПНГ даже на фоне гепаринотерапии. По словам L. Luzzatto, представившего данные о тромбогенном риске при хроническом гемолизе, ПНГ – самое мощное из приобретенных тромбофилических состояний, известных медицине [1, 6].

Риск тромбозов различной локализации значительно превышает совокупный риск для всех наследственных тромбофилий даже вне беременности [2]. Именно поэтому беременность как самостоятельный фактор тромбогенного риска является периодом жизни больной ПНГ, требующим тромбопрофилактики, причем как вторичной, так и первичной. Назначение НМГ (а именно эти препараты наиболее эффективны и безопасны для тромбопрофилактики во время беременности) требуется всем беременным с ПНГ в дополнение к экулизумабу [7]. Ограничение приема НМГ может быть обусловлено только выраженной тромбоцитопенией и развитием геморрагического синдрома.

Особый интерес представляет риск развития ПЭ. Известно, что это состояние представляет собой плацента-ассоциированное осложнение с развитием артериальной гипертензии (АГ), протеинурии и прогрессирующего ухудшения клинического состояния беременной, что делает необходимым досрочное экстренное родоразрешение. ПЭ – состояние, связанное с повышенной активностью системы комплемента, а, соответственно, при исходной комплемент-опосредованной патологии, такой как ПНГ, риск подобных осложнений возрастает. Нарушение инвазии трофобласта приводит к развитию ишемии плаценты и еще до клинической манифестации ПЭ может стать триггером для дополнительной активации системы комплемента. Клинически это проявляется в прогрессии гемолиза, что требует коррекции дозы экулизумаба. Согласно описаниям беременностей у больных ПНГ ПЭ развивалась в 8–66% случаев в зависимости от критериев диагностики. ФПН также является одной из причин неблагоприятных акушерских исходов [4, 8]. Основной механизм, по-видимому, обусловлен угнетением активности дыхательных ферментов и транспорта кислорода к плоду, т.е. ишемией плаценты.

Кроме анемии и активации системы комплемента при ПНГ на акушерские исходы влияет наличие хронической болезни почек (ХБП), даже при их сохраненной функции (ХБП 1-й степени). Предполагается, что ХБП есть у всех больных с ПНГ и именно ХБП является независимым фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов и гипертензивных осложнений, в том числе ПЭ [7, 9]. Поэтому помимо настроженности в отношении развития ПЭ необходима исходная оценка состояния функции почек, а

также своевременная диагностика и коррекция гипертензивных расстройств у беременных с ПНГ. Под клиническими признаками ХБП следует понимать любые изменения, выявляемые при клинико-лабораторном обследовании и отражающие патологический процесс в почечной ткани. К клиническим проявлениям также относят снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², если оно выступает в роли единственного маркера ХБП. Клинические признаки ХБП выявляются у 64% больных ПНГ [2, 3, 7].

Частоту АГ в небеременной популяции больных с ПНГ отдельно не изучали. Однако в описаниях серий больных с поражением почек АГ представлена как симптом, встречающийся с вероятностью до 33% [10]. При появлении протеинурии более 0,3 г/сут в сочетании с АГ диагностируется ПЭ. Хроническая АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, остро нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки [11]. Кроме того, при хронической АГ выше риск возникновения прогрессирующего синдрома задержки развития плода и антенатальной гибели, именно поэтому коррекция АГ необходима с самых ранних сроков беременности.

В настоящее время для лечения АГ во время беременности применяют метилдопу, антагонист кальция нифедипин и β-адреноблокаторы. Все эти препараты могут и должны применяться в популяции больных ПНГ. Любопытно, что в обзоре R. Kelly, описавшем 75 беременностей, у 61 пациентки с ПНГ на фоне терапии экулизумабом среди причин преждевременных родов помимо ПЭ отдельно отмечена задержка роста и развития плода (7%) и необъяснимое падение уровня тромбоцитов (4%) [12]. В случае сочетания прогрессирующей тромбоцитопении с нарастанием печеночных трансаминаз встает вопрос о развитии тяжелого акушерского осложнения – HELLP-синдрома. Длительное время считалось, что гемолиз при ПНГ имеет четкие отличия от HELLP [5, 13], однако по мере увеличения количества наблюдений за ходом беременности у пациенток с ПНГ мы сталкиваемся со сложностью дифференциальной диагностики [14]. ПЭ характеризуется локальной дисрегуляцией системы комплемента в плаценте [9, 12]. Активация комплемента при HELLP-синдроме более выражена и носит системный характер. При этом интересным представляется тот факт, что, несмотря на повышенный риск ПЭ и высокую частоту гиперферментемии, достоверный HELLP-синдром крайне редко регистрируется у беременных с ПНГ.

В целом экулизумаб не только предотвращает тромботические осложнения во время беременности, но и снижает риск плацента-ассоциированных нарушений [15], а соответственно, способствует оптимизации исходов беременности как для матери, так и для плода.

Необходимо отметить, что женщины с ПНГ получали как оригинальный экулизумаб, так и российский биоаналог экулизумаба – препарат Элизария. Биоаналогичность данного препарата тщательно подтверждена [16–18], и при его назначении также не отмечалось значимых отличий в процессе терапии во время беременности.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать заключение о возможности деторождения у больных ПНГ при соблюдении ряда условий. В течение всего репродуктивного периода жизни пациенток необходимо оценивать возможность безопасного планирования беременности на основании активности симптомов заболевания. Обязательной

оценке подлежат симптомы гемолиза и выраженность костномозговой недостаточности, а также анамнез тромбозов и функция почек. Прерывание незапланированной желанной беременности у больных ПНГ не рекомендовано в случае отсутствия выраженной костномозговой недостаточности и активного гемолиза. При наличии данных осложнений до планирования беременности необходима их коррекция.

В связи с высоким риском осложнений при отсутствии специальной терапии беременность является строгим показанием к назначению экулизумаба. Учитывая физиологические особенности беременности и патогенез ПНГ, при прогрессии лабораторных или клинических признаков гемолиза рекомендовано повышение его дозы.

Риск гипертензивных расстройств во время беременности, в том числе ПЭ, при ПНГ остается повышенным, даже если терапия экулизумабом начата до беременности. Это требует динамического контроля и своевременной коррекции выявленных изменений.

Таким образом, назначение экулизумаба позволяет не только повысить выживаемость больных ПНГ, но и всесторонне улучшить качество их жизни, включая возможность безопасного рождения детей, состояние здоровья которых не отличается от общепопуляционного.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
НМГ – низкомолекулярные гепарины
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Раскрытие интересов. М.А. Виноградова и А.Д. Кулагин участвуют в научно-образовательных проектах АО «ГЕНЕРИУМ». Р.Г. Шмаков декларирует отсутствие конфликта интересов.

Disclosure of interest. Vinogradova M.A. and Kulagin A.D. participate in scientific and educational projects of JSC "GENERIUM". Shmakov R.G. declares no conflict of interest.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ПЭ – преэклампсия
ХБП – хроническая болезнь почек
ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253-8. DOI:10.1056/NEJM199511093331904
- Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis.* 2000;30(3):103-17. DOI:10.1159/000022532
- Hillmen P, Young NS, Schubert J. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43. DOI:10.1056/NEJMoa061648
- Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* 2010;47(7-8):1500-16. DOI:10.1016/j.molimm.2010.01.021
- Girardi G. Complement activation, a threat to pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2018;40(1):103-11. DOI:10.1007/s00281-017-0645-x
- Luzzato L. Control of hemolysis in patients with PNH. *Blood.* 2021;138(20):1908-10. DOI:10.1182/blood.2021013169
- Brodsky RA. How I treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2021;137(10):1304-9. DOI:10.1182/blood.2019003812
- Vinogradova MA, Kulagin AD, Shmakov RG, et al. The Pregnancy Course and Outcomes during Targeted Therapy of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2016;128(22):2397. DOI:10.1182/blood.V128.22.2397.2397
- de Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica.* 2011;96(9):1276-83. DOI:10.3324/haematol.2010.037531
- Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016;103:703-12. DOI:10.1007/s12185-016-1946-x
- Al-Dosari YM, Al-Zahrani H, Al-Mohareb F, Hashmi S. Pregnancy with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Series with Review of the Literature. *Saudi J Med Med Sci.* 2021;9(2):178-89. DOI:10.4103/sjmm.sjmm4_20
- Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1032-9. DOI:10.1056/NEJMoa1502950
- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-9. DOI:10.1002/ajh.21757
- Patel A, Unnikrishnan A, Murphy M, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pregnancy: A Dilemma in Treatment and Thromboprophylaxis. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:7289126. DOI:10.1155/2017/7289126
- Alashkar F, Saner FH, Vance C, et al. Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:543372. DOI:10.3389/fmed.2020.543372
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(7):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000818
- Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2689-98. DOI:10.1007/s00277-021-04624-7
- Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):3748. DOI:10.1182/blood-2019-125693

Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.05.2022



OMNIDOCTOR.RU