



Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности

Никольская И.Г. • Прокопенко Е.И. • Новикова С.В. • Будыкина Т.С. • Кокаровцева С.Н. • Якубина А.А. • Крупская М.С.

Никольская Ирина Георгиевна – канд. мед. наук, ученый секретарь¹
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 625 63 17.
E-mail: guzmoniiag@gmail.com

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей²
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 684 57 91.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, руководитель акушерско-гинекологического отделения¹

Будыкина Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории¹

Кокаровцева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. молекулярно-генетической группы¹

Якубина Анна Александровна – мл. науч. сотр. отделения неонатологии¹

Крупская Майя Сергеевна – науч. сотр.¹

Беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохраненной почечной функции сопровождается повышенной по сравнению с популяционными показателями частотой акушерских и перинатальных осложнений, таких как присоединение преэклампсии, преждевременные роды, необходимость оперативного родоразрешения, проведения интенсивной терапии новорожденным.

В статье приведены собственные данные об осложнениях и исходах беременности у 156 женщин с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП). Из них 87 пациенток были с ХБП I стадии, 29 – с ХБП II стадии и 40 с ХБП III, IV, V стадий, объединенных в диагноз «хроническая почечная недостаточность» (ХПН). Впервые в России авторами обобщен уникальный опыт ведения беременности при ХПН, подчеркнута высокая вероятность (27,5%) ее первичной диагностики во время беременности, представлены алгоритмы обследования, профилактики и лечения различных гестационных осложнений при ХПН (преэклампсия, инфекции мочевыводящих путей, фетоплацентарная недостаточность, анемия, острое почечное повреждение), а также влияние беременности на функцию почек в отдаленном послеродовом периоде. Доказана прямая корреляционная зависимость

между стадией ХБП, частотой присоединения преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, состоянием детей при рождении.

На основании большого клинического материала доказана вероятность благоприятного исхода беременности у пациенток с ХПН при стабильной функции почек и в отсутствие тяжелой артериальной гипертонии во время беременности: для ребенка – в 87%, для матери – в 90% (сохранение той же стадии ХБП). Риск стойкого снижения функции почек во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с ХПН повышается при ХБП IV стадии и в случае раннего присоединения преэклампсии, а также коррелирует с ее тяжестью.

Вероятность благоприятного акушерского и «нефрологического» исхода повышается при планировании беременности и интенсивном совместном ведении пациенток акушером-гинекологом и нефрологом с ранних сроков беременности.

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

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

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



Введение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся вследствие постепенной гибели нефронов в исходе любого прогрессирующего заболевания почек и характеризующийся невозможностью почек поддерживать нормальный состав внутренней среды организма. Установление диагноза ХПН правомерно при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек менее 60 мл/мин при условии сохранения подобного показателя в течение 3 и более месяцев [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Согласно международной концепции, принятой в 2002 г. Национальным почечным фондом США (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation, KDOQI – KNF), ХПН входит в наднозологическое понятие хронической болезни почек (ХБП), наличие которой у пациента устанавливается на основании следующих критериев:

- любые клинические или лабораторные маркеры повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтвержденные с интервалом не менее 3 месяцев (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия, микроальбуминурия и др.);
- любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно во время прижизненного морфологического исследования или с помощью визуализирующих методов обследования (ультразвуковые, рентгенологические, радиоизотопные, магнитно-резонансная томография);
- снижение СКФ менее 60 мл/мин (при расчете на стандарт площади поверхности тела человека 1,73 м²) в течение 3 месяцев и более в отсутствие других признаков повреждения почек;
- трансплантация почки в анамнезе, вне зависимости от СКФ, наличия или отсутствия маркеров повреждения почечной ткани.

В рамках KDOQI была разработана расширенная классификация стадий ХБП, ставшая международной [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Согласно этой классификации выделяют 5 стадий заболевания. Начиная с III стадии ХБП у пациентов уже имеется ХПН. Стадия ХБП рассчитывается на основании показателей СКФ, которая у беременных определяется только при проведении пробы Реберга. Применение расчетных формул показателей СКФ во время беременности считается некорректным [1, 2, 3, 10]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ХБП в мире довольно высока и соответствует 10–16%.

Вместе с тем ее прогрессирование приводит вначале к консервативно-курабельной ХПН (ХБП III и IV стадии, когда СКФ составляет 30–59 мл/мин и 15–29 мл/мин соответственно). В дальнейшем развивается терминальная ХПН (ХБП V стадии, при которой СКФ менее 15 мл/мин), что предполагает необходимость проведения заместительной терапии гемодиализом, либо перитонеальным диализом, либо трансплантацией почки. Терминальная ХПН связана с резким ухудшением качества жизни пациентов и их повышенной смертностью по сравнению с общей популяцией, а также с огромными материальными затратами государства при всех трех методах заместительной почечной терапии [6, 7, 9, 11].

Данные о распространенности ХБП в России отсутствуют, однако исследования, выполненные среди отдельных категорий населения и выявившие заболевание в 16–50% наблюдений в разных возрастных группах с разными терапевтическими заболеваниями, позволяют предположить, что проблема ХБП для нашей страны весьма актуальна [3, 12, 13, 14]. В доступной нам медицинской литературе мы не нашли данных о распространенности ХБП среди беременных России, возможно, из-за того, что ХПН и ХБП не включены в параметры статистической отчетности родильных стационаров. Статистической обработке подвергается только частота терминальной почечной недостаточности у лиц разных возрастных групп без учета факта беременности [12]. Это отчасти объясняется редкостью сочетания данной патологии с беременностью (снижение СКФ вызывает повышение концентрации пролактина и, соответственно, снижение фертильности). Особенности течения беременности и ее исходы при ХПН трудно систематизировать еще и в связи с неготовностью многих акушеров-гинекологов к диагностике начальной ХПН у беременных. Гемодинамические изменения при беременности вносят свои коррективы в показатели азотовыделительной функции почек и СКФ, которая увеличивается, формально переводя пациентку из начальной стадии ХПН в более легкую, как правило, вторую стадию ХБП. Показатели креатинина сыворотки крови, напротив, уменьшаются, приближая свои значения к верхней границе нормы для небеременных [4]. В результате без знания специфики влияния перестройки гемодинамики во время беременности на показатели СКФ и креатинина сыворотки крови диагноз ХПН установить довольно трудно. Как следствие, время, которое можно было бы использовать для коррекции гомеостаза беременной с ХПН,

профилактики преэклампсии (ПЭ), фетоплацентарной недостаточности (ФПН), оказывается упущенным, а диагностика ХПН часто происходит при прогрессировании почечного повреждения, когда, как правило, уже поздно повлиять на ситуацию. Между тем именно у пациенток с начальной ХПН (ХБП IIIa стадии – СКФ 45–59 мл/мин) беременность считается наиболее перспективной с точки зрения наименьшей частоты акушерских и перинатальных осложнений по сравнению со стадиями IIIb, IV, V [15, 16].

Поскольку подавляющее большинство пациенток с ХБП не имеют жалоб и ухудшения самочувствия вплоть до терминальной ХПН, это заболевание относится к категории «тихих убийц» [13], а врачи любых специальностей, в том числе акушеры-гинекологи, должны быть готовы к диагностике ХПН у беременных с учетом специфики гемодинамической перестройки. Таким образом, показатели СКФ менее 100 мл/мин и креатинина сыворотки крови более 85 мкмоль/л у беременных являются основанием для тщательного нефрологического обследования, включая исследование функции почек [1, 2, 4].

Беременность у женщин с заболеваниями почек даже при сохраненной почечной функции (ХБП I стадии) сопровождается повышенной по сравнению с общепопуляционными показателями частотой акушерских и перинатальных осложнений – преждевременных родов, необходимости оперативного родоразрешения, проведения интенсивной терапии новорожденным [16]. С ухудшением функции почек растет и частота этих осложнений, то есть стадия ХБП наряду с артериальной гипертензией и протеинурией более 1 г/сут служат фактором риска неблагоприятного исхода для матери и новорожденного [3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

При ухудшении функции почек значимой проблемой у пациенток с ХБП и ХПН является более высокая по сравнению со здоровыми беременными частота присоединения ПЭ. Чем выше уровень креатинина, тем больше вероятность развития ПЭ: при показателях креатинина сыворотки крови до беременности менее 125 мкмоль/л ПЭ осложняла течение беременности у 20% пациенток, при 125–180 мкмоль/л – у 40%, при уровне более 180 мкмоль/л – у 60%, а у пациенток на гемодиализе – в 75% наблюдений [23].

В последнее время в патогенезе ПЭ большое внимание уделяется гипотезе недостаточной инвазии трофобласта в ранние сроки беременности. Считается, что это приводит к неполноценной перестройке сосудов миометрия и ишемии

плаценты, вследствие чего развиваются эндотелиальная дисфункция, а далее – эндотелиоз, артериальная гипертензия, поражение почек, ФПН, а в тяжелых случаях и полиорганная недостаточность [2, 3, 4, 24, 25, 26]. Между тем у пациенток с ХПН даже вне беременности имеет место дисфункция эндотелия. Ее патогенез можно представить следующим образом: действие на организм уремических токсинов формирует мощный механизм системной воспалительной реакции, заключающейся в продукции и выделении в кровь большого количества биологически активных веществ – цитокинов и белков острой фазы (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, ферритин, иммуноглобулины разных классов, липопротеины) [27, 28]. Несмотря на то что повышение уровня всех этих веществ в сыворотке крови не является характерным признаком какого-либо определенного заболевания, они считаются важнейшим индикатором воспалительного процесса в организме. Каскад цитокинов и других биологически активных субстанций активирует лейкоциты и способствует их адгезии к эндотелию сосудов [28]. Выделяемые при этом мощные оксиданты способствуют деструкции эндотелиальных клеток, снижая их противотромботические свойства и вызывая эндотелиальную дисфункцию. Все эти процессы вместе с имеющейся гипергомоцистеинемией на фоне снижения клубочковой фильтрации изменяют плазменное и тромбоцитарное звенья гемостаза в сторону гиперкоагуляции и могут в конечном счете перевести эндотелиальную дисфункцию в эндотелиоз – грозное осложнение, характерное для ПЭ [29, 30, 31]. Существенную роль в этих изменениях могут играть как врожденные, так и приобретенные тромбофилии. Они также способствуют развитию эндотелиопатии с последующим возникновением гемокоагуляционных и микроциркуляторных нарушений в капиллярах различных органов, значение которых в прогрессировании некоторых почечных заболеваний доказано [32].

У большинства пациентов генетическая тромбофилия, не являясь причиной патологии почек, способствует развитию тромботической микроангиопатии на фоне существующих гистологических изменений в нефронах, вероятно, в результате дополнительной локальной активации внутрисосудистого свертывания крови как следствие активного иммуновоспалительного процесса в почках [32]. У пациентов с хроническим гломерулонефритом наличие мультигенной



тромбофилии повышает риск развития неблагоприятного «почечного исхода», особенно при сочетании генотипа 4G/4G – гена ингибитора активатора плазминогена 10-го типа (PAI-1) с аллелем T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Эти гены обладают синергизмом в отношении риска прогрессирующего ухудшения функции почек при различных почечных заболеваниях [32].

Для профилактики ПЭ проводят терапию антитромбоцитарными препаратами: ацетилсалициловой кислотой и/или дипиридамолом, особенно у женщин с заболеваниями почек [33]. С целью улучшения исходов беременности при высоком риске развития ПЭ применяются также прямые антикоагулянты [26, 34, 35]. Некоторые авторы препаратами выбора при беременности называют низкомолекулярные гепарины [34, 36]. В исследованиях *in vitro* показано, что и нефракционированный, и низкомолекулярный гепарин усиливает ангиогенез в среде, кондиционированной клетками человеческой плаценты, что косвенно подтверждает роль неантикоагулянтного эффекта гепарина в профилактике ПЭ [37].

Сегодня вероятность благоприятного исхода беременности при ХБП III стадии достаточно высока. Это учтено в действующем приказе Минздрава России от 03 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Согласно этому документу, основанием для прерывания беременности служит ХПН любой этиологии с уровнем креатинина сыворотки крови как до, так и во время беременности более 200 мкмоль/л. Само разрешение пролонгирования беременности у пациенток с начальной стадией ХПН в России, запрещенное ранее, выдвигает необходимость обобщения отечественных данных об осложнениях и исходах таких беременностей, а также анализа тактики их ведения и родоразрешения. По данным зарубежных авторов (1985–2007), у женщин с уровнем креатинина сыворотки крови от 125 до 180 мкмоль/л перинатальная смертность соответствовала 5%, частота стойкой потери почечной функции в послеродовом периоде более чем на 25% от исходной и развития терминальной стадии ХПН через год после родов составила 20 и 2% соответственно. При значениях креатинина сыворотки крови более 180 мкмоль/л эти показатели достигают 10, 50 и 35% соответственно [10, 15, 16, 19, 20, 35, 38]. В отечественной литературе мы не нашли публикаций, посвященных этой проблеме, что и послужило поводом к проведению исследований.

Целью наших исследований было изучение влияния беременности на состояние почечной функции у женщин с ХПН, на развитие акушерских и перинатальных осложнений, тяжесть перинатальных исходов.

Материал и методы

В исследования были включены 33 пациентки с ХПН и нефропатиями различного генеза, прошедших консультации и обследования в ГБУЗ МО МОНИИАГ в период 2009–2014 гг., и 7 пациенток с ХПН, наблюдавшихся и родоразрешенных в других лечебных учреждениях России (г. Курск – 1, г. Барнаул – 2, г. Москва – 4). Оценка осложнений беременности и ее исходов у 7 пациенток с ХПН проводилась ретроспективно. Из 40 анализируемых случаев диагноз ХПН во время беременности был впервые установлен у 11 (27,5%). Из них 5 (45,5%) ранее были информированы об имеющемся заболевании почек, а 6 (54,5%) пациенток не подозревали о наличии какой-либо почечной патологии. Остальные 34 пациентки страдали ХБП длительно – от 1 года до 28 лет. Средний возраст пациенток составлял 30 лет (от 20 до 36 лет). В группу сравнения по акушерским и перинатальным исходам вошли 87 пациенток с ХБП I стадии и 29 пациенток с ХБП II стадии аналогичного возраста. Ни у одной из них не отмечалось обострения заболевания почек во время беременности.

Как видно из данных табл. 1, подавляющее большинство (72,5%) пациенток из основной группы имели начальную ХПН (стадию ХБП IIIa), и беременность им была разрешена. Пациентки и их родственники в обязательном порядке были информированы о высоком риске осложнений беременности при ХПН. Три пациентки с IIIb стадией ХБП (7,5%) имели пограничные значения креатинина сыворотки крови (190–215 мкмоль/л). При этом хорошо поддающаяся коррекции артериальная гипертензия и невысокая суточная

Таблица 1. Стадии ХБП у обследованных беременных с почечной недостаточностью (n=40)

Стадии ХБП	СКФ, мл/мин	Количество обследованных, n (%)
IIIa	45–59	29 (72,5)
IIIb	30–44	3 (7,5)
IV	15–29	4 (10)
V (гемодиализ)	Менее 15	4 (10)

ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

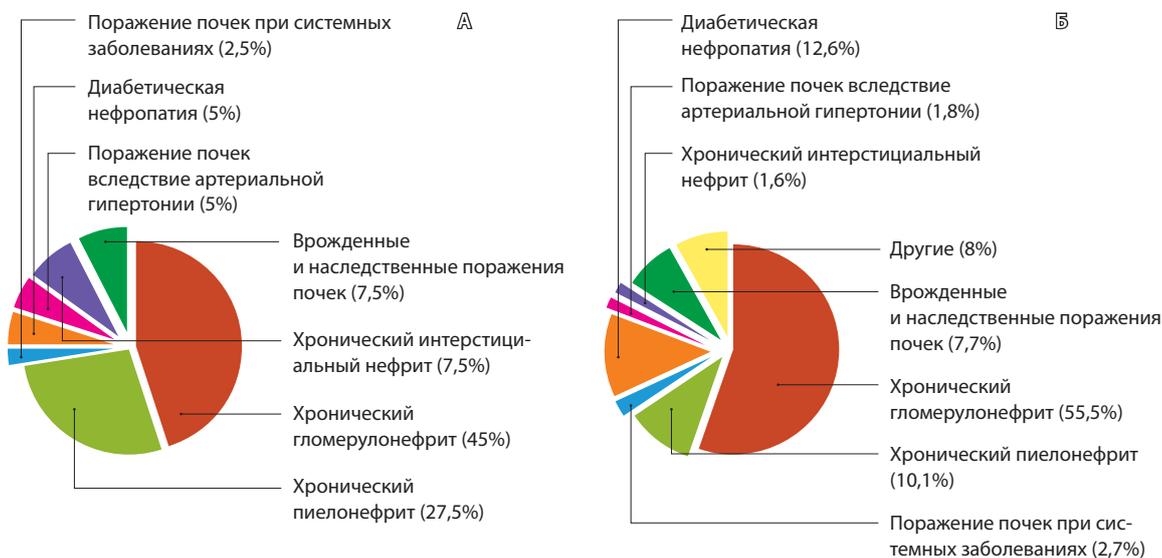


Рис. 1. Структура причин ХПН у беременных: **А** – наблюдавшихся в ГБУЗ МО МОНИИАГ в 2009–2014 гг., **Б** – в общей популяции (по данным [12])

протеинурия позволяли относиться к перспективам беременности с умеренным оптимизмом. Восемь (20%) женщин согласно приказу № 736 от 2007 г. имели четкие показания к прерыванию беременности, но 6 из них отказались от ее прерывания, оформив письменный отказ, а 2 (беременные с терминальной ХПН, находящиеся на лечении гемодиализом) согласились на прерывание беременности в сроке до 12 недель, продолжив в дальнейшем заместительную почечную терапию. Причиной терминальной ХПН у них были: хронический гломерулонефрит – в 1 случае, почечный канальцевый ацидоз с формированием нефрокальциноза – у 1 пациентки.

Структура причин ХПН у оставшихся 38 пациенток, пролонгировавших беременность, в сопоставлении со структурой причин терминальной ХПН в популяции больных 19–44-летнего возраста (аналогичного репродуктивному) [12] представлена на рис. 1. Наиболее частой причиной формирования ХПН как у беременных, так и у больных с терминальной ХПН той же возрастной группы, является хронический гломерулонефрит, приводящий к консервативно-курабельной ХПН среди беременных в 45% случаев и к терминальной ХПН среди лиц аналогичного возраста в 55,5%. Это подчеркивает наибольшую тяжесть данной патологии и ее значимость в прогрессировании ХБП в возрасте 19–44 лет. Кроме того, значимыми заболеваниями, ставшими причиной ХПН у беременных, были: хронический пиелонефрит – в 11 (27,5%) случаях, врожденные

и наследственные поражения почек – 3 (7,5%), хронический интерстициальный нефрит – 3 (7,5%), диабетическая нефропатия – 2 (5%), поражение почек вследствие артериальной гипертонии на фоне аномалий почечных сосудов – 2 (5%), поражение почек при системной красной волчанке – 1 (2,5%). Среди обследованных нами беременных с ХПН 3 имели трансплантированную почку при функции трансплантата, соответствующей ХБП IIIa стадии, у 2 из них был хронический пиелонефрит трансплантата. Причиной терминальной ХПН у больных с трансплантированной почкой были хронический гломерулонефрит – у 1 пациентки, хронический интерстициальный нефрит – у 2. У 16 из 40 женщин (40%) была инвалидность I–III групп, 9 имели серьезные аномалии развития почек или других органов: атрезия ануса (хирургическая коррекция сразу после рождения) – в 1 случае, врожденная аномалия развития почечной ткани – 4, миелодисплазии с нарушением функции тазовых органов – 3, экстрофия мочевого пузыря – 1. Первородных было 11 (27,5%), повторобеременных – 29 (72,5%), повторнородящих – 15 (37,5%), причем у 9 (60%) из 15 повторнородящих предыдущие роды завершились операцией кесарева сечения в связи с ПЭ. ПЭ в одинаковой мере с имеющим место заболеванием почек могла стать причиной прогрессирования ХБП до ХПН. Из 29 повторобеременных акушерский анамнез был отягощен у 20 (69%): прерывание беременности по медицинским показаниям имело место у 6 (21%), неразвивающаяся



беременность – у 2 (7%), самопроизвольные выкидыши в ранние и поздние гестационные сроки отмечались у 7 (24%), антенатальная гибель плода – у 3 (10%). У 2 пациенток дети умерли в возрасте после 1 года. Все представленные данные доказывают, что пациентки с ХПН относятся к одному из самых тяжелых контингентов беременных, рожениц и родильниц по таким осложнениям, как угроза перинатальных потерь, присоединение тяжелой ПЭ, материнская и перинатальная смертность, а в случае присоединения ПЭ – также в отношении дальнейшего прогрессирования почечной патологии [39].

Благоприятным исходом беременности у пациенток с ХПН считалось рождение живого и выжившего в течение первого года жизни ребенка без врожденных аномалий развития. Неблагоприятными исходами признавались: для новорожденного его перинатальная смерть или смерть в возрасте до года, для матери – стойкое снижение СКФ после родов на 25% и более от исходных показателей до беременности и/или необходимость начала диализной терапии в течение полутора лет после родов, а также смерть. Диагноз острого почечного повреждения устанавливался при повышении уровня креатинина сыворотки крови на 26,5 и более мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза и более в течение 7 дней по сравнению с исходными показателями и/или при снижении объема выделяемой мочи менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов [4, 8]. Анемия беременных диагностировалась при снижении уровня гемоглобина 109–91 г/л (легкой степени), 90–71 г/л (средней степени), 70 г/л и ниже (тяжелой степени) [4, 8]. Диагноз ПЭ устанавливался при появлении (или нарастании тяжести) артериальной гипертонии в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сут после 20-й недели гестации. В случае наличия исходной протеинурии диагноз ПЭ устанавливался при неуклонном нарастании протеинурии в сочетании с появлением или усугублением артериальной гипертонии. Увеличение общего периферического сосудистого сопротивления или изменение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии считалось дополнительным признаком, свидетельствующим в пользу ПЭ [1, 3, 4]. Ни у одной из обследованных нами пациенток не было диагностировано HELLP-синдрома и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Существенную роль в лечении ПЭ играет введение сернокислой магнезии. Отличительной

особенностью лечения сульфатом магния у данного контингента являлась необходимость ежедневного контроля уровня магния в сыворотке крови, уменьшения суточной дозы сульфата магния в 2–4 раза в соответствии со снижением СКФ для предупреждения гипермагниемии. Наилучший эффект действия препарата констатировался при концентрации магния в сыворотке крови 1,6–2,4 ммоль/л. В плановом порядке с целью коррекции артериального давления также применялись дигидропириновые антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин), в некоторых случаях они назначались в комплексе с селективными β -адреноблокаторами (биспролол, небиволол).

Лечение анемии во время беременности проводилось таблетированными препаратами железа или Венофером (при анемии тяжелой степени) в сочетании с фолиевой кислотой, аскорбиновой кислотой, витамином В₁₂. Помимо указанных препаратов лечение анемии эритропоэтинами получали 3 пациентки с трансплантированной почкой, 2 беременные, находящиеся на гемодиализе, и 1 пациентка с анемией тяжелой степени. В послеродовом периоде в случае развития тяжелой анемии введение стимулирующих эритропоэз препаратов длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин- β 1–2 введения по 75–100 мкг подкожно) было применено всем пациенткам.

Из 40 беременных с ХПН прегравидарная подготовка была произведена лишь у 5 (12,5%), поскольку большинство женщин впервые были консультированы нефрологом и акушером-гинекологом специализированного приема уже во время беременности. Прегравидарная подготовка включала:

- обследование в зависимости от нефрологического диагноза и определение прогноза для данной беременности (мультидисциплинарный подход; приказ № 736 от 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»);
- обследование репродуктивной функции;
- замену лекарственных препаратов категории С и D в случае их применения вне беременности на категорию В по классификации Федерального агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) – отмена статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина-2, варфарина,

микофенолатов, ингибиторов пролиферативного сигнала, используемых в трансплантологии. Пациенткам с трансплантированной почкой был разрешен прием глюкокортикостероидов и циклоспорина А. Все беременные были информированы о нежелательном приеме нефротоксичных медикаментов, часто используемых в акушерской практике: нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая и транексамовая кислоты), которые используются в качестве профилактики повышенной кровопотери во время оперативных родов;

- выявление наследственных и приобретенных тромбофилий, влияющих на вероятность прогрессирования почечной патологии при беременности [29, 32], присоединения ПЭ и ФПН (маркеры антифосфолипидного синдрома, мутации генов свертывающей системы крови, уровень гомоцистеина сыворотки крови);
- антиагреганты и антикоагулянты для коррекции эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции;
- гестагенсодержащие препараты для коррекции дисфункции эндотелия.

Поскольку эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция является одним из патогенетических факторов развития/прогрессирования как ПЭ и ФПН, так и ХПН, все беременные получали своевременную антикоагулянтную терапию [17, 26, 33, 34, 35, 36, 40, 41, 42, 43]. Уже на этапе прегравидарной подготовки мы применяли такие препараты, как гепарин натрия 5000 ЕД подкожно 2 р/сут или надропарин кальция 2850 МЕ (0,3 мл) подкожно 1–2 р/сут, либо эноксапарин натрия 2000–4000 МЕ (0,2–0,4 мл) подкожно 1–2 р/сут или бемипарин натрия 3500 МЕ подкожно 1 р/сут под контролем коагулограммы. В качестве антиагрегантной терапии применялся дипиридамо́л в дозе 225 мг/сут. Антиагреганты и антикоагулянты использовались в течение всей беременности, а также в первые 6 недель послеродового периода.

Учитывая исходную дисфункцию эндотелия как возможную причину нарушения инвазии трофобласта, а также наличие отягощенного акушерского анамнеза у наших пациенток, в состав прегравидарной подготовки вошли гестагенсодержащие препараты – дидрогестерон или микронизированный прогестерон. Дидрогестерон назначали для подготовки к беременности и в течение ее первой половины внутрь, а микронизированный прогестерон – для подготовки

к беременности и в течение I и II триместров интравагинально, что способствовало полноценной инвазии трофобласта [44]. В период проведения гормонотерапии особое внимание уделялось профилактике развития инфекций мочевыводящих путей и выявлению бактериурии [4], принимая во внимание ее высокую частоту при ХБП [45].

Тактика ведения пациенток во время беременности включала следующие мероприятия.

1. Продолжение наблюдения мультидисциплинарной командой – акушером-гинекологом и нефрологом, врачами отделения функциональной диагностики, диетологом – всех пациенток, а также эндокринологом, урологом, ревматологом, трансплантологом – в зависимости от особенностей нефрологического анамнеза.

2. Изменение диеты – повышение квоты белка.

Учитывая, что ограничение соли и квоты белка в пищевом рационе во время эмбриогенеза способствует предрасположенности к артериальной гипертензии и ХБП во взрослом возрасте (снижает образование почечных клубочков у плода) [46, 47, 48, 49], мы повышали потребление белка до 1–1,2 г/кг/сут в 1-й половине и до 1,6–1,8 г/кг/сут во 2-й половине беременности 33 пациенткам без артериальной гипертензии и высокой протеинурии. Беременным рекомендовалось употребление поваренной соли в количестве 5–6 г/сут и жидкости в объеме не менее 2–2,5 л под контролем диуреза (целевое количество выделенной мочи 1,8–2,5 л/сут). Пациенткам, находящимся на гемодиализе, требовалось еще большее потребление количества белка: 1,5–1,8 г/кг/сут, а также увеличение калорийности пищи: общая ежедневная калорийность в сутки для них составляла 30–35 ккал/кг и дополнительно 300 ккал ежедневно.

3. Интенсификация режима гемодиализа в случае его проведения [11, 50, 51, 52]:

а) увеличение длительности диализного времени более 24 часов в неделю;

б) систематическая переоценка величины «сухого» (постдиализного) веса пациентки, а также обеспечение прироста ее веса за счет увеличивающейся массы плода. Материнский сухой вес и прибавка массы тела за беременность в III триместре постоянно сопоставлялись с прибавкой массы тела плода и контролировались с помощью ультразвукового исследования.

4. Постоянное наблюдение нефрологом и акушером-гинекологом с мониторингом основных лабораторных показателей до 28 недель – 1 раз в 2 недели, далее – еженедельно.



Исследовались следующие параметры: гемоглобин, гематокрит, тромбоциты крови, общий белок крови, креатинин, мочевиная кислота, СКФ, посев мочи, лейкоцитурия, суточная протеинурия, электролиты крови, печеночные ферменты, мониторинг массы тела (1 р/нед), мониторинг артериального давления (3 р/сут), кардиотокография плода, доплеровское исследование гемодинамики плода и сосудов почек, эхокардиография, коагулограмма.

5. Продолжение или начало коррекции эндотелиальной дисфункции при установлении беременности.

6. Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного.

7. Профилактика/лечение инфекций мочевыводящих путей.

8. Профилактика/лечение ФПН.

9. Коррекция фосфорно-кальциевого обмена и других электролитных нарушений.

10. Определение уровня паратгормона сыворотки крови.

11. Определение концентрации иммуносупрессантов при лечении циклоспирином или такролимусом.

12. Проведение цервикометрии для исключения истинно-цервикальной недостаточности.

13. Лечение других выявленных осложнений беременности.

Основным показанием к индукции преждевременных родов в нашей группе беременных было присоединение тяжелой ПЭ и/или прогрессирование ФПН в сочетании с неготовностью родовых путей к родам. Именно эти причины наиболее часто приводили к абдоминальному родоразрешению.

Результаты

По нашим данным, в 2013 г. частота родоразрешения беременных из Московской области, имеющих диагноз ХБП, составила 3,8% (на 77 225 родов). В период 2009–2013 гг. частота родоразрешения пациенток с ХБП непосредственно в ГБУЗ МО МОНИИАГ, являющемся на сегодняшний день коллектором наиболее тяжелой экстрагенитальной патологии региона, составила 9% (на 10 445 родов). Частота ежегодного родоразрешения беременных с ХБП в нашем лечебном учреждении составляет 0,4–0,6%; это в 10 раз чаще по сравнению с зарубежными данными [19, 22, 39].

У пациенток с ХБП нами выявлены генетически обусловленные тромбофилии: у 29 обследованных женщин гетерозиготные и гомозиготные

мутации гена МТНFR выявлялись в 12 (41%) и 1 (3,5%) случае соответственно, составив вместе 44,5%. В популяции мутации этого гена составляют 10–40%. Гетерозиготные и гомозиготные мутации гена PAI-1 были выявлены у 13 (45%) и 10 (35%) беременных соответственно, то есть у 80% в общей сложности; для сравнения: в популяции частота таких мутаций составляет 26–50% [1, 9]. Мультигенная тромбофилия по МТНFR и PAI-1 обнаружена у 11 из 29 (38%) обследованных женщин с ХБП. Отмечена высокая частота гипергомоцистеинемии, причем не только у беременных с ХБП (в этой группе мы ожидали гипергомоцистеинемии, так как гомотцистеин при ХБП плохо фильтруется почками). Гипергомоцистеинемия была зарегистрирована и у беременных с ХБП I и II стадий, составивших группу сравнения. Динамика показателей гомотцистеина сыворотки крови у беременных с ХБП различных стадий представлена на рис. 2.

Что касается показателей креатинина сыворотки крови у беременных с консервативно-курабельной ХБП (рис. 3), во время беременности у всех пациенток отмечена характерная, свойственная и здоровым беременным, динамика уровня креатинина в сыворотке, но в более высоком диапазоне значений. Так, если до беременности медиана уровня креатинина в сыворотке составила 152 мкмоль/л (интерквартильный размах 90–399 мкмоль/л), то в I триместре отмечалось статистически незначимое снижение этого показателя до 131 мкмоль/л (интерквартильный размах 90–520 мкмоль/л). Минимальные значения

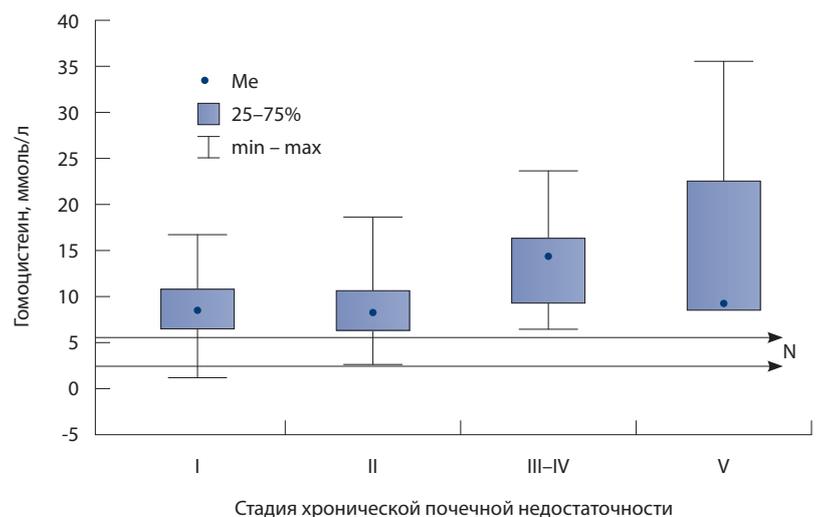


Рис. 2. Динамика показателей гомотцистеина сыворотки крови у беременных с ХБП в зависимости от стадии; N – норма, Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

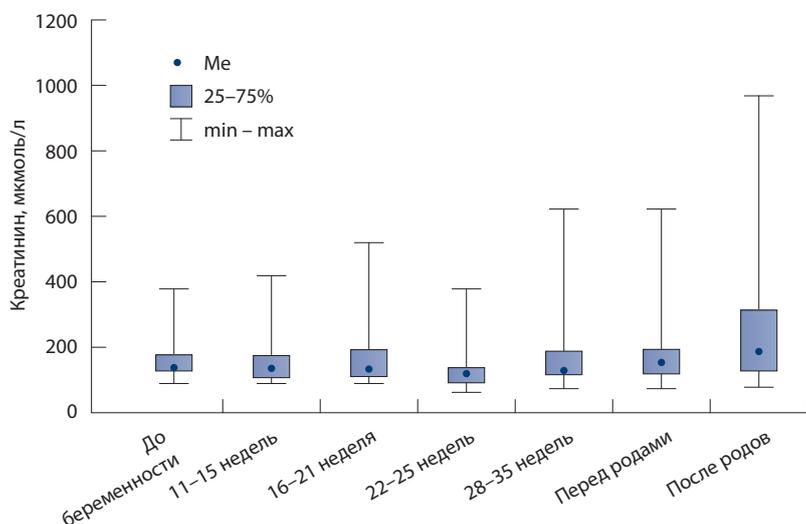


Рис. 3. Динамика показателей креатинина сыворотки крови у беременных с ХПН (n=40); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

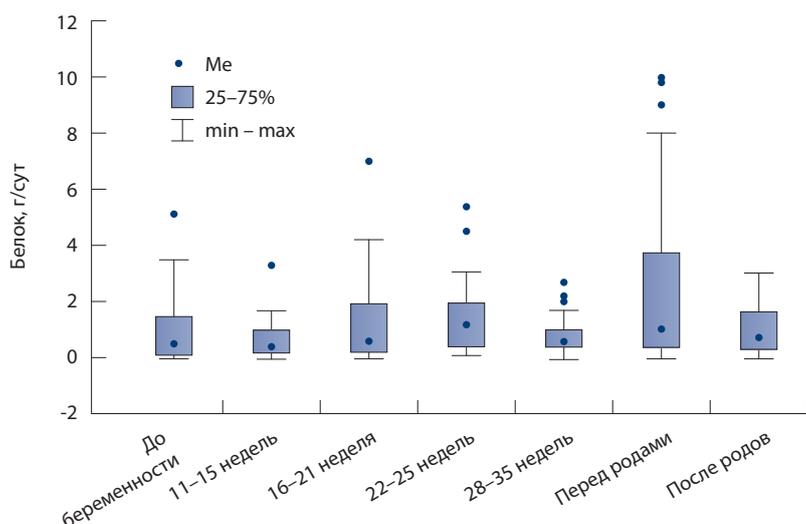


Рис. 4. Динамика суточной протеинурии во время беременности и после родов у пациенток с ХБП III и IV стадий (n=40); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

уровня креатинина в сыворотке крови наблюдались при сроках гестации 22–25 недель, медиана 90 мкмоль/л с интерквартильным размахом 85–380 мкмоль/л. Описанные изменения уровня креатинина были обусловлены возрастанием почечного плазмотока и СКФ, отмечаемым уже в раннем сроке беременности. К моменту родов произошло статистически значимое повышение уровня креатинина по сравнению с таковым в сроки гестации 22–25 недель. Медиана составила 185 мкмоль/л (интерквартильный размах

86–620 мкмоль/л). Это можно объяснить присоединением ПЭ у отдельных беременных, развитием острого почечного повреждения, что и послужило показанием к индукции родов, а также физиологическим снижением СКФ к моменту родов. В послеродовом периоде также отмечен в целом рост креатинина сыворотки крови (медиана 220 мкмоль/л, интерквартильный размах 90–900 мкмоль/л). Показатели креатинина сыворотки крови у гемодиализных больных, пролонгировавших беременность, колебались в диапазоне 178–578 мкмоль/л у одной пациентки и 358–582 мкмоль/л – у другой (до и последиализные параметры).

Динамика суточной протеинурии во время беременности и после родов у пациенток с ХПН представлена на рис. 4. У большинства пациенток до беременности суточная потеря белка не превышала 1 г/сут; у 14 больных протеинурия составляла менее 0,3 г/сут, а у 15 – 0,3–1 г/сут. Потеря белка с мочой более 1 г/сут до беременности наблюдалась в 5 (20,6%) случаях. У 6 пациенток, которым диагноз ХБП был поставлен в текущую беременность, данных о значениях протеинурии до беременности не имелось. Рост суточной протеинурии в 3 раза и выше во 2-й половине беременности по сравнению с исходными данными выявлен у 15 (37,5%) пациенток. Перед родами протеинурия резко возрастала, медиана этого показателя – 1 г/сут (интерквартильный размах 0–8 г/сут).

В нашем исследовании выявлено, что хроническая гипертония до беременности наблюдалась у 19 из 40 пациенток (48%). Прием препаратов, снижающих артериальное давление во время беременности, потребовался еще 7. Всего необходимость в гипотензивной терапии была у 26 беременных из 40 (65%). Как видно из рис. 5, медиана систолического артериального давления до наступления беременности составляла 132 мм рт. ст. (от 85 до 200 мм рт. ст.). В I триместре, а также в сроке 18–20 недель беременности значение медианы не изменилось, интерквартильный размах составил 90–150 мм рт. ст. Перед родами систолическое артериальное давление в интерквартильном размахе повысилось (100–170 мм рт. ст.), однако медиана по-прежнему соответствовала целевому артериальному давлению (не более 130/80 мм рт. ст.). Медиана диастолического артериального давления была равна 80 мм рт. ст. в течение всего периода наблюдений, однако в динамике исследования в группе пациенток отмечались его значимые колебания за счет показателей артериального давления у 2 пациенток

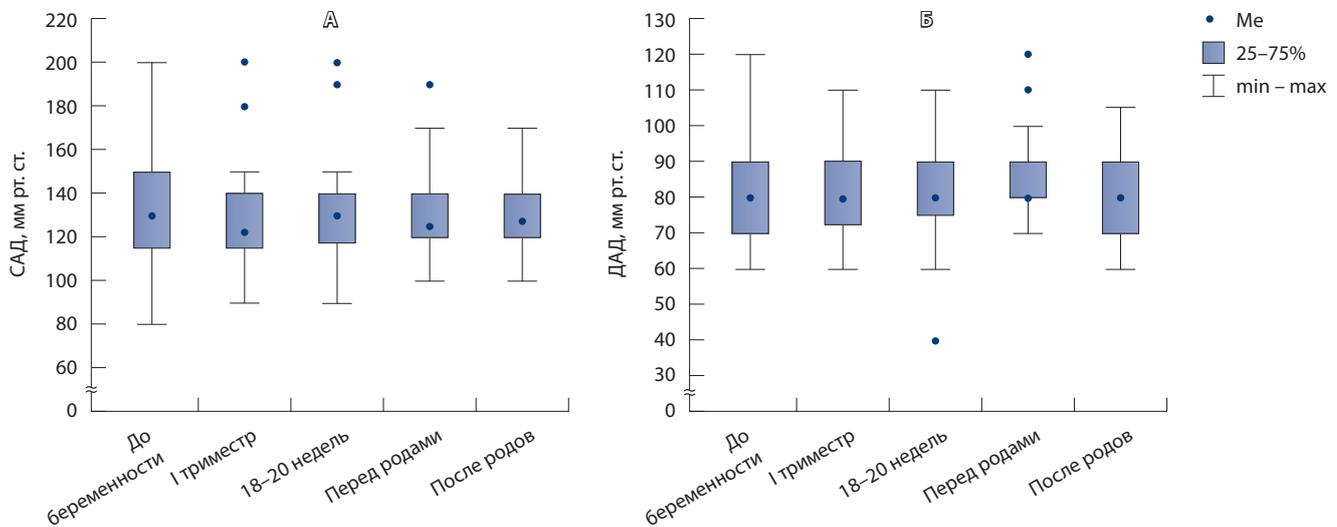


Рис. 5. Динамика: **А** – систолического (САД) и **Б** – диастолического (ДАД) артериального давления у беременных с ХПН (n = 40); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

с симптоматической артериальной гипертензией, обусловленной патологией почечных сосудов. Основной причиной повышения артериального давления перед родами было присоединение ПЭ.

У 19 из 40 (48%) больных с ХПН во время беременности имел место неблагоприятный фон – анемия до беременности. Во время беременности частота анемии нарастала и наблюдалась у 31 пациентки (78%). По степени тяжести анемия распределялась следующим образом: легкой степени – в 9 (23%) случаях, средней степени – 21 (53%), тяжелая – 1 (3%). В послеродовом периоде анемия выявлялась еще чаще: у 32 из 40 (80%), при этом преобладали анемии средней и тяжелой степени (у 22 из 32 с послеродовой анемией). Несмотря на применение эритропоэтинов всеми роженицами с анемией тяжелой степени, 3 роженицам потребовалось проведение гемотрансфузии в связи со снижением у них показателей гемоглобина до 60–63 г/л.

До беременности диагноз хронической инфекции мочевыводящих путей был установлен у 26 (65%) пациенток. Во время беременности возникновение/рецидив инфекции диагностирован у 21 (53%) пациентки, что требовало лечения антибактериальными средствами. В случае необходимости дренирования мочевыводящих путей у наших пациенток с ХПН применялись: чрескожная пункционная нефростомия у 1 пациентки (с экстротонией мочевого пузыря), стентирование мочеточников – у 3. Постоянный разгрузочный уретральный катетер был применен у 3 пациенток с нейрогенным мочевым пузырем.

Гестационное обострение хронического гломерулонефрита выявлялось у 4 из 18 (22%) пациенток, что послужило показанием к назначению глюкокортикостероидов. Иммуносупрессивную терапию во время беременности также получали 3 пациентки с функционирующим почечным трансплантатом.

Анализ акушерских осложнений в исследуемой группе показал, что их частота у пациенток с ХПН была особенно высока (табл. 2). Наиболее грозным осложнением, кардинально влияющим на исход беременности, является присоединение ПЭ. Несмотря на коррекцию эндотелиальной дисфункции (антикоагулянтами и антиагрегантами), проведенную с целью профилактики ПЭ, она развилась у 26 из 35 пациенток (74%). Коррекция эндотелиальной дисфункции не проводилась у 11 пациенток: у 7, так как их истории болезней были оценены ретроспективно, и у 4, обратившихся с осложнениями беременности, требующими немедленного родоразрешения.

Таблица 2. Частота развития акушерских осложнений у пациенток с ХПН

Показатель	Значение, n (%)
Преэклампсия, в том числе:	26/35 (74)
умеренная	20/35 (57)
тяжелая	6/35 (17)
Срок развития преэклампсии, недели гестации	30 (23–34,5)
Фетоплацентарная недостаточность	27/38 (71)
Угроза прерывания беременности в разные сроки	25/38 (66)



Две пациентки, получавшие лечение гемодиализом, дали согласие на прерывание беременности по медицинским показаниям в ранние сроки, 3 было произведено прерывание беременности по жизненным показаниям в сроках 18–21 неделя (вследствие развития и прогрессирования нефротического синдрома у 2 и острого почечного повреждения в сроке 18 недель у 1 беременной). Тяжелая ПЭ наблюдалась лишь у 6 (17%) из 35 пациенток. У 20 (57%) пациенток с этим осложнением диагностировалась умеренная ПЭ, развитие которой происходило в сроки беременности более 34 недель, когда прогноз для ребенка при досрочном родоразрешении в основном благоприятен. В целом частота ПЭ среди всех пациенток с ХПН составила 74%. Это значительно выше, чем у пациенток с ХБП I стадии (25,8%) и II стадии (48,3%). Медиана гестационного срока развития ПЭ при ХПН составила 34,5 недели (от 23 до 38 недель). В случае присоединения умеренной ПЭ в условиях стационара на фоне комплексного лечения и проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома нам удавалось пролонгировать беременность на 1–1,5 недели.

Из особенностей родоразрешения беременных с ХПН (ХБП III–V стадии) следует отметить высокую частоту преждевременных родов, которые наблюдались у 21 (60%) из 35 пациенток. Частота преждевременных родов составила: у пациенток с ХБП III стадии – 17 (54,8%) из 31, ХБП IV и V стадии – 4 (100%) из 4, что значительно

выше, чем в группе пациенток с ХБП I и II стадии: 6 (6,9%) из 87 и 6 (21%) из 29 соответственно. В группе с ХБП IV и V стадии в 50% наблюдений имело место спонтанное излитие околоплодных вод вследствие многоводия, а не индукции родов. Гестационные сроки родоразрешения при ХБП в сравнении с данными G.B. Piccoli и соавт. (2010) [16] представлены на рис. 6.

Частота преждевременных родов в сроках менее 34 недель также была высокой, составив 22,6% при ХБП III стадии (7 из 31) и 75% при ХБП IV и V стадии (3 из 4) по сравнению с аналогичными показателями в группе с ХБП I стадии – 1,1% (1 из 87). Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения у пациенток с ХБП разных стадий коррелировала с тяжестью нефрологической патологии, увеличиваясь от стадии к стадии. Так, при ХБП I стадии она соответствовала 15% (13 из 87), при ХБП II – 51,7% (15 из 29), при ХБП III – 87% (27 из 31), при ХБП IV и V – 83,3% (5 из 6). Как видно из рис. 6, прогрессирование ХБП коррелирует с увеличением частоты преждевременных родов, в том числе до 34 недель гестации.

Особенности течения, акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с ХПН представлены в табл. 3 и 4. Исходы беременности пациенток с ХПН и состояния их новорожденных при рождении не всегда были удовлетворительными. Необходимость искусственной вентиляции легких сразу после рождения потребовалась 7 (22,6%) из 31 новорожденного от

Таблица 3. Особенности течения, акушерские осложнения и исходы беременности у пациенток с ХПН

Исходы	Значение
Прерывание беременности по медицинским показаниям, n (%), в том числе:	5/40 (12,5)
медицинский аборт	2/40 (5)
малое кесарево сечение	3/40 (7,5)
Родоразрешены, n (%)	35/40 (87,5)
Оперативное родоразрешение, n (%)	27/35 (77)
Преждевременные роды до 37 недель, n (%)	21/35 (60)
Преждевременные роды до 34 недель, n (%)	10/35 (29)
Срок родов, недели*	34,6 (25; 39)
Масса детей при рождении, г*	2199 (670; 3670)
Нарушение массо-ростовых параметров новорожденных, n (%), в том числе:	24/35 (68,5)
III степень	10/35 (28,5)

* Данные представлены как медиана, в скобках – минимальное и максимальное значения

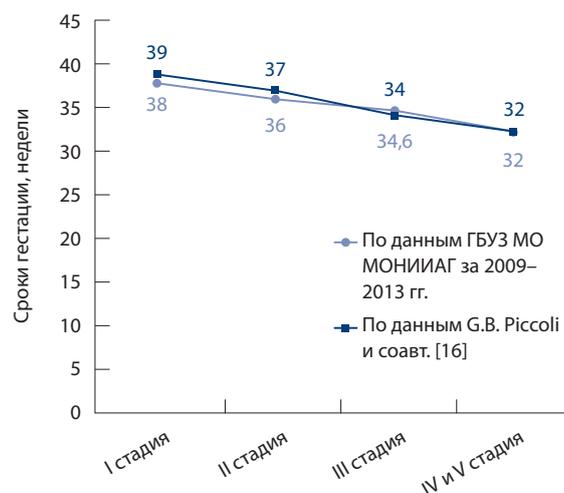


Рис. 6. Гестационные сроки родоразрешения при ХБП в зависимости от стадии



матерей с ХБП III стадии и 6 (100%) – с ХБП IV и V стадии.

В 2 наблюдениях зарегистрирована неонатальная смерть детей у пациенток, родоразрешенных в связи с тяжелой ПЭ. На 12-й день жизни погибла глубоко недоношенная девочка, родившаяся с массой 670 г на 25-й неделе беременности от матери с ХБП IIIа стадии, имевшей IgA-нефропатию. Второго ребенка (мальчик) был рожден на 28-й неделе гестации с массой 800 г от матери с ХБП IV стадии, имевшей кистозную дисплазию почек. Он так же, как мать, имел врожденную патологию почек в виде поликистоза. Методом родоразрешения в обоих случаях было кесарево сечение. У детей, рожденных от матерей с ХПН, выявлены следующие особенности: перинатальные поражения центральной нервной системы – 20 (57%) из 35, респираторный дистресс-синдром – 13 (37%) из 35, пневмония – 5 (14%) из 35. Необходимость проведения искусственной вентиляции легких у таких детей составила 22% (для сравнения: при ХБП I стадии – 1,2% и ХБП II стадии – 3,5% наблюдений). При ХБП IV, V стадии необходимость проведения искусственной вентиляции легких новорожденным составляла 100%. Большинству детей требовался перевод на 2-й этап выхаживания: при ХБП III стадии – в 33% случаев, при ХБП IV, V – 100%, что было значительно чаще, чем при ХБП I – 7% и ХБП II стадии – 18%. Всего после родоразрешения пациенток с ХПН в переводе в другие лечебные учреждения нуждались 15 (43%) из 35 новорожденных, остальные были выписаны домой. В настоящее время известно, что 32 из 33 выживших детей развиваются нормально, об одной девочке информация отсутствует (в связи с переездом родителей в другой регион страны).

Данные о влиянии беременности на дальнейшую функцию почек и частоте прогрессирования ХПН представлены в табл. 5. В раннем послеродовом периоде мы регистрировали высокую частоту развития обратимого острого почечного повреждения неолитической формы (у 9 (25,7%) пациенток), что, как правило, требовало перевода в нефрологическое отделение. Всего в терапевтическое или нефрологическое отделения после родоразрешения были переведены 16 (40%) из 40 больных. Однако переход в следующую стадию ХБП после родов был диагностирован лишь у 3 (7,8%) пациенток, 2 из них было начато лечение программным гемодиализом в течение первых полутора лет после родов (именно они перенесли тяжелую ПЭ и потерю детей), а 1 – начата терапия

Таблица 4. Показатели состояния детей, родившихся у пациенток с ХПН

Состояние новорожденных	Значение
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы*	7 (4; 8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы*	8 (6; 9)
Респираторный дистресс-синдром, n (%)	13/35 (37)
Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза, n (%)	20/35 (57)
Необходимость длительной госпитализации и/или перевода новорожденных в другие лечебные учреждения, n (%)	15/35 (43)
Перинатальная смерть, n (%)	2/35 (5,7)
Благоприятный исход беременности для ребенка, n (%)	33/38 (87)

* Данные представлены как медиана, в скобках – минимальное и максимальное значения

Таблица 5. Влияние беременности на почечную функцию у пациенток с ХПН (n = 40)

Функция почек после родоразрешения	Количество пациенток, n (%)
Острое повреждение почек у матери в перинатальном периоде	11 (27,5)
Необходимость лечения гемодиализом сразу после родоразрешения	1 (2,5)
Стойкое снижение СКФ после родов более 25%, но менее 50% от исходного уровня	5 (12,5)
Снижение СКФ после родов на 50% и более от исходного уровня	1 (2,5)
Переход в следующую стадию ХБП после родов	3 (7,5)
Необходимость начала регулярного лечения гемодиализом в течение 16 месяцев после родов	2 (5)
Умерли (через 6 месяцев после родов)	1 (2,5)
Благоприятный «нефрологический» исход беременности для матери	36 (90)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

гемодиализом непосредственно после прерывания беременности путем малого кесарева сечения в сроке 18 недель гестации. Еще 1 пациентка умерла через полгода после родов от уросепсиса на фоне хронического вторичного пиелонефрита (у нее была врожденная аномалия развития – экстрофия мочевого пузыря). Благоприятный нефрологический исход для матери имел место в 36 (90%) наблюдениях из 40.

Интерес представляют 2 случая вынашивания беременности у пациенток с терминальной ХПН, получавших программный гемодиализ. Причиной терминальной ХПН в обоих случаях был хронический гломерулонефрит, а давность

лечения гемодиализом составила 10 лет у одной больной и 1,5 года у другой. Обращают на себя внимание позднее выявление факта беременности – 18–19 недель у обеих пациенток, а также угроза прерывания беременности во II триместре. Обе беременные имели остаточную функцию почек, выделяя по 600–800 мл мочи ежедневно, а также нормальное артериальное давление. Беременность у обеих была второй, в анамнезе отмечено прерывание беременности в малых сроках до развития терминальной ХПН. Одна из пациенток неоднократно консультировалась в ГБУЗ МО МОНИИАГ, получая гемодиализ 24 часа в неделю: гемодиализацию по 4 часа 6 раз в неделю, объем замещения 18–20 л. Пациентка была родоразрешена в сроке гестации 34–35 недель после спонтанного излития околоплодных вод. Ей было произведено экстренное кесарево сечение в роддоме при ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». Это уникальное в своем роде лечебное учреждение Москвы, на территории которого сконцентрированы родильный дом, нефрологическое отделение, а также отделение гемодиализа – столь необходимые структуры в лечении и родоразрешении подобных больных. Извлечена живая недоношенная девочка весом 2160 г, ростом 43 см, оценка состояния по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Состояние ребенка осложнилось внутриутробной пневмонией, гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы с синдромом угнетения, дыхательной недостаточностью 0–I степени. После лечения в отделениях реанимации и патологии новорожденных в течение месяца ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с весом 2910 г, ростом 45 см. Другая пациентка (жительница Курской области), история болезни которой была оценена нами ретроспективно, в течение полутора лет получала бикарбонатный диализ 3 раза в неделю по 4 часа со скоростью кровотока 280 мл/мин на F7HPSNa141, гепаринизация 5000 ЕД, сухой вес 45,5 кг. Во время беременности кратность диализа была увеличена до 6 раз в неделю по 4 часа. Пациентка была родоразрешена в областном перинатальном центре города Курска в сроке беременности 29 недель путем самопроизвольных родов, развившихся спонтанно после преждевременного излития околоплодных вод. Родилась живая недоношенная девочка весом 1300 г, ростом 33 см, оценка состояния по шкале Апгар составила 5 и 6 баллов. Общая продолжительность родов – 8 ч 50 мин, общая кровопотеря – 300 мл. Потребовалась длительная

реабилитация в отделениях реанимации и патологии новорожденных, после чего ребенок был выписан домой на 66-й день жизни с весом 2320 г. После родоразрешения обе пациентки продолжили программный гемодиализ.

Обсуждение

В нашем исследовании, включавшем 40 беременных с ХПН разных стадий, были получены следующие результаты. Отказались от пролонгирования беременности и прервали ее по медицинским показаниям в раннем сроке 2 пациентки, получавшие терапию программным гемодиализом. Из оставшихся 38 благоприятный акушерский исход отмечен у 33 (87%), благоприятный нефрологический исход для матери – у 36 (90%) из 40. Прерывание беременности по медицинским показаниям было произведено путем малого кесарева сечения у 3 пациенток в сроки гестации 18–21 неделя. Показанием к нему были: острое почечное повреждение у 1 и прогрессирование нефротического синдрома у 2 пациенток. Антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь (в первые 7 суток жизни) среди курируемых пациенток не было. В неонатальном периоде на 11-е и 12-е сутки жизни погибли 2 глубоко недоношенных ребенка от матерей с III и IV стадией ХБП, родоразрешенных в 25 и 29 недель гестации по поводу тяжелой ПЭ. Обе пациентки не проходили прегравидарную подготовку. По данным G.V. Piccoli и соавт. (2012), описавших исходы беременности у женщин с ХБП разных стадий, среди пациенток с ХБП II стадии число родов до 37 недель гестации составило 82%, с III стадией число родов до 34 недель – 41%, средний гестационный возраст плода на момент родов составил $34,5 \pm 2,3$ недели, средняя масса тела новорожденных – $2180,2 \pm 572,9$ г, 47% детей нуждались в реанимационной терапии [21].

Согласно полученным нами результатам, средний гестационный срок родов соответствовал $38,4 \pm 2,4$ недели для беременных с ХБП I стадии, $37,6 \pm 1,4$ недели для беременных с ХБП II стадии, $35,2 \pm 3,6$ недели для беременных с ХБП III стадии и $31,8 \pm 1,6$ недели для беременных с IV и V стадией. Гестационные сроки родоразрешения наших пациенток с ХБП III стадии были на 1,2 недели позже, чем в аналогичной группе пациенток у G.V. Piccoli и соавт. (2012). Средняя масса тела новорожденных от матерей с III–V стадией, включая диализных пациенток, составила 2199 (от 670 до 3670) г, необходимость в реанимационном пособии возникла у 15 (43%) из 35.



У обследованного контингента пациенток отмечалась высокая частота развития ПЭ – у 26 (74%) из 35, но тяжелая ПЭ была выявлена лишь у 6 (17%) беременных. Предположительно, столь высокую предрасположенность к развитию ПЭ у пациенток с ХБП можно объяснить наличием общего патогенетического звена этих двух состояний – дисфункции эндотелия, приводящей к дисбалансу ангиогенных и антиангиогенных факторов во время беременности [53].

Мы разделяем точку зрения, согласно которой наиболее эффективной мерой улучшения исходов беременности у женщин с ХБП является применение гестагенов в I–II триместрах беременности, а также использование гепаринов в сочетании с антитромбоцитарными препаратами на протяжении всего срока гестации [26, 33, 34, 36, 37, 54, 55]. Терапия антикоагулянтами частично предупреждает дальнейшее прогрессирование нефрологического заболевания во время беременности и в послеродовом периоде. Для профилактики тромбозомболических осложнений и предупреждения прогрессирования нефрологического заболевания в послеродовом периоде нами применялся антикоагулянт II поколения низкомолекулярных гепаринов – бемипарин натрия. По сравнению с другими низкомолекулярными гепаринами бемипарин натрия имеет самый низкий молекулярный вес, характеризуется минимальным ингибированием IIa фактора, обладает самой высокой анти-Xa-активностью и самым высоким соотношением анти-Xa/IIa факторной активности, позволяющим минимизировать возможные геморрагические осложнения [54, 55]. Длительность лечения препаратом составляла 6 недель, профилактическая доза соответствовала 2500–3500 МЕ/сут в зависимости от массы тела пациентки (2500 МЕ/сут при массе тела менее 70 кг, 3500 МЕ/сут – более 70 кг).

Одним из условий успешного завершения беременности при ХПН является мультидисциплинарный подход к наблюдению за пациентками, предполагающий совместное ведение пациентки акушером-гинекологом и нефрологом, врачом отделения функциональной диагностики, диетологом, а также эндокринологом, урологом, ревматологом, трансплантологом. Успешное завершение беременности зависит от слаженности работы целой команды врачей различных специальностей и вовлечения в эту работу самой пациентки, к которой в вопросах организованности и исполнительности беременность предъявляет очень жесткие требования.

Вторым важным условием успешного завершения беременности является частота мониторинга основных лабораторных показателей гомеостаза. Смысл этого скрупулезного, многофакторного мониторинга состоит в сопоставлении исходного статуса с изменениями, происходящими в течение ближайших 7–14 дней (при условии отсутствия жалоб и осложнений), для того чтобы как можно раньше выявить тенденцию к ухудшению гомеостаза организма и начать/усилить корректирующую терапию. Более частое мониторирование с интервалом 1–2 суток проводится в стационаре при наличии осложнений. Это помогает нам в проведении дифференциальной диагностики и оценки эффекта лечения или, напротив, дает возможность убедиться в нецелесообразности дальнейшего пролонгирования беременности в случае резистентности к проводимой терапии. Необходимо подчеркнуть, что мониторинг параметров гомеостаза с интервалом 10–14 дней в отсутствие осложнений осуществлялось при амбулаторном наблюдении в поликлинике с оценкой показателей врачом специализированного амбулаторного приема, имеющим практику наблюдения беременных с нефрологической патологией. Это способствовало сокращению длительности пребывания больных в стационаре и снижало риск присоединения внутрибольничной инфекции.

Мы прогнозировали благоприятный акушерский и нефрологический исход у 2 пациенток с ХБП IIIa стадии и тяжелой артериальной гипертензией, беременности у которых были завершены на 29-й неделе. Однако дети, рожденные ими, выжили, а стадия ХБП не прогрессировала. Кроме того, прогнозировался неблагоприятный исход беременности у 6 пациенток с ХБП IV–V стадии, отказавшихся от прерывания беременности, но только у 2 из них этот прогноз оправдался: у пациентки с IV стадией ХБП, родоразрешенной в 28 недель беременности в связи с тяжелой ПЭ и потерявшей ребенка, а также у пациентки с IV стадией ХБП и острым почечным повреждением, ставшим причиной прерывания беременности в 18 недель путем малого кесарева сечения. У остальных 4, включая 2 пациенток, получавших лечение программным гемодиализом, дети выжили, растут и развиваются нормально. Оценка функции почек, подтвердившая отсутствие прогрессирования нефрологической патологии после родов, производилась только 2 из 4 (2 продолжили лечение программным гемодиализом в связи

с терминальной ХПН). Это говорит о возможности пересмотра отношения к беременности у гемодиализных больных и необходимости широкой научной дискуссии по вопросу о допустимости вынашивания беременности у части таких пациенток. Обращает на себя внимание сочетание ХПН и мультигенной тромбофилии у 2 больных с наиболее ранней и тяжелой ПЭ и выраженным стойким снижением функции почек после родов, потерявших детей: у одной из них обнаружены 2 гомозиготные и 4 гетерозиготные мутации генов системы гемостаза, в том числе гомозиготное носительство генотипа 4G/4G гена PAI-1 с аллелями гена MTHFR, у другой имело место гетерозиготное носительство этого фактора. Вероятно, сочетание ХПН с мультигенной тромбофилией по генам PAI-1 и MTHFR оказывает наиболее неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, а также на «нефрологический» прогноз после родов, но это требует дальнейшего изучения.

Особо подчеркнем факт выявления нами гипергомоцистеинемии у подавляющего большинства беременных с ХБП I и II стадии и у всех пациенток с почечной недостаточностью. Если в норме у небеременных гипергомоцистеинемией считается повышение концентрации гомотеина в сыворотке крови больше 15 мкмоль/л, то во время беременности его уровень существенно снижается и в среднем не превышает 3–5 мкмоль/л. Учитывая, что основной мишенью повреждающего действия гомотеина является эндотелий [17, 24, 30, 56, 57, 58], повышение концентрации этой аминокислоты в сыворотке крови беременных с ХБП всех стадий говорит о наличии дисфункции эндотелия у большинства беременных с патологией почек и высоком риске присоединения у них ПЭ.

Анемия – частое осложнение любой стадии ХБП. Дефицит эритропоэтина, иногда – железа, повышение уровня цитокинов при хроническом воспалении, имеющем место при ХБП, негативно влияют на эритропоэз. Анемия еще больше ухудшает функцию почек, работающих в состоянии гипоксии. Это способствует прогрессированию ХБП и/или присоединению других акушерских осложнений (ПЭ, риска кровотечения, ФПН). Развитие тяжелой послеродовой анемии при умеренной кровопотере в родах при ХПН у наших пациенток было, по-видимому, обусловлено дефицитом эндогенного эритропоэтина. Именно поэтому необходимо тщательно лечить анемию как во время беременности, так и после родоразрешения, а при наличии анемии тяжелой

степени таким пациенткам, наряду с продолжением лечения препаратами железа, необходимо введение препаратов эритропоэтина, предпочтительно – пролонгированного действия.

При исследовании бактериологических данных посевов мочи при ХПН обращали на себя внимание:

- высокая частота бактериурии, выявляемая у каждой третьей пациентки с ХПН [45];
- возможность атипичных проявлений клинических симптомов пиелонефрита, требующих проведения дифференциального диагноза с ПЭ, угрозой прерывания беременности, декомпенсацией сахарного диабета, передозировкой иммуносупрессоров при трансплантированной почке, реакцией отторжения трансплантированной почки и т.д.;
- частое выявление бактериурии при латентном течении инфекционных нефропатий;
- значимость влияния даже низких титров бактериурии при ХПН на функцию почек (падение СКФ, повышение креатинина, присоединение/усугубление артериальной гипертонии);
- частая полирезистентность выявленных уропатогенов в случаях хронической мочевой инфекции.

Все это вызывает необходимость ежемесячного мониторинга бактериограмм мочи при ХПН, проведения ультразвукового исследования почек, лечения бактериурии даже при ее низких титрах, профилактического назначения антибактериальных средств в послеродовом периоде.

Из особенностей родов у пациенток с ХПН следует отметить высокую частоту досрочного и оперативного родоразрешения, которая прямо пропорционально коррелировала со стадиями ХБП. Так, при ХБП I, II, III, IV–V стадии частота кесарева сечения составляла 15, 51,7, 87 и 83,3% соответственно. Аналогичные данные были получены G.B. Piccoli и соавт. (2010), в исследовании которых частота кесарева сечения у пациенток с ХБП этих же стадий составила 46,9, 60,7, 64,7 и 100% соответственно [16]. Таким пациенткам и их новорожденным необходимы высококвалифицированные неонатальная и анестезиологическая службы. Большая доля пациенток после родов нуждается в переводе в нефрологическое отделение, а дальнейшее наблюдение нефролога необходимо всем.

Выводы

1. Распространенность ХПН среди беременных незначительна, однако частота и серьезность



акушерских и перинатальных осложнений, а также выявление ХПН впервые во время беременности у 27,5% требуют создания алгоритмов обследования, наблюдения, профилактики и лечения перинатальных осложнений у данной категории женщин.

2. Частота акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ХПН выше среднепопуляционной и составляет: ПЭ – 74%, недоношенность – 60%, обратимое острое почечное повреждение у матери – 27%. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений у беременных с этой патологией является ПЭ, частота которой достигает при ХПН 74–75%, однако при стабильной функции почек в отсутствие тяжелой артериальной гипертензии вероятность благоприятного исхода беременности достаточно велика.

3. Использование специального протокола ведения, профилактики и лечения осложнений у пациенток с ХПН в большинстве случаев способствовало благоприятному исходу беременности: для ребенка – в 87% случаев, для матери – в 90% (сохранение той же стадии ХБП).
4. Риск стойкого снижения функции почек во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с ХПН повышается при ХБП IV стадии и в случае раннего присоединения ПЭ, а также коррелирует с ее тяжестью.
5. Вероятность благоприятного акушерского и «нефрологического» исхода повышается при планировании беременности и интенсивном совместном ведении пациенток акушером-гинекологом и нефрологом с ранних сроков беременности. ☺

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.

Литература (References)

1. Никольская ИГ, Новикова СВ, Барина ИВ, Федотова АВ, Будыкина ТС, Долгиева ЛУ, Крупская МС. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(5):21–30. (Nikol'skaya IG, Novikova SV, Barinova IV, Fedotova AV, Budykina TS, Dolgieva LU, Krupskaya MS. [Chronic kidney disease and pregnancy: etiology, pathophysiology, classification, clinical picture and perinatal complications]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(5):21–30. Russian).
2. Никольская ИГ, Новикова СВ, Будыкина ТС, Цивцивадзе ЕБ, Микаелян АВ, Егорова НВ. Беременность при хронической почечной недостаточности: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(6):21–8. (Nikol'skaya IG, Novikova SV, Budykina TS, Tsvitsivadze EB, Mikaelyan AV, Egorova NV. [Pregnancy in chronic renal failure: strategies of management and delivery at its conservatively curable stage]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(6):21–8. Russian).
3. Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. *Врач*. 2013;(8):9–17. (Prokopenko EI, Nikol'skaya IG. [Pregnancy in women with chronic renal failure]. *Vrach*. 2013;(8):9–17. Russian).
4. Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Ватазин АВ. Хроническая болезнь почек и беременность: учебное пособие. М.: У Никитских ворот; 2013. 31 с. (Prokopenko EI, Nikol'skaya IG, Vatazin AV. *Chronic kidney disease and pregnancy: a textbook*. Moscow: U Nikitskikh vorot; 2013. 31 p. Russian).
5. Шрайер РВ, ред. Руководство по нефрологии. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560 с. (Schriber RW, editor. *Manual of nephrology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 560 p. Russian).
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–126.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(1 Suppl):1–26.
9. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089–100.
10. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? *Hippokratia*. 2011;15(Suppl 1):8–12.
11. Pipili C, Grapsa E, Koutsobasili A, Sorvinou P, Poirazlar E, Kiosses D, Xatzigeorgiou G. Pregnancy in dialysis-dependent women – the importance of frequent dialysis and collaborative care: a case report. *Hemodial Int*. 2011;15(3):306–11.
12. Бибииков БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2011;(3):151–248. (Bibikov BT, Tomilina NA. [Status of renal replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2009 (the report based on data from the Russian Registry of Renal Replacement Therapy)]. *Nefrologiya i dializ*. 2011;(3):151–248. Russian).
13. Нагайцева СС, Швецов МЮ, Герасимов АН, Журавлева ЕА, Шилов ЕМ. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. *Альманах клинической медицины*. 2014;30:37–45. (Nagaytseva SS, Shvetsov MYu, Gerasimov AN, Zhuravleva EA, Shilov EM. [Assessment of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in adult capable population]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;30:37–45. Russian).
14. Шилов ЕМ, Козловская НЛ, Бобкова ИН, Швецов МЮ, Ватазин АВ. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации. *Клиническая нефрология*. 2010;(3):29–38. (Shilov EM, Kozlovskaya NL, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Vatazin AV. [Chronic kidney disease and the program of maintenance of the population of the Russian Federation]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010;(3):29–38. Russian).
15. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):753–62.
16. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, Consiglio V, Bontempo S,



- Todros T. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):844–55.
17. Гурьева ВМ, Петрухин ВА, Бурумкулова ФФ, Холдина МА. Планирование беременности и профилактика фетоплацентарной недостаточности у женщин группы высокого риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;(3):77–9.
- (Gur'eva VM, Petrukhin VA, Burumkulova FF, Kholdina MA. [Pregnancy planning and prevention of feto-placental insufficiency in high risk women]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012;(3):77–9. Russian).
18. Davison JM, Lindheimer MD. Chronic renal disease. *Clin Obstet Gynecol*. 1984;27(4): 891–901.
19. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3): 415–23.
20. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587–98.
21. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, Pagano A, Daidola G, Deagostini MC, Gaglioti P, Todros T. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3:iii111–8.
22. Trevisan G, Ramos JG, Martins-Costa S, Barros EJ. Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. *Ren Fail*. 2004;26(1):29–34.
23. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 2008;336(7637):211–5.
24. Савельева ГМ. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. М.: МИА; 2006. 720 с.
- (Savel'eva GM. A guide on obstetrics, gynaecology and perinatology. Moscow: MIA; 2006. 720 p. Russian).
25. Логутова ЛС, ред. Экстрагенитальная патология и беременность: практическое руководство. М.: Литтерра; 2012.
- (Logutova LS, editor. Extragenital disorders and pregnancy: a practical guide. Moscow: Litterra; 2012. Russian).
26. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De Carolis, Giancarlo P, Alessandro C. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(2):115–27.
27. Гайтон АК, Холл ДЭ. Медицинская физиология. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2008. 1296 p.
- (Guyton AK, Hall DE. Medical physiology. Moscow: Logosfera; 2008. 1296 p. Russian).
28. Гомазков ОА. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов. *Успехи физиологических наук*. 2004;31(4):48–62.
- (Gomazkov OA. [Molecular and physiologic aspects of endothelial dysfunction. The role of endogenous chemical mediators]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2004;31(4):48–62. Russian).
29. Смирнов АВ, Жлоба АА, Барабанова ВВ, Чефу СГ, Береснева ОН, Сиповский ВГ, Добронравов ВА. Гипергомоцистеинемия как фактор повреждения почек. *Нефрология*. 2004;8(Прилож. 2):284.
- (Smirnov AV, Zhloba AA, Barabanova VV, Chefu SG, Beresneva ON, Sipovskiy VG, Dobronravov VA. [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for obstetric complications]. *Nefrologiya*. 2004;8(Suppl 2):284. Russian).
30. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM*. 2006;99(5):289–98.
31. Owen EP, Human L, Carolissen AA, Harley EH, Odendaal HJ. Hyperhomocysteinemia – a risk factor for abruptio placentae. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(3):359–62.
32. Боброва ЛА. Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010. 24 с.
- (Bobrova LA. Renal damage in hereditary and acquired thrombophilias. Abstract of the dissertation on the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 2010. 24 p. Russian).
33. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000492.
34. Gris JC, Chaleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quéré I, Lefrant JY, Haddad B, Dautzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053–61.
35. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med*. 2007;52(2–3):59–67.
36. Guler T, Polat ZA, Yayci E, Atacag T, Cetin A. Effects of low molecular weight heparins and unfractionated heparin on viability of human umbilical vein endothelial cells. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(2):217–22.
37. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1375–83.
38. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(2):132–45.
39. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800–9.
40. Мондоева СС, Суханова ГА, Подзолкова НМ, Левина АА, Васильев СА. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности. *Гематология и трансфузиология*. 2009;54(6):34–7.
- (Mondoeva SS, Sukhanova GA, Podzolko-va NM, Levina AA, Vasil'ev SA. [The influence of hyperhomocysteinemia on reproductive losses and its correction during pregnancy]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009;54(6):34–7. Russian).
41. Шалина РИ, Ефимов ВС, Гришин ВЛ, Москвина СП. Коррекция гемокоагуляции как способ предупреждения преэклампсии беременных. В: Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. М.; 1997. с. 167–8.
- (Shalina RI, Efimov VS, Grishin VL, Moskvina SP. Correction of blood coagulation as a way to prevent pre-eclampsia in pregnancy. In: *Thromboses and hemorrhages, DIC syndrome. Problems of treatment*. Moscow; 1997. p. 167–8. Russian).
42. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006780.
43. Fielder K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–126.
44. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1234–42.
45. Никольская ИГ, Бudyкина ТС, Бочарова ИИ, Новикова СВ, Ефанов АА, Ширман ЛИ, Крупская МС. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(1): 44–50.
- (Nikol'skaya IG, Budykina TS, Bocharova II, Novikova SV, Efanov AA, Shirman LI, Krupskaya MS. [Bacteriuria in pregnant women with chronic kidney disease and complications of the perinatal period]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):44–50. Russian).
46. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Becker LE, Müller A, Weckbach M, Nyengaard JR, Schirmacher P, Gross-Weissmann ML. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F344–54.



47. Roy-Clavel E, Picard S, St-Louis J, Brochu M. Induction of intrauterine growth restriction with a low-sodium diet fed to pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):608–13.
48. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, Yallampalli C. Protein restriction during pregnancy induces hypertension and impairs endothelium-dependent vascular function in adult female offspring. *J Vasc Res.* 2009;46(3):229–39.
49. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1339–48.
50. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть 1). *Нефрология и диализ.* 2005;(Прилож.):65–74. (European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nefrologiya i dializ.* 2005;(Suppl):65–74. Russian).
51. Даугирдас ДжТ, Блейк ПДж, Инг ТС, ред. Руководство по диализу. Пер. с англ. 3-е изд. Тверь: Триада; 2003. 744 с.
- (Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* 3rd ed. Tver': Triada; 2003. 744 p. Russian).
52. Хатшуков АХ, Османов АХ, Мамхегова ТР. Ведение беременности у пациенток на гемодиализе. *Нефрология и диализ.* 2005;7(2):177–80. (Khatshukov AKh, Osmanov AKh, Mamkhegova TR. [Management of pregnancy in patients on hemodialysis]. *Nefrologiya i dializ.* 2005;7(2):177–80. Russian).
53. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):4–14.
54. Dogan OT, Polat ZA, Karahan O, Epozturk K, Altun A, Akkurt I, Cetin A. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thromb Res.* 2011;128(4):e29–32.
55. Sánchez-Ferrer CF. Bemiparin: pharmacological profile. *Drugs.* 2010;70 Suppl 2:19–23.
56. Белобородова ЕВ, Баймурадова СМ. Гипергомоцистеинемия как фактор риска разви-
- тия акушерских осложнений. В: Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»; Москва, 12–15 октября 2004 г. М.; 2004. с. 26–8. (Beloborodova EV, Baymuradova SM. Hyperhomocysteinemia as a factor of kidney damage. In: *Proceedings of 6th Russian Forum "Mother and Child"*; Moscow, 2004 Oct 12–15. Moscow; 2004. p. 26–8. Russian).
57. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология.* 2006;10(2):7–15. (Dobronravov VA, Zhloba AA, Trofimenko II. [Hyperhomocysteinemia as a systemic problem from a nephrologist's point of view]. *Nefrologiya.* 2006;10(2):7–15. Russian).
58. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ Jr, Kohl B, Rao V, Kiesel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest.* 2001;107(6):675–83.

Complications and outcomes of pregnancy in chronic kidney disease

Nikol'skaya I.G. • Prokopenko E.I. • Novikova S.V. • Budykina T.S. • Kokarovtseva S.N. • Yakubina A.A. • Krupskaya M.S.

Pregnancy in women with kidney disorders, even with preserved renal function, is associated with higher than in the population rates of obstetric and perinatal complications, such as eclampsia, preterm delivery, surgical deliveries and intensive care for newborns.

This article presents our own data on complications and outcomes of pregnancies in 156 women with various stages of chronic kidney disease (CKD). From these, 87 patients had CKD stage I, 29 with CKD stage II and 40 with CKD stages III, IV, V. For the first time in Russia, the authors summarize their unique experience in management of pregnancy with CKD, underline a high probability (27,5%) of its primary detection during pregnancy, discuss the algorithms of assessment, prevention and treatment of various gestational complications in CKD (pre-eclampsia, urinary tract infections, feto-placental insufficiency, anemia, acute renal damage), as well as the influence of pregnancy on renal function at long-term post-delivery. A direct correlation between the CKD stage, frequency of

pre-eclampsia, feto-placental insufficiency, preterm deliveries, surgical deliveries by caesarean section and babies' status at birth is demonstrated.

Based on their ample clinical material, they confirm probability of favorable pregnancy outcomes in CKD patients with stable renal function without severe arterial hypertension during pregnancy: for a baby in 87%, for the mother in 90% (maintenance of the same CKD stage). The risk of persistent deterioration of renal function during pregnancy and puerperium in women with CKD is higher in CKD stage IV, as well as in the case of early development of pre-eclampsia; it also correlates with severity of the latter.

The probability of a favorable obstetric and nephrological outcome is higher when the pregnancy is planned and intensively co-managed by an obstetrician/gynaecologist and a nephrologist from early weeks of gestation onwards.

Key words: chronic kidney disease, chronic renal failure, pregnancy.

Nikol'skaya Irina Georgievna – PhD, Scientific Secretary¹

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 625 63 17.
E-mail: guzmoniiag@gmail.com

Prokopenko Elena Ivanovna – MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty²

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 684 57 91.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Novikova Svetlana Viktorovna – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department¹

Budykina Tat'yana Sergeevna – MD, PhD, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory¹

Kokarovtseva Svetlana Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, the Group on Molecular Genetics¹

Yakubina Anna Aleksandrovna – Junior Research Fellow, Department of Neonatology¹

Krupskaya Maya Sergeevna – Research Fellow¹

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

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