

Течение и исходы беременности у женщин с синдромом Альпорта

М.Е. Аксенова, В.В. Длин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Course and outcome of pregnancy in women with Alport syndrome

М.Е. Aksenova, V.V. Dlin

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Беременность у пациенток с хроническими болезнями почек ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов. Цель исследования. Определение особенностей течения, исходов беременности у женщин с синдромом Альпорта.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включены 88 пациенток с генетически подтвержденным синдромом Альпорта. Для анализа использованы данные медицинской документации и опроса, включая информацию о клинических проявлениях и осложнениях синдрома Альпорта, терапии на момент начала, в течение и после беременности, течении беременности и родов, состоянии новорожденного. Преждевременными и ранними преждевременными считались роды на сроках гестации <37 и <34 нед соответственно. Длину тела новорожденного <2 z-критериев (z) от нормы по отношению к гестационному возрасту расценивали как задержку внутриутробного развития плода, массу тела <2 z от нормы по отношению к гестационному возрасту определяли как низкую.

Результаты. В исследование вошли 88 пациенток (117 беременностей и родов: 2 беременности у 26 и 3 — у 3 женщин). Осложненное течение беременности отмечалось в 1/3 случаев ($q=0,37$): протеинурия ($q=0,23$), угроза прерывания ($q=0,21$), артериальная гипертензия ($q=0,1$). Преждевременные роды были в 1/4 случаев ($q=0,26$), включая ранние преждевременные — в 3%. Внутриутробная задержка развития плода и низкая гестационная масса диагностированы у 9 и 11% новорожденных соответственно; 7% детей нуждались в интенсивной терапии. Протеинурия увеличивала риск развития преэклампсии (отношение шансов — $42,35 \pm 1,1$; $p<0,001$), преждевременных родов (ОШ $11,8 \pm 0,5$; $p<0,001$), внутриутробной задержки развития плода (ОШ $12,2 \pm 0,7$; $p<0,001$), низкой гестационной массы новорожденного (ОШ $7,2 \pm 0,6$; $p<0,001$).

Заключение. Риск осложненного течения беременности и задержки внутриутробного развития плода при синдроме Альпорта сопоставим с общепопуляционным; наличие заболевания повышает риск преждевременных родов; протеинурия служит фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности.

Ключевые слова: новорожденные, синдром Альпорта, COL4A5, COL4A4, беременность, исходы беременности, исходы плода.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Длин В.В. Течение и исходы беременности у женщин с синдромом Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(3): 51–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-51-54

Pregnancy in patients with CKD is associated with maternal and fetal risks.

Purpose. To evaluate course and outcome of pregnancy in Alport syndrome women.

Material and methods. Single-center retrospective study included 88 women with genetically confirmed disease. The information about clinical data at conception, course of pregnancy, delivery (preterm delivery <37 gestation weeks; early preterm delivery <34 gestation weeks), fetus characteristics (intrauterine fetal growth restriction: height <2 z-score for gestation age; small for gestation age: weight <2 z-score) were obtained from medical charts and a cross-sectional survey of women.

Results. Information about 117 term pregnancies (2 — in 26, 3 — in 3 patients) was obtained. The 1/3 of women ($q=0.37$) had complications of pregnancy: proteinuria ($q=0.23$), blood hypertension ($q=0.1$), threat of miscarriage ($q=0.21$). Preterm and early preterm delivery were seen in 1/4 of women ($q=0.26$), including early preterm in 3% of cases. Intrauterine fetal growth restriction and small for gestation age were recorded in 9% and 11% neonates, respectively; 7% of babies required a neonatal intensive care unit stay. Proteinuria was the risk factor for preeclampsia (OR= 42.35 ± 1.1 ; $p<0.001$), preterm delivery (OR= 11.8 ± 0.5 ; $p<0.001$), intrauterine fetal growth restriction (OR= 12.2 ± 0.7 ; $p<0.001$), small for gestation age (OR= 7.2 ± 0.6 ; $p<0.001$).

Conclusion. The risk of preeclampsia and fetal growth restriction in women with Alport syndrome and normal kidney function appears comparable to that in the general population. But the disease should be considered as a potential risk factor for preterm delivery. Proteinuria is associated with unfavorable pregnancy and fetal outcome in Alport syndrome.

Key words: newborns, Alport syndrome, COL4A5, COL4A4, pregnancy, pregnancy outcome, fetal outcome.

For citation: Aksenova M.E., Dlin V.V. Course and outcome of pregnancy in women with alport syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69(3): 51–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-51-54

Хроническая болезнь почек у женщин — фактор риска неблагоприятного течения и исходов беременности [1–5]. Немногочисленные когортные

исследования посвящены изучению особенностей течения беременности и распространенности перинатальных осложнений при определенных нозологи-

© Аксенова М.Е., Длин В.В., 2024

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3699-1884

e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-7748 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

ческих формах хронических болезней почек, включая синдром Альпорта [6–10].

Цель исследования: определить особенности течения и исходы беременности у пациенток с синдромом Альпорта.

Характеристика пациентов и методы исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены 88 пациенток с генетически подтвержденным синдромом Альпорта, в том числе 2 с аутосомно-доминантным и 86 с Х-сцепленным вариантом заболевания. Для анализа использованы данные медицинской документации и опроса, включая информацию о количестве беременностей, возрасте матери на момент беременности, клинических проявлениях синдрома Альпорта (гематурия, протеинурия, сенсоневральная тугоухость), наличии артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации, терапии на момент начала, в течение и после беременности, осложнениях беременности (угроза прерывания, преэклампсия, эклампсия) и их терапии, сроке (недели) и характере родов (самостоятельные, оперативные), состоянии новорожденного (масса, длина тела, оценка по шкале Апгар, потребность в интенсивной терапии).

Преждевременными и ранними преждевременными считали роды на сроках гестации <37 и <34 нед соответственно. Длину тела новорожденного <2 z-критериев (z) от нормы по отношению к гестационному возрасту расценивали как задержку внутриутробного развития плода, массу тела <2 z от нормы по отношению к гестационному возрасту определяли как низкую.

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в средних ($M \pm m$) и медианных (Me [Q1; Q3]) значениях, качественные — в абсолютных значениях (n) и долях (q). Независимые группы количественных данных сравнивали с помощью парного параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия U Манна–Уитни–Вилкоксона в зависимости от характера распределения признака. Для сравнения групп по количественным данным использовали параметрический и дисперсионный

анализы Крускала–Уоллиса, по качественным — критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для определения влияния на исход отдельных и группы факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ, а также расчет отношения шансов (ОШ). Критерием статистической значимости различий был принят уровень $\alpha=0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли 88 пациенток с синдромом Альпорта (117 беременностей и родов, включая 2 беременности у 26 и 3 — у 3 женщин; среднее число беременностей $1,4 \pm 0,53$). До беременности мочевого синдром отсутствовал у 3 женщин ($q=0,03$), 72 ($q=0,82$) имели изолированную гематурию, 13 — ($q=0,15$) гематурию с протеинурией, 1 ($q=0,01$) — артериальную гипертензию. Только 16 ($q=0,18$) из 85 женщин с мочевым синдромом наблюдались с диагнозом «синдром Альпорта». Средний возраст матери на момент 1, 2 и 3-й беременностей составил $23,8 \pm 1,8$, $27,5 \pm 2,14$ и $33,6 \pm 1,4$ года соответственно. Осложненное течение отмечалось приблизительно в 1/3 всех беременностей (43 из 117 случаев; $q=0,37$), в том числе у 31 ($q=0,35$), 10 ($q=0,38$) и 2 ($q=0,66$) женщин при 1, 2 и 3-й беременностях соответственно. Чаше осложнения были представлены появлением/нарастанием протеинурии ($q=0,23$) и угрозой прерывания беременности ($q=0,21$); артериальная гипертензия развилась у 10% женщин (табл. 1). В 2 случаях беременные получали стероидную терапию в связи с появлением протеинурии нефротического уровня, несмотря на диагноз синдром Альпорта.

Средние сроки родов и массо-ростовые показатели новорожденных у пациенток с синдромом Альпорта соответствовали общепопуляционным, независимо от порядка беременности (табл. 2). Преждевременные роды отмечались в 26% случаев ($n=31$; $q=0,26$), включая ранние преждевременные роды — в 3% случаев ($n=3$; $q=0,03$). Задержка развития плода и низкая гестационная масса были диагностированы у 11 ($q=0,09$) и 13 ($q=0,11$) новорожденных соответственно; 8 новорожденных ($q=0,07$) нуждались в проведении интенсивной терапии на протяжении 8 [5; 17] сут. Неблагоприятные исходы у плода/новорожденного у матерей с синдромом Альпорта выявлялись при 1-й и 2-й беременностях с одинаковой частотой (см. табл. 2).

Таблица 1. Течение беременности у женщин с синдромом Альпорта

Table 1. Course of pregnancy in women with Alport syndrome

Осложнения беременности	1-я беременность ($n=88$)	2-я беременность ($n=26$)	3-я беременность ($n=3$)
Артериальная гипертензия, q	0,10*	0,12	0*
Протеинурия, q	0,24	0,23	0,33
Угроза прерывания, q	0,20	0,23	0,33
Преэклампсия, q	0,09	0,04	0

Примечание. * — $p_{1-3}=0,01$.

Наличие протеинурии во время беременности было сопряжено с развитием преэклампсии ($\chi^2=32,5$; $p<0,001$), преждевременных родов ($\chi^2=29,1$; $p<0,001$), задержки внутриутробного развития плода ($\chi^2=16,7$; $p<0,001$), низкой гестационной массы новорожденного ($\chi^2=12,2$; $p<0,001$) и статистически значимо увеличивало риск развития преэклампсии (ОШ 42,35 $\pm$ 1,1; $p<0,001$), преждевременных родов (ОШ 11,8 $\pm$ 0,5; $p<0,001$), задержки внутриутробного развития (ОШ 12,2 $\pm$ 0,7; $p<0,001$), низкой гестационной массы новорожденного (ОШ 7,2 $\pm$ 0,6; $p<0,001$).

Таким образом, наше исследование, основанное на данных одной из крупнейших к настоящему времени выборки женщин с синдромом Альпорта, представленной преимущественно пациентками с X-сцепленным вариантом заболевания ($q=0,98$), имевшими изолированную гематурию ($q=0,82$) и сохранную фильтрационную функцию почек ($q=1$), показало относительно благоприятное течение и исходы беременности. Распространенность гестационной артериальной гипертензии (10 и 23% соответственно), протеинурии (23 и 76% соответственно) и преэклампсии (7 и 20% соответственно) в нашей когорте была ниже, чем в многоцентровом исследовании ALPART (mAternaL and fetal PregnAncy outcomes of women with AlpoRT syndrome), включившем данные 162 женщин с синдромом Альпорта (192 беременности) [10]. Это может быть связано с более молодым возрастом (24,8 и 29,3 года соответственно), более легким течением нефропатии (снижение скорости клубочковой фильтрации: $q=0$ и $q=0,18$ соответственно) у наших пациенток [10]. В то же время распространенность осложненного течения беременности у наших пациенток была сопоставима с данными пациенток когорты исследования TOCOS (разные нозологические формы хронической болезни почек), имевших сохранную скорость клубочковой фильтрации ($n=370$): гестационная артериальная гипертензия (10 и 8% соответственно), протеинурия (23 и 21% соответственно) [3].

Средние сроки родов и массо-ростовые показатели новорожденных в нашей выборке не отличались

от нормы. Преждевременные роды отмечались в 1/4 случаев ($q=0,26$), около 1/5 (19%) новорожденных имели задержку внутриутробного развития и низкую гестационную массу, что соответствует данным литературы, касающихся пациенток с хронической болезнью почек I стадии, включая синдром Альпорта, но в 2 раза выше, чем общепопуляционные [3, 10–13]. Известно, что предшествующие артериальная гипертензия, протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации у женщин с хронической болезнью почек негативно влияют на течение и исходы беременности [3–7, 10, 14]. Наше исследование подтвердило, что наличие протеинурии значительно увеличивает риск развития преэклампсии, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и низкой гестационной массы плода. Наряду с факторами риска, обусловленными хронической болезнью почек (артериальная гипертензия, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации), на течение и исходы беременности при синдроме Альпорта может влиять характер наследования заболевания: показано, что у женщин с аутосомно-рецессивным, по сравнению с аутосомно-доминантным/X-сцепленным синдромом Альпорта, чаще отмечалась гестационная артериальная гипертензия (0,72 и 0,27 соответственно; $p=0,036$) и происходили преждевременные роды (0,46 и 0,13 соответственно; $p=0,017$) [10]. Поэтому при консультировании и наблюдении за беременными с синдромом Альпорта необходимо учитывать, как нефрологический статус пациенток, так и характер наследования заболевания.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показывает, что риск осложненного течения беременности и задержки внутриутробного развития плода при синдроме Альпорта сопоставим с общепопуляционным, наличие синдрома Альпорта повышает риск преждевременных родов, протеинурия служит фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности.

Таблица 2. Исход беременности у женщин с синдромом Альпорта

Table 2. The pregnancy outcome in women with Alport syndrome

Признак	1-я беременность ($n=88$)	2-я беременность ($n=26$)	3-я беременность ($n=3$)	p
Роды, нед ($M\pm m$)	38,0 $\pm$ 1,20	37,7 $\pm$ 1,38	38 $\pm$ 0,10	
Оперативные роды, q	0,07	0,04	0	
Преждевременные роды (ранние преждевременные), q	0,27 (0,01)	0,27 (0,08)	0	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,01$
Масса новорожденного, г ($M\pm m$)	3,12 $\pm$ 0,62	3,15 $\pm$ 0,47	3,69 $\pm$ 0,41	
Рост новорожденного, см ($M\pm m$)	50,5 $\pm$ 2,3	50,46 $\pm$ 3,28	51 $\pm$ 0,71	
Задержка внутриутробного развития плода, q	0,09	0,11	0	$p_{1-3}=0,02$
Низкая гестационная масса, q	0,13	0,08	0	$p_{1-3}=0,003$
Интенсивная терапия, q	0,07	0,08	0	$p_{1-3}=0,03$

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R., Ibarra Hernandez M., Orozco Guillien A., Alrukhaimi M. et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J Clin Med* 2018; 7(11): 415. DOI: 10.3390/jcm7110415
2. Khalaf S., Bodunde E., Maher G.M., O'Reilly É.J., McCarthy F.P., O'Shaughnessy M.M. et al. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(5): 656–670. e32. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.037
3. Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R., Vigotti F.N., Maxia S., Lepori N. et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(8): 2011–2022. DOI: 10.1681/ASN.2014050459
4. Khalaf S.Y., O'Reilly É.J., McCarthy F.P., Kublickas M., Kublickiene K., Khashan A.S. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease and chronic hypertension: a National cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(3): 298.e1–298.e20. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.045
5. Wiles K., Webster P., Seed P.T., Bennett-Richards K., Bramham K., Brunskill N. et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(11): 2008–2017. DOI: 10.1093/ndt/gfaa247
6. Bleyer A.J., Kidd K.O., Williams A.H., Johnson E., Robins V., Martin L. et al. Maternal health and pregnancy outcomes in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Obstet Med* 2023; 16(3): 162–169. DOI: 10.1177/1753495X221133150
7. Wu M., Wang D., Zand L., Harris P.C., White W.M., Garovic V.D., Kermott C.A. Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(5): 807–812. DOI: 10.3109/14767058.2015.1019458
8. Blakey H., Proudfoot-Jones J., Knox E., Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clin Kidney J* 2019; 12(6): 855–858. DOI: 10.1093/ckj/sfz047
9. Chen Y., Li K., Zhang H., Liu Z., Chen D., Yang L., Hu W. Good pregnancy outcomes in lupus nephritis patients with complete renal remission. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(10): 1888–1894. DOI: 10.1093/ndt/gfab289
10. Gosselink M.E., Snoek R., Cerkauskaite-Kerpauskiene A., van Bakel S.P.J., Vollenberg R., Groen H. et al. Reassuring pregnancy outcomes in women with mild CO-L4A3–5 related disease (Alport Syndrome) as the genetic type of disease can aid personalized counseling. *Kidney Int* 2024; 19: S0085–2538(24)00109–1. DOI: 10.1016/j.kint.2024.01.034
11. Wang F., Lu J.D., Zhu Y., Wang T.T., Xue J. Renal Outcomes of Pregnant Patients with Immunoglobulin A Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2019; 49(3): 214–224. DOI: 10.1159/000496410
12. Ohuma E.O., Moller A.B., Bradley E., Chakwera S., Husain-Alkhateeb L., Lewin A. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2023; 402(10409): 1261–1271. DOI: 10.1016/S0140–6736(23)00878–4
13. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Марочко К.В., Парфенова Я.А. Факторы риска преждевременных родов. Фундаментальная и клиническая медицина 2022; 7(4): 8–17. [Beglov D.E., Artymuk N.V., Novikova O.N., Marochko K.V., Parfenova Ya.A. Risk factors for extremely preterm and very preterm birth. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2022; 7(4): 8–17. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2022–7–4–8–17
14. Kumakura S., Okamoto K., Takeuchi S., Yoshida M., Nakamichi T., Nagasawa T. et al. Kidney function, blood pressure and proteinuria were associated with pregnancy outcomes of pregnant women with chronic kidney disease: a single-center, retrospective study in the Asian population. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24: 547–556. DOI: 10.1007/s10157–020–01865–0

Поступила: 18.03.24

Received on: 2024.03.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.