

Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек

К.А. Демьянова^{✉1,2}, Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,3}, С.В. Апресян^{1,2}, Л.П. Рыльцева¹, Г.В. Усатенко², А.О. Луговой², М.А. Воробьева^{1,2}, Т.В. Бондаренко², А.В. Беспалова², О.А. Волкова²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Беременность у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек (ХБП) сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода, однако данные об особенностях течения беременности у этих женщин ограничены.

Цель. Проанализировать течение и исходы беременности у пациенток с ХБП стадий 3а–4.

Материалы и методы. Включены 35 беременных с ХБП стадий 3–4: со стадией 3а – 12 (34,3%) пациенток, стадией 3б – 10 (28,6%), стадией 4 – 13 (37,1%).

Результаты. Исследованы в динамике протеинурия (ПУ), креатинин крови, артериальное давление (АД), наличие физиологического ответа почек на беременность. Ведение беременности включало в себя коррекцию АД, антианемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, профилактику и лечение мочевой инфекции, коррекцию метаболических нарушений. Все беременные имели ПУ различной выраженности, которая увеличилась к концу беременности. У 17 (51,5%) пациенток отмечена АГ, успешно скорректированная антигипертензивными препаратами. Средний срок родоразрешения составил 34,6 нед. Преэклампсия (ПЭ) развилась у 14 (42,4%) пациенток. Обнаружена обратная связь между наличием физиологического ответа и ПЭ ($p=0,009$; $rs=-0,463$). Все дети родились живыми и жизнеспособными. После родоразрешения у пациенток с ХБП 3а показатели креатинина крови вернулись на догестационный уровень, у пациенток со стадиями 3б и 4 отмечалось прогрессирование ХБП.

Заключение. Благоприятный исход беременности у женщин с поздними стадиями ХБП возможен при постоянном наблюдении мультидисциплинарной командой врачей с обязательным контролем показателей функции почек, ПУ, АД, коагулограммы, маркеров ПЭ и показателей состояния плода. Предлагается рассматривать физиологический ответ на беременность как предиктор благоприятного исхода.

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность

Для цитирования: Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Апресян С.В., Рыльцева Л.П., Усатенко Г.В., Луговой А.О., Воробьева М.А., Бондаренко Т.В., Беспалова А.В., Волкова О.А. Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 685–692. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200867

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease

Kseniia A. Demyanova^{✉1,2}, Natalia L. Kozlovskaya^{1,2}, Yuliia V. Korotchaeva^{2,3}, Sergei V. Apresyan^{1,2}, Lidia P. Rylceva¹, Galina V. Usatenko², Artem O. Lugovoj², Mariia A. Vorobyeva^{1,2}, Tatiana V. Bondarenko², Anna V. Bepalova², Olga A. Volkova²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Pregnancy in patients with advanced chronic kidney disease (CKD) is associated with a high risk of adverse outcomes for the mother and the fetus, but data on the characteristics of the course of pregnancy in these women is limited.

Aim. To analyse of the course and outcomes of pregnancy in patients with CKD stages 3a–4.

Materials and methods. Thirty five pregnant women with CKD stages 3–4 were included: 3a – 12 (34.3%) patients, stage 3b – 10 (28.6%), stage 4 – 13 (37.1%).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Демьянова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». Тел.: +7(906)753-11-61; e-mail: ksedem@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8927-5841

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, рук. Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-4275-0315

Коротчаева Юлия Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-0880-6346

✉ **Kseniia A. Demyanova.** E-mail: ksedem@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8927-5841

Natalia L. Kozlovskaya. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Yuliia V. Korotchaeva. ORCID: 0000-0002-0880-6346

Results. Proteinuria, serum creatinine, blood pressure in dynamics, the presence of a physiological response were investigated. Pregnancy management included blood pressure correction, antianemic, antiplatelet, anticoagulant therapy, prevention and treatment of urinary infection, correction of metabolic disorders. All pregnant women had proteinuria of varying severity, which increased towards the end of pregnancy. Seventeen (51.5%) patients had hypertension, successfully corrected with antihypertensive drugs. The average delivery term was 34.6 weeks. Preeclampsia developed in 14 (42.4%) cases, an inverse relationship was found between the presence of a physiological response and preeclampsia ($p=0.009$; $rs=-0.463$). All children were born alive and viable. After delivery in patients with CKD 3a creatinine values returned to the pre-gestational level, in patients with grade 3b and 4 progression of CKD was noted.

Conclusion. A favorable pregnancy outcome in women with late stages of CKD is possible with constant monitoring by a multidisciplinary team of doctors with mandatory monitoring of renal function, proteinuria, blood pressure, coagulation, markers of preeclampsia and indicators of fetal health. It was proposed to consider the physiological response of the kidneys to pregnancy as a predictor of a favorable outcome.

Keywords: pregnancy, chronic kidney disease, chronic kidney failure

For citation: Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Apresyan SV, Rylceva LP, Usatenko GV, Lugovoj AO, Vorobyeva MA, Bondarenko TV, Bespalova AV, Volkova OA. Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 685–692. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200867

Введение

Углубленные исследования влияния заболеваний почек на течение и исход беременности и, напротив, беременности на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) повсеместно начались в последней четверти XX в. Оказалось, что прогноз беременности ухудшают артериальная гипертензия (АГ), нарушение функции почек и протеинурия (ПУ), превышающая 1 г/сут [1–5]. Резистентная АГ и продвинутая ХБП ассоциированы с повышенным риском преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов, задержкой внутриутробного развития, прогрессирования нефропатии. Риск ухудшения функции почек возрастает от стадии 1 к 4 ХБП [2, 4]. Несмотря на это, гестационный процесс у пациенток с ХБП может развиваться благоприятно при четком контроле артериального давления (АД), ПУ и состояния функции почек и в 85% случаев завершается рождением живого и жизнеспособного ребенка [1], что позволяет женщинам с ХБП вынашивать беременность под наблюдением в том числе и нефролога. Это особенно важно для пациенток с поздними стадиями ХБП, поскольку уровень креатинина в сыворотке крови (СКр) более 200 мкмоль/л является противопоказанием для сохранения беременности. При стадиях 1–2 ХБП 98% пациенток успешно вынашивают беременность, и прогрессирование нефропатии после родов наблюдается редко [6, 7]. Но начиная со стадии 3 ХБП резко возрастает число осложнений беременности: частота преждевременных родов составляет 75%, причем 1/2 приходится на гестационный срок до 34 нед [7, 8]. Однако до

настоящего времени количество публикаций, посвященных беременности при поздних стадиях ХБП, невелико, в связи с чем каждый случай такой беременности превращается в проблему для женщины и врачей, ведущих ее.

Цель исследования – анализ течения и исходов беременности у пациенток с ХБП стадий 3а–4.

Материалы и методы

Проведен анализ течения беременности у 35 женщин с поздними стадиями ХБП, наблюдавшихся в Центре помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» г. Москвы с апреля 2018 по декабрь 2020 г. Пациентки разделены на группы в соответствии со стадией ХБП. Группу ХБП стадии 3а (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 59–45 мл/мин) составили 12 (34,3%) пациенток, ХБП стадии 3б (44–30 мл/мин) – 10 (28,6%), ХБП стадии 4 (СКФ 15–29 мл/мин) – 13 (37,1%) пациенток (табл. 1). Функцию почек оценивали по уровню СКр крови и расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРИ, поскольку в нашем лечебном учреждении не используется клиренсовый метод оценки СКФ (проба Реберга–Тареева).

У 31 пациентки с известными догестационными значениями СКр оценен физиологический ответ на беременность, под которым понимали стойкое снижение СКр не менее чем на 10 мкмоль/л от исходного значения. При наличии

Апресян Сергей Владиславович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-7310-974X

Рыльцева Лидия Павловна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-6153-360X

Усатенко Галина Валентиновна – зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0003-4057-0190

Луговой Артем Олегович – зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-3344-7891

Воробьева Мария Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-6932-2054

Бондаренко Татьяна Витальевна – зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0003-0701-1805

Беспалова Анна Владимировна – врач-нефролог ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-6993-6291

Волкова Ольга Александровна – врач-нефролог ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-1996-2133

Sergei V. Apresyan. ORCID: 0000-0002-7310-974X

Lidiia P. Rylceva. ORCID: 0000-0001-6153-360X

Galina V. Usatenko. ORCID: 0000-0003-4057-0190

Artem O. Lugovoj. ORCID: 0000-0002-3344-7891

Mariia A. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6932-2054

Tatiana V. Bondarenko. ORCID: 0000-0003-0701-1805

Anna V. Bespalova. ORCID: 0000-0002-6993-6291

Olga A. Volkova. ORCID: 0000-0002-1996-2133

Таблица 1. Характеристика пациенток
Table 1. Patient characteristics

Характеристики	n (%)
Число пациенток	35
Возраст, лет, M (SD)	32,57 (4,8)
ХБП, абс. (%)	3а 12 (34,3)
	3б 10 (28,6)
	4 13 (37,1)
Количество беременностей, Me	2,39 [1; 7]
Срок начала наблюдения нед, M (SD)	15,32 (8,9)
Срок родоразрешения, M (SD)	34,67 (4,1)

Таблица 2. Причины ХБП у беременных
Table 2. Causes of chronic kidney disease (CKD) in pregnant women

Диагноз, n (%)	ХБП			ХБП 3а-4 (n=35)
	3а (n=12)	3б (n=10)	4 (n=13)	
ХГН	7 (58,4)	5 (50)	4 (30,7)	16 (45,7)
ХТИН	3 (25)	3 (30)	4 (30,7)	10 (28,6)
ДН	1 (8,3)	0	2 (15,5)	3 (8,6)
Поликистоз почек	1 (8,3)	0	1 (7,7)	2 (5,7)
Аномалия МВП, n (%)	0	1 (10)	1 (7,7)	2 (5,7)
АФС, n (%)	0	1 (10)	1 (7,7)	2 (5,7)

Примечание. ХГН – хронический гломерулонефрит, ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ДН – диабетическая нефропатия, МВП – мочевыводящие пути, АФС – антифосфолипидный синдром.

противопоказаний к пролонгированию беременности в соответствии с приказом Минздрава России №736 от 03.12.2007 проводился общепольничный консилиум, на котором после объяснения рисков осложнений и неблагоприятного исхода беременности для женщины и плода пациенткам предлагалось ее прерывание. В случае несогласия с решением консилиума все женщины подписывали информированный отказ от прерывания беременности.

Средний возраст пациенток составил 32,6 года, медиана начала наблюдения – 15 нед гестации, средний срок родоразрешения – 34,6 нед (см. табл. 1). У 20 женщин роды своевременные, у 15 – преждевременные (до 37 нед гестации). Ведение беременности включало в себя антигипертензивную, антианемическую терапии, лечение мочевой инфекции, назначение антикоагулянтов по показаниям, профилактику ПЭ препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту, мониторинг ангиогенных факторов (PIGF, sFlt1, sFlt1/PIGF) в динамике и в случае необходимости – коррекцию кальций-фосфорных нарушений [4].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился при помощи программы SPSS Statistics Version 26, IBM, США. Соответствие вида распределения признака закону нормальности

Таблица 3. Лабораторные показатели и АД на момент первой консультации нефролога
Table 3. Laboratory indicators and blood pressure at the first consultation with a nephrologist

Показатели, M (SD)	ХБП 3а (n=12)	ХБП 3б (n=10)	ХБП 4 (n=13)
ПУ, г/л	0,9 (1,1)	0,5 (0,6)	1,2 (0,7)
Общий белок, г/л	64,2 (11,5)	66,8 (6,6)	62,5 (6,3)
Альбумин, г/л	33,6 (12,1)	33,7 (2,6)	31,7 (4,8)
Мочевая кислота, мкмоль/л	493,5 (27,5)	385,2 (28,9)	550,1 (37,3)
СКр, мкмоль/л	110,2 (8,1)	159,6 (24,9)	214,1 (48,8)
АД, мм рт. ст.	141/84	160/100	140/86
Мах АД, мм рт. ст.	200/100	180/100	160/90

проведено с помощью теста Колмогорова–Смирнова и критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от соответствия данных нормальному распределению использованы следующие расчетные показатели: Me – медиана [min; max] при распределении данных, отличающихся от нормального, либо M – среднее арифметическое (SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении данных. Для проверки согласия наблюдаемых и ожидаемых частот вычислен критерий хи-квадрат (χ^2). При сравнении групп пациентов для признаков, имеющих нормальное распределение, использовался T-критерий для двух независимых выборок, при распределении, отличном от нормального, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка связей между показателями проводилась при помощи вычисления ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5% ($p=0,05$).

Результаты

С апреля 2018 по декабрь 2020 г. проконсультированы всего 3867 беременных женщин с патологией почек и мочевыводящих путей, у 35 из них диагностирована ХБП стадий 3а–4. Таким образом, распространенность поздних стадий ХБП у женщин репродуктивного возраста составила 0,9%. Средний возраст пациенток – 32,6 года. У 62,8% женщин настоящая беременность стала повторной, у 54,5% отягощен акушерский анамнез. Анализ причин ХБП в разных группах существенных отличий не выявил (табл. 2).

С установленным нефрологическим диагнозом под наше наблюдение поступили 26 (74,3%) пациенток. Несмотря на это, 10 (38,4%) из них не наблюдались у нефролога и не знали о необходимости подготовки к беременности. У 6 (17,1%) женщин заболевание почек манифестировало во время предыдущей беременности, у 3 (8,6%) – во время настоящей беременности.

Лабораторные данные оценивали на момент первого осмотра нефрологом и далее в динамике в каждом триместре. Клинико-лабораторная характеристика пациенток на момент первой консультации нефролога представлена в табл. 3.

В момент первого визита к нефрологу выраженность ПУ у пациенток всех 3 групп оказалась умеренной и значимо

Таблица 4. Средние значения ПУ по триместрам у беременных с ХБП**Table 4. Mean proteinuria values by trimester in pregnant women with CKD**

ПУ г/л, М (SD)	ХБП 3а (n=12)	ХБП 3б (n=10)	ХБП 4 (n=13)
I триместр	0,9 (1,1)	0,5 (0,6)	1,2 (0,7)
II триместр	2,1 (2,7)	0,6 (0,9)	1,8 (1,0)
III триместр	2,6 (1,2)	1,2 (1,3)	1,9 (1,4)

Таблица 5. Показатели АД по триместрам у беременных с ХБП**Table 5. Blood pressure by trimester in pregnant women with CKD**

АД, мм рт. ст.	ХБП 3а (n=12)	ХБП 3б (n=10)	ХБП 4 (n=13)
I триместр	140/84	160/100	140/86
II триместр	134/82	132/89	128/82
III триместр	122/78	122/75	127/80

Таблица 6. Антигипертензивная терапия у беременных с ХБП**Table 6. Antihypertensive therapy in pregnant women with CKD**

ХБП, n (%)	АГ			
	Стадии 3а–4	Стадия 3а	Стадия 3б	Стадия 4
	17/35 (51,5)	7/12 (58,3)	4/10 (40)	6/13 (54,5)
<i>Антигипертензивная терапия</i>				
Метилдопа, n (%)	14 (82,4)	6	4	4
Метилдопа + нифедипин, n (%)	1 (5,9)	1		
Бисопролол, n (%)	1 (5,9)			1
Метопролол, n (%)	1 (5,9)			1
<i>Срок начала антигипертензивной терапии, нед</i>				
	12,81	10,71	10,00	16,67

не различалась. Белковые показатели крови соответствовали норме. Нефротический синдром имелся лишь у 1 пациентки. При наблюдении в динамике по мере прогрессирования беременности ПУ нарастала во всех 3 группах (рис. 1, табл. 4). Увеличение ПУ отмечено вне зависимости от развития ПЭ, однако у пациенток с развившейся впоследствии ПЭ нарастание ПУ во II триместре более бурное: 1,1 г/л без ПЭ vs 2,5 г/л с ПЭ, $p=0,032$ (рис. 2).

АГ зарегистрирована у 17 (51,5%) пациенток по группе в целом. Оказалось, что практически весь I триместр АД не контролировалось должным образом (см. табл. 3, рис. 3), а регулярная антигипертензивная терапия начиналась лишь с 13-й недели гестации (табл. 5).

Таблица 7. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов беременным с ХБП**Table 7. Antiplatelet and anticoagulant treatment for pregnant women with CKD**

ХБП	Вся ХБП 3а–4	Стадия 3а	Стадия 3б	Стадия 4
<i>Антикоагулянтная терапия НМГ, n (%)</i>				
Проводилась	22/35 (62,9)	4/12 (33,3)	7/10 (70)	11/13 (84,6)
<i>Срок начала лечения НМГ, нед</i>				
	19,81	23,75	13,00	22,09
<i>Антиагрегантная терапия, n (%)</i>				
Проводилась	11/35 (28,6)	3/12 (25)	4/10 (40)	3/13 (23,1)
<i>Срок начала приема препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, нед</i>				
	16,56	18,33	16,33	15,00

Таблица 8. Связь наличия физиологического ответа на беременность с развитием ПЭ**Table 8. Relationship of the physiological response to pregnancy with the development of preeclampsia**

Беременные с ХБП стадии 3а–4 (n=31)	Физиологический ответ на беременность, абс (%)	
	Нет	Да
ПЭ	Нет	3 (27)
	Да	8 (73)
	Всего	11 (35,5)
		20 (64,5)

У большинства пациенток монотерапия метилдопой в дозах от 500 до 2000 мг/сут оказалась эффективной, в 2 случаях назначалась монотерапия β -адреноблокаторами из-за непереносимости метилдопы (табл. 6).

Подобранная терапия хорошо корригировала АД, цифры которого за время наблюдения оставались стабильными на верхней границе гестационной нормы без значимых различий в группах (рис. 4). Несмотря на развитие ПЭ у части женщин, систолическое (САД) и диастолическое АД в среднем снижались к III триместру до нормальных значений во всех 3 группах (см. табл. 5).

У 31 пациентки известен догестационный уровень СКр, что позволило оценить наличие у них физиологического ответа. Оказалось, что в I и II триместрах у 20 (64,5%) беременных с равной частотой при любой стадии ХБП ($p=0,936$) значения СКр снижались (рис. 5): в группе ХБП 3а – у 8 (66,7%) из 12 женщин, ХБП 3б – у 6 (66,7%) из 9 и ХБП стадии 4 – у 6 (60%) из 10. Медиана снижения СКр по группе в целом составила 18,13 мкмоль/л [10; 86] и достоверно не различалась между разными стадиями ХБП, увеличиваясь от стадии 3а к 4 и составляя при стадии 3а 12,5 мкмоль/л [10; 50], 3б – 15,5 мкмоль/л [13; 21], стадии 4 – 19,5 мкмоль/л [10; 86].

У пациенток со стадией 3а на момент вступления в беременность СКр в среднем составлял $119,5 \pm 11,6$ мкмоль/л (см. рис. 5), за время беременности азотемия не нарастала, несколько увеличиваясь сразу после родов и оставаясь стабильно сниженной через 3–6 мес, не достигнув догестационного уровня

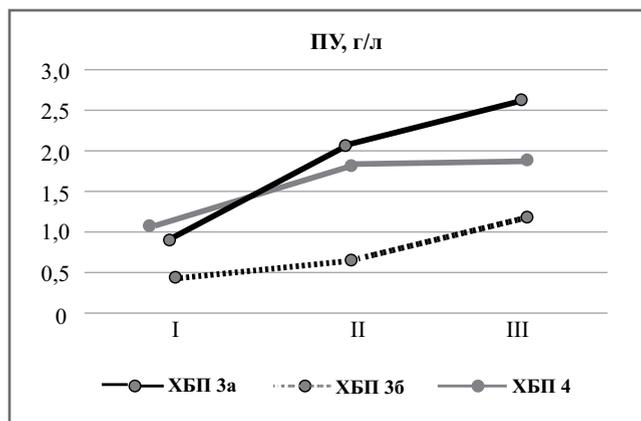


Рис. 1. ПУ у женщин с разными стадиями ХБП по триместрам.

Fig. 1. Proteinuria in women with different stages of CKD by trimester.

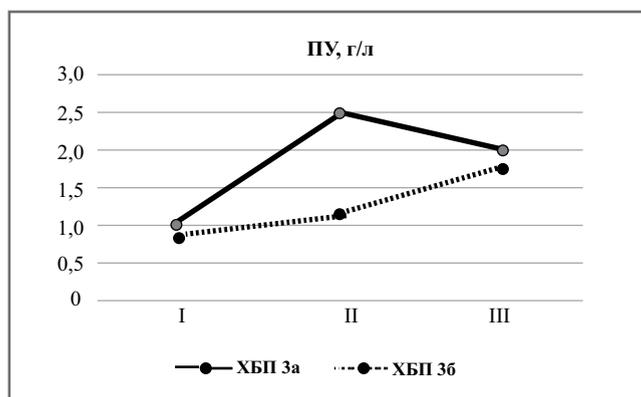


Рис. 2. ПУ у женщин с ПЭ и без таковой.

Fig. 2. Proteinuria in women with and without preeclampsia.

(129,4±10,2 мкмоль/л). У пациенток со стадией 3б в течение всего периода гестации уровень СКр оставался стабильным, нарастая после родов и сохраняясь выше исходных значений через 3–6 мес после родов – МЕ 177,0 мкмоль/л [160; 270]. В группе пациенток со стадией 4 СКр постепенно нарастал со 185,5±8,6 мкмоль/л на начальном сроке до 243,4±37,8 мкмоль/л в раннем послеродовом периоде и продолжал увеличиваться при дальнейшем наблюдении. Через 6 мес после вторых родов пациентки из группы ХБП стадии 4 достигли терминальной хронической почечной недостаточности, в связи с чем начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом. Одной из них к настоящему моменту уже выполнена успешная трансплантация почки.

С целью профилактики ПЭ всем женщинам с ХБП поздних стадий назначали препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, или дипиридамолом в случае отказа от приема ацетилсалициловой кислоты или ее непереносимости (табл. 7). В нескольких случаях назначали комбинированную терапию минимальными дозами ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут) и дипиридамола (75 мг/сут). Всем женщинам с ХБП стадии 3б и 4 и ПУ более 1 г/сут назначали низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических дозах.

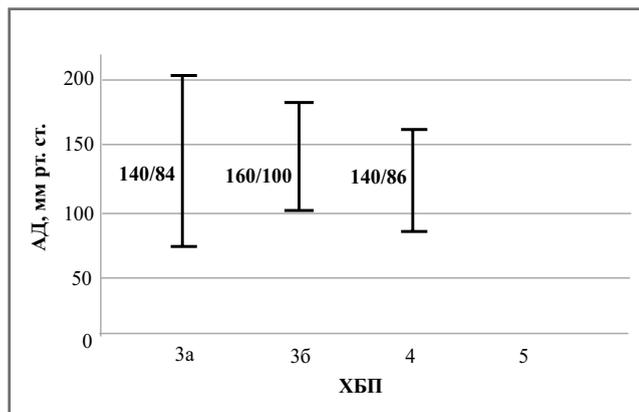


Рис. 3. АД на момент первой консультации нефролога.

Fig. 3. Blood pressure at the first nephrologist consultation.

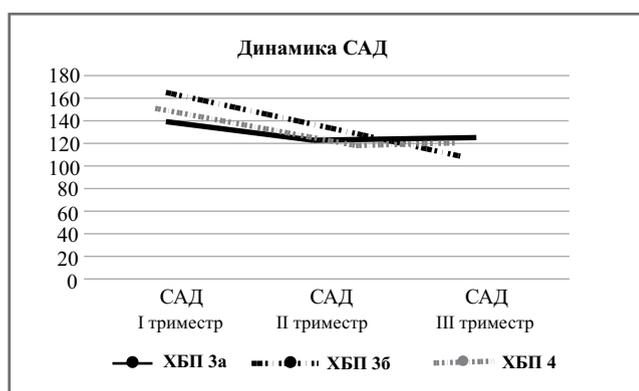


Рис. 4. Динамика САД за время беременности у женщин с ХБП.

Fig. 4. Systolic blood pressure dynamics during pregnancy in women with CKD.

ПЭ развилась у 14 (42,4%) женщин с равной частотой при разных стадиях ХБП: при стадии 3а – у 4 (33,3%) пациенток, 3б – у 5 (50%), стадии 4 – у 5 (38,4%) женщин. В 10 (71,4%) случаях диагностирована ранняя, до 34 нед, ПЭ. Ее диагностику при поздних стадиях ХБП затрудняло сходство клинических проявлений прогрессирования ХБП и ПЭ, особенно в отсутствие значимого нарастания ПУ и стабильных цифр АД в результате тщательно подобранной антигипертензивной терапии. Мы ориентировались по неуклонному нарастанию в динамике ангиогенного коэффициента (sFlt-1/PlGF), позволявшего подтвердить диагноз ПЭ. Мониторирование маркеров ПЭ проводилось всем женщинам ежемесячно, а также дополнительно при появлении отклонений в других анализах. Анализ связи ПЭ с наличием или отсутствием физиологического ответа на беременность (табл. 8) показал, что независимо от стадии ХБП у пациенток, имевших такой ответ, ПЭ развилась в 25% случаев vs 75% у женщин с отсутствием снижения уровня СКр в начале гестационного процесса ($p=0,009$; $rs=-0,463$).

У 26 (78,8%) пациенток родоразрешение осуществлено оперативным путем из-за развития ранней ПЭ и/или ухудшения функции почек и/или появления признаков страдания плода. Средний срок родов по группе в целом составил

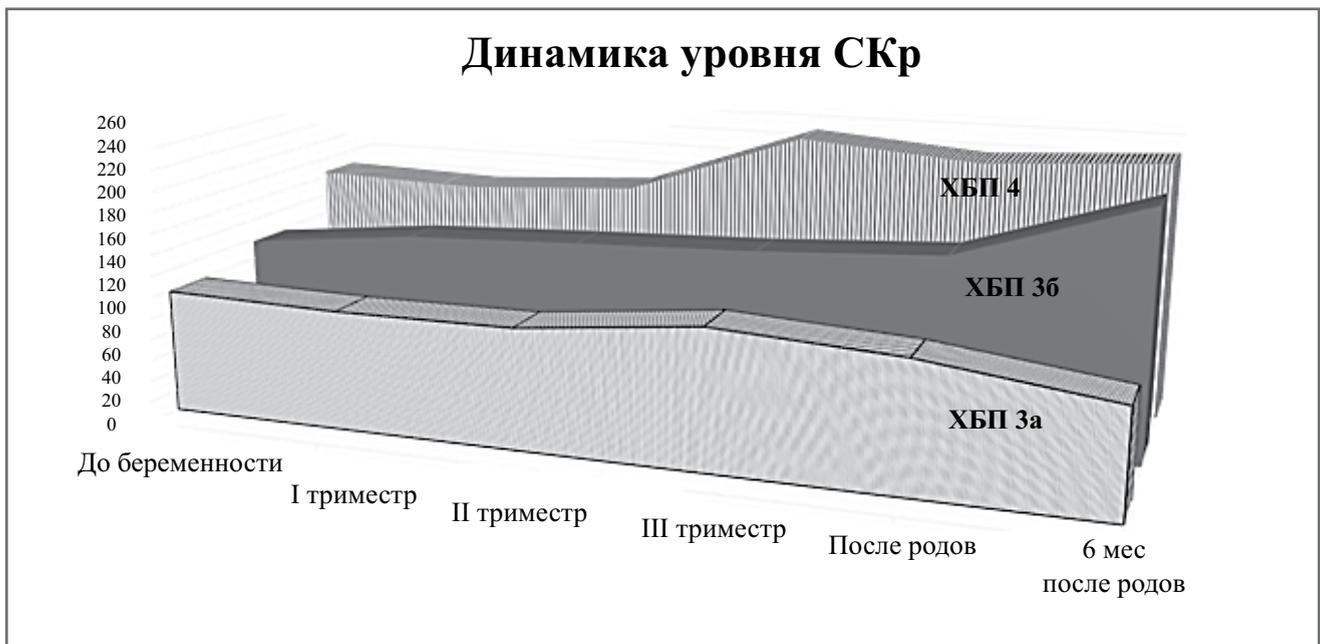


Рис. 5. Динамика уровня СКр у женщин с ХБП.

Fig. 5. Dynamics of serum creatinine level in women with CKD.

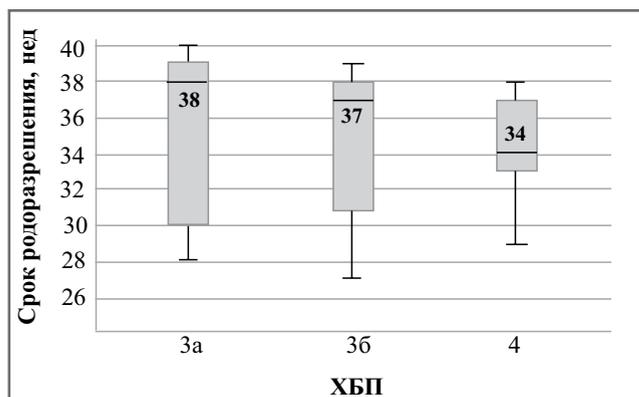


Рис. 6. Срок родоразрешения при разных стадиях ХБП.
Fig. 6. Delivery time at different stages of CKD.

34,6 нед. При стадии 3 ХБП беременность завершена в доношенном сроке: медиана срока родов при стадии 3а составила 38 нед, а 3б – 37 нед (рис. 6). В группе ХБП стадии 4 гестационный срок при рождении – 34 нед, но без статистической значимости (см. рис. 6).

Всего от 35 беременностей родились 39 живых жизнеспособных детей (4 двойни). Средняя масса тела новорожденных по группе в целом составила $2262,3 \pm 952,9$ г. Медиана массы тела новорожденных значительно меньше в группе ХБП стадии 4 (рис. 7).

Обсуждение

Настоящая работа представляет собой первое в отечественной нефрологической практике исследование особенностей течения и исходов беременности у пациенток с ХБП стадий 3а–4. Малое число публикаций, посвященных этой проблеме, связано с отсутствием четких представлений о распространенности ХБП среди беременных женщин. По современным данным, частота ранних стадий ХБП среди женщин репродуктивного возраста составляет около 3% [5, 9].

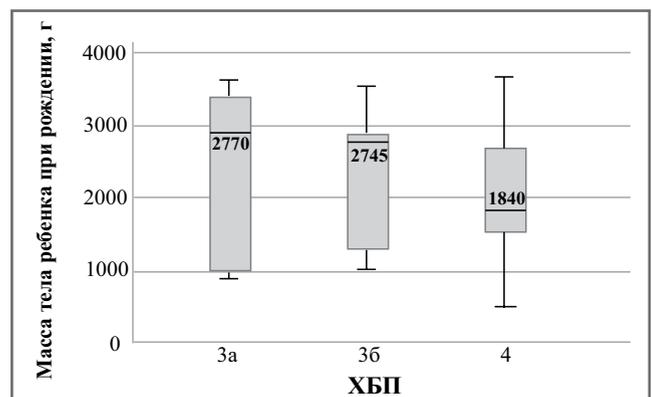


Рис. 7. Масса тела детей при рождении у пациенток с разными стадиями ХБП.

Fig. 7. Birth weight of children in patients with different stages of CKD.

Данные о распространенности ХБП стадии 3–5 в этой популяции крайне скудны, что обусловлено сниженной фертильностью и высокой частотой ранних потерь плода. В нашей когорте из наблюдавшихся во время беременности 3867 пациенток с патологией почек ХБП стадии 3а–4 диагностирована у 35 (0,9%). Очевидно, этот показатель не отражает истинную распространенность поздних стадий ХБП среди беременных с патологией почек и обусловлен спецификой нашего центра и более старшим возрастом пациенток (средний возраст – 32,6 года).

Известно, что основными факторами, обеспечивающими нормальное течение и благоприятный исход беременности у женщин с патологией почек, являются ПУ < 1 г/сут, стабильное состояние функции почек и нормализация АД [3, 4]. В связи с этим мы провели анализ показателей ПУ, СКр и АД в динамике. Оказалось, что уже в I триместре средние значения ПУ во всех группах ХБП превышали 0,5 г/л, причем в группе ХБП стадии 4 более 1 г/л, и нарастали по мере увеличения срока гестации (см. табл. 4). Величина ПУ

не зависела от причины ХБП. Частично этот феномен можно объяснить присоединением ПЭ у 42,4% беременных, однако у большинства пациенток ПУ нарастала и без нее. Определенный вклад в нарастание ПУ может внести адаптивное гестационное увеличение СКФ, однако оно, начинаясь практически с момента зачатия, к концу II триместра достигает максимальных значений, и СКФ стабилизируется. Кроме того, известно, что у пациенток с ХБП нарушена адаптация почек к процессу гестации [4]. Поэтому мы полагаем, что основная причина нарастающей по мере прогрессирования беременности ПУ у пациенток с ХБП стадии 3–4 заключается в развитии ишемии ткани почек вследствие гломерулярного эндотелиоза. Еще в 2003 г. Н. Strevens и соавт. обнаружили гистологические признаки эндотелиоза, свойственные ПЭ, не только у пациенток с этим осложнением, но и у беременных с гестационной гипертензией, и даже у 7 из 12 здоровых беременных и предположили, что эндотелиоз, возможно, присущ не только ПЭ, но и беременности вообще, а нарастание его частоты и выраженности, достигающих максимума у пациенток с ПЭ, свидетельствует о существовании континуума эндотелиального поражения как симптома нарушения адаптации к беременности у пациенток, имеющих «скрытое» заболевание почек [9]. Очевидно, у пациенток с ХБП больше оснований для развития гломерулярного эндотелиоза по сравнению со здоровыми женщинами, поскольку повреждение и дисфункция эндотелия характерны для поздних стадий ХБП. У беременных с ХБП гломерулярный эндотелиоз, вероятно, формируется с начала гестации и в отсутствие лечения усугубляется по мере течения беременности, приводя к развитию клинических проявлений ПЭ, чем объясняется высокая ее частота, нарастающая по мере прогрессирования ХБП. Мы полагаем, что по крайней мере у части пациенток назначение препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, и антикоагулянтов могло предотвратить нарастание и, таким образом, избежать развития ПЭ. Тем не менее эндотелиоз сохранялся, что нашло отражение в постепенном увеличении ПУ и косвенно подтверждается быстрым регрессом ПУ после родов даже при ХБП стадии 4.

При первой консультации в Центре пациентки с ХБП имели более высокие цифры АД, но тщательно подобранная антигипертензивная терапия уже во II триместре стабилизировала АД на референсных для физиологического течения беременности значениях независимо от стадии ХБП, которые и в дальнейшем у большинства пациенток оставались нормальными. Возможно, тщательный контроль АД стал фактором более редкого развития ПЭ в нашей когорте беременных по сравнению с данными других авторов: частота ПЭ в нашем исследовании составила при ХБП 3а 33,3%, ХБП 3б – 50%, ХБП 4 – 38,4%, тогда как по данным литературы при соответствующих стадиях ХБП составляет 60–87% [11, 12].

Поскольку с момента зачатия происходит увеличение почечного кровотока, это приводит к возрастанию СКФ у здоровых женщин в среднем на 50% уже в I триместре [5]. Анализ значений СКР и расчетной СКФ у 1931 здоровой беременной показал, что лучшие акушерские исходы наблюдаются у женщин с СКФ 120–150 мл/мин [12]. Отталкиваясь от этой работы, мы предположили возможность развития физиологического ответа на беременность у беременных с ХБП, хотя по данным некоторых авторов у этих женщин не происходит увеличения СКФ [13]. В итоге мы выявили этот феномен у 64% пациенток по группе в целом: при ХБП стадий 3а и 3б он составил 66,7%, а при стадии 4 – 60%.

Интересно, что у женщин с ХБП стадии 4 при регулярном медицинском наблюдении и своевременном назначении необходимого лечения происходит более выраженное снижение СКР, чем при ХБП 3а. В нашей работе не только впервые отмечен факт снижения СКР при наступлении беременности у женщин с ХБП, но и продемонстрировано его прогностическое значение. Выявлена достоверная обратная связь между наличием физиологического ответа функции почек на процесс гестации и частотой развития ПЭ: последняя развивалась втрое реже у пациенток со снизившимся СКР по сравнению с теми, кто такого снижения не имел. Мы предлагаем использовать этот простой и доступный метод оценки изменения функции почек у беременных с поздними стадиями ХБП как еще один предиктор благоприятного исхода беременности, а отсутствие физиологического ответа, напротив, – как предиктор ПЭ.

Оценивая процент развития осложнений у беременных, необходимо отметить меньшую частоту развития ПЭ у наших пациенток (42,4% при ХБП стадий 3а–4 в целом), большие срок беременности при родоразрешении (в среднем 34,6 нед) и массу тела новорожденных по сравнению с теми же показателями в предшествующих исследованиях [11, 12]. Примечательно, что в группах пациенток со стадиями 3а и 3б срок родов соответствовал доношенной беременности, составляя 38 и 37 нед соответственно, что нечасто отмечается при поздних стадиях ХБП, и только при ХБП стадии 4 оказался меньшим. Наши данные отличаются от результатов исследования G. Riscoli и соавт., в котором средний срок завершения беременности составил $34,5 \pm 2,3$ нед в общей группе из 17 беременных с ХБП стадии 3 и $32 \pm 3,2$ нед – в группе из 4 пациенток с ХБП стадии 4 [5]. Мы полагаем, что такие исходы беременности у женщин с ХБП стадий 3а–4 в нашей работе связаны с четким следованием существующим рекомендациям по ведению беременности при ХБП [14, 15] и согласованными действиями команды акушеров-гинекологов и нефрологов.

Заключение

Распространенность ХБП поздних стадий (3а–4) среди беременных с поражением почек составляет около 1%. Для своевременной диагностики ХБП у беременной женщины при постановке на учет в женской консультации обязательны исследование показателей азотемии (СКР, мочевины, мочевого азота) и в случае превышения ими референсных значений – направление пациентки на консультацию нефролога. При поздних стадиях ХБП возможен физиологический ответ на беременность, который является предиктором благоприятного исхода. Отсутствие физиологического ответа ассоциировано с более частым развитием ПЭ. Нарастание ПУ по мере прогрессирования беременности отмечается у всех женщин с ХБП стадий 3а–4 независимо от нозологического диагноза и не всегда связано с развитием ПЭ. Благоприятный исход беременности у женщин с поздними стадиями ХБП возможен при постоянном наблюдении мультидисциплинарной командой врачей. Подходы к ведению таких беременностей хотя и трудно стандартизировать из-за необходимости практически в каждом случае принимать персонализированные решения, обязательно должны включать контроль АД, ПУ, показателей функции почек, коагулограммы, маркеров ангиогенеза и показателей состояния плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 НМГ – низкомолекулярные гепарины
 ПУ – протеинурия
 ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление
 СКр – креатинин в сыворотке крови
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тареева И.Е., Рогов В.А. Нефрит и беременность. *Новый мед. журн.* 1996;1:14. [Tareeva IE, Rogov VA. Jade and pregnancy. *New medical journal.* 1996;1:14 (in Russian)].
2. Рогов В.А., Шилов Е.М., Козловская Н.Л., и др. Хронический гломерулонефрит и беременность. *Терапевтический архив.* 2004;76(9):71-6 [Rogov VA, Shilov EM, Kozlovskaya NL, et al. Chronic glomerulonephritis and pregnancy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2004;76(9):71-6 (in Russian)].
3. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:753-62. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.03.022
4. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):14-22. DOI:10.1681/ASN.2008050493
5. Piccoli GB, Conijn A, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol.* 2011;24(3):282-99. DOI:10.5301/JN.2011.7978
6. Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, et al. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol.* 2000;53(6):437-44. DOI: 10.1097/00006254-200103000-00004
7. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2011-22. DOI:10.1681/ASN.2014050459
8. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91:1047-56. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.045; PMID: 28209334.
9. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.* 2003;110(9):831-6. DOI:10.1046/j.1471-0528.2003.00074.x
10. Wiles K, Bramham K, Seed PT, et al. Diagnostic indicators of superimposed preeclampsia in women with CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4:842-53. DOI:0.1016/j.ekir.2019.03.012
11. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., и др. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. *Альманах клинической медицины.* 2015;(37):52-69 [Nikol'skaya IG, Prokopenko EI, Novikova SV, et al. Complications and outcomes of pregnancy in chronic kidney disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(37):52-69 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-37-52-69
12. Park S, Lee SM, Park JS, et al. Midterm eGFR and Adverse Pregnancy Outcomes: The Clinical Significance of Gestational Hyperfiltration. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1048-56. DOI:10.2215/CJN.12101116
13. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7637):211-5. DOI:10.1136/bmj.39406.652986.BE
14. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease. A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862-72. DOI:10.2215/CJN.00130117
15. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):401. DOI:10.1186/s12882-019-1560-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU