

## БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Е.И. Прокопенко<sup>1</sup>, И.Г. Никольская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (МОНИИАГ)

Беременность у женщин с трансплантированной почкой сопряжена с повышенной частотой акушерских и перинатальных осложнений, однако вероятность благоприятного исхода для матери и плода высока. В статье приведены данные о планировании беременности после трансплантации почки, особенностях иммуносупрессии в период гестации, характере и частоте осложнений беременности, их профилактике и лечении.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, иммуносупрессия, беременность, исходы, осложнения беременности.

### PREGNANCY IN FEMALE RECIPIENTS OF RENAL TRANSPLANT

E.I. Prokopenko<sup>1</sup>, I.G. Nikolskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (MONIAG)

Pregnancy in women with transplanted kidney is associated with an increased incidence of obstetric and perinatal complications, but the probability of a favorable outcome for the mother and the fetus is high. The article presents data on the pregnancy planning after kidney transplantation, an immunosuppression during gestational period, the nature and frequency of pregnancy complications, their prophylaxis and treatment.

**Key words:** kidney transplantation, immunosuppression, pregnancy, outcomes, pregnancy complications.

Понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) подразумевает наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. Распространенность ХБП в общей популяции высока: примерно у 10% населения Земли имеются признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Часть этих пациентов достигает терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), что соответствует ХБП 5-й стадии. У женщин детородного возраста (20-39 лет) распространенность ХБП 1- и 2-й стадий (СКФ – 90 и выше и 60-89 мл/мин соответственно) составляет не менее 3%, а ХБП 3-5 стадий (СКФ менее 60 мл/мин) – примерно 0,6-0,7% [15, 28, 34].

К известным на сегодняшний день методам лечения больных с ХПН в терминальной стадии относятся программный гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Наиболее эффективным методом лечения больных, страдающих терминальной почечной недостаточностью,

является аллотрансплантация почки (АТП) от живого или погибшего донора. Успешная АТП наиболее полно обеспечивает медицинскую и социальную реабилитацию пациентов. К настоящему времени в клинической трансплантологии достигнуты высокие результаты: средняя выживаемость почечных трансплантатов в течение 1 года при пересадке от живых доноров составляет примерно 95%, а в случае трансплантации от умерших доноров в большинстве центров данный показатель превышает 90% [2].

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Важным показателем реабилитации пациенток после трансплантации является восстановление репродуктивной функции и способность к рождению здоровых детей. Наступление беременности происходит у 5-12% женщин детородного возраста с трансплантированной почкой. Беременности после АТП имеют благоприятный исход в 65-92% случаев [5, 10, 19], однако известно, что частота материнских

и фетальных осложнений у женщин с трансплантацией почкой выше, чем в общей популяции [11]. Необходимо помнить, что большинство таких пациенток не имеют идеальной почечной функции и являются больными с ХБП 2-й (СКФ 60-89 мл/мин) и даже 3-й стадии (СКФ 30-59 мл/мин) со всеми изменениями органов и систем, свойственными ХБП.

Сразу после АТП необходима надежная контрацепция, так как при удовлетворительной функции трансплантата овуляторные циклы могут начаться уже в течение одного-двух месяцев после операции. Использование внутриматочных контрацептивов нежелательно вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений и снижения их эффективности на фоне иммуносупрессии. Применение оральных контрацептивов эстроген-прогестерона в малых дозах у женщин с трансплантацией почкой довольно эффективно [26], но эти препараты должны использоваться с осторожностью и не у всех пациенток, а с тщательной индивидуальной оценкой риска нежелательных явлений из-за усугубления артериальной гипертензии (АГ) и повышения риска тромбоэмболических осложнений. Барьерные контрацептивы безопасны и надежны, но их эффективность зависит от комплаентности больных.

Первая в истории клинической трансплантологии успешная беременность у больной с пересаженной почкой наблюдалась в 1958 г.: пациентке Эдит Хелм АТП была выполнена в Бостоне в мае 1956 г. (в 22-летнем возрасте), это была третья успешная трансплантация от однойяцевой близнеца. В последующем Эдит благополучно родила двух детей, прожила с трансплантацией почкой 55 лет и умерла в 2011 г. в возрасте 76 лет от причин, не связанных с нарушением функции трансплантата [25]. К настоящему времени насчитываются уже тысячи успешных беременностей у женщин после трансплантации. В США ежегодно АТП выполняется примерно у 2800 женщин детородного возраста [14].

#### ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Если женщина получает лечение диализом и не имеет противопоказаний к трансплантации почки, лучше планировать беременность уже в посттрансплантационном периоде (через 1,5-2 года после АТП), поскольку вероятность благоприятного исхода беременности у пациенток с хорошо функционирующим ренальным трансплантатом гораздо выше, чем на фоне диализной терапии. Предикторами благоприятного течения беременности у женщин с трансплантацией почкой служат [6]:

- интервал между трансплантацией почки и наступлением беременности – не менее 2 и не более 7 лет;

- уровень креатинина сыворотки – не выше 0,15 ммоль/л;
- суточная протеинурия – не более 0,5 г;
- АД не выше 140/90 мм рт. ст.;
- минимальные дозы иммуносупрессантов: преднизолона – менее 15 мг/сут, концентрация циклоспорина (ЦсА) в крови – 100-150 нг/мл.

Необходимо также убедиться в отсутствии отторжения почечного трансплантата, активных инфекций и урологических осложнений АТП. За 3-6 месяцев до планирования беременности больную желательно госпитализировать в Центр трансплантации для обследования, контролируемой отмены микофенолатов, определить уровень антител к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ЭБВ), исследовать ДНК этих вирусов в крови. Препараты для снижения АД, антикоагулянты, запрещенные во время беременности (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, варфарин), могут быть заменены на лекарственные средства соответствующего действия, разрешенные к применению в период гестации, непосредственно перед прекращением контрацепции.

#### ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

В целом исходы беременности у женщин с трансплантацией почкой благоприятны, однако имеется повышенный риск преэклампсии, гестационного сахарного диабета, необходимости кесарева сечения, преждевременных родов, низкого веса при рождении [17]. При этом беременность не является значимым фактором риска развития отторжения ренального трансплантата. Недавно были опубликованы результаты крупнейшего систематического обзора 50 исследований из 25 стран, в котором были проанализированы исходы 4706 беременностей у 3570 пациенток с ренальным трансплантатом [14]. Оказалось, что частота рождения живых детей у женщин с трансплантацией почкой была даже выше, чем в общей популяции США – 73,5% по сравнению с 66,7%, но при этом достоверно выше отмечались преэклампсии (27% против 3,8), гестационный диабет (8% против 3,9), преждевременные роды (45,6% против 12,5). Кесарево сечение потребовалось беременным с трансплантацией почкой в 56,9% случаев по сравнению с 31,9% женщин из общей популяции США. Средний срок беременности на момент родоразрешения был 35,6 недель (в общей популяции 38,7 недель), а масса тела детей при рождении – 2420 г (3298 г). Средняя частота острого отторжения почечного трансплантата во время беременности составила 4,2%. Результаты мета-анализа свидетельствуют о более благоприятных исходах беременности у реципиен-

ток моложе 30 лет по сравнению с женщинами 30 лет и старше и о повышенной частоте акушерских осложнений при интервале между АТП и беременностью менее 2 лет [14].

Важнейшим вопросом является возможное влияние беременности на долгосрочную выживаемость трансплантированной почки. В нескольких исследованиях выживаемость ренальных трансплантатов у женщин, имевших беременность после АТП, и у соответствовавших по всем показателям пациенток без беременностей, не различалась между этими двумя группами [18, 22, 30].

Характерными осложнениями беременности для женщин с трансплантированной почкой являются:

- хроническая АГ до беременности – у 36% пациенток, присоединение АГ во время беременности – 4-50% [5, 32];
- гестационный пиелонефрит – у 19-40% [33];
- анемия – у 44% [6].

Пиелонефрит трансплантата является самым частым инфекционным осложнением во время беременности: он составляет около 40%. К специфическим факторам, повышающим риск возникновения пиелонефрита трансплантата во время беременности, относятся постоянная иммуносупрессивная терапия; наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса; возможные урологические осложнения после трансплантации почки (некроз мочеточника, стриктура мочеточника, гидронефроз трансплантата), потребовавшие хирургической коррекции; посттрансплантационный сахарный диабет. Чаще всего инфекция мочевыводящих путей во время беременности встречается у тех женщин с трансплантированной почкой, у которых причиной ХПН был пиелонефрит собственных почек, или у перенесших ранее хотя бы один эпизод пиелонефрита трансплантированной почки. Важно проводить мониторинг бессимптомной бактериурии и ее лечение, так как без терапии бактериурия у таких больных приводит к развитию пиелонефрита в 80% случаев [6].

Анемия у реципиенток почечного аллотрансплантата во время беременности встречается чаще, чем у здоровых женщин. Обычно она обусловлена железodefицитом, однако ее причинами могут быть недостаточная продукция эритропоэтина и низкий уровень фолатов или цианокобаламина. Анемия, связанная с дефицитом эритропоэтина, чаще наблюдается при хронической трансплантационной нефропатии, но может выявляться и при удовлетворительной азотовыделительной функции почечного трансплантата.

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одним из наиболее частых и клинически значимых инфекционных осложнений после АТП, поэтому в первые 6 месяцев после операции проводится плановая противовирусная профилактика валганцикловиром [8]. Во время беременности женщина может стать источником перинатальной ЦМВ-инфекции, при этом трансмиссия вируса осуществляется трансплацентарно. При внутриутробном заражении плода, которое чаще всего происходит на фоне первичной ЦМВ-инфекции беременных, описаны характерные пороки развития плода: микроцефалия, микрофтальмия, ретинопатия, катаракта, врожденная слепота. Однако при соблюдении рекомендованных сроков наступления беременности (не ранее 1-1,5 лет после трансплантации) первичная ЦМВ-инфекция встречается очень редко.

У реципиентов ренального трансплантата нередко встречается инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Путь передачи инфекции от матери к плоду – трансплацентарный или восходящий. Если первичное инфицирование матери произошло до 20-й недели гестации, возрастает вероятность спонтанных аборт. При внутриутробном поражении плода описаны микрофтальмия, микроцефалия, рубцовые поражения кожи. Наличие обострений генитального герпеса у матери перед родами является показанием к оперативному родоразрешению для минимизации риска возникновения неонатального герпеса. Как и при ЦМВ-инфекции, наибольшую опасность тератогенного влияния на плод представляет первичная герпетическая инфекция, развившаяся во время беременности, поэтому важно не сокращать рекомендуемый интервал между трансплантацией и беременностью.

Инфицированность вирусными гепатитами В и С среди реципиентов почечного аллотрансплантата довольно высока, что связано с предшествующими гемотранфузиями, лечением гемодиализом и иммуносупрессивным состоянием, причем чаще встречается вирусный гепатит С. В отделениях гемодиализа России в 2009 г. были инфицированы HBV 6,6% больных, HCV – 12,5%, HBV и HCV одновременно – 3,5% пациентов [1]. Острая форма заболевания вирусным гепатитом обычно имеет такое же течение, как и у небеременных женщин. Если вирусный гепатит В развивается в I и II триместрах беременности, то вероятность передачи его ребенку невысока. Если же инфицирование произошло в III триместре, беременная становится не только HbsAg-положительной, но и HbeAg-положительной, и ребенок почти закономерно инфицирован [6]. Хронизация гепатита у детей, страдающих врожденным

гепатитом В, – частое явление, особенно у мальчиков. В будущем это может привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Профилактику гепатита В у новорожденных, матери которых являются носителями HbsAg или перенесли гепатит В в III триместре беременности, осуществляют в первые 24 часа после рождения, а также через 1, 2 и 12 месяцев. Если у матери выявляется HbsAg и HbeAg, выполняется совместная активная и пассивная иммунизация вакциной и гипериммунным гамма-глобулином сразу после рождения, а также в 3- и 6-месячном возрасте. Это уменьшает процент хронизации с 90% до 25 [7].

Если мать является носителем HCV, заражение плода происходит крайне редко: менее, чем в 7%, если нет сопутствующей ВИЧ-инфекции. В настоящее время не существует профилактики вирусного гепатита С, поскольку его высокая мутационная способность затрудняет создание активной вакцины. Однако детям, рожденным от матерей с HCV-РНК, рекомендуется вакцинация против гепатита А и В (вакцина Твинрикс), что предотвращает развитие фульминантного гепатита в случае суперинфицирования таких детей вторым вирусом (например, гепатита А). У женщин с трансплантированной почкой, инфицированных вирусом гепатита С, при удовлетворительной функции трансплантата и нормальной функции печени беременность обычно протекает благоприятно [36].

Ещё до АТП пациентки, не болевшие краснухой и не имеющие иммунитета к ее возбудителю, должны сделать прививку, так как вакцина против вируса краснухи противопоказана больным после трансплантации. Если пациентка заболела краснухой во время беременности, существует высокий риск развития внутриутробных уродств плода [21].

#### **ФУНКЦИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В результате гормональной перестройки, обусловленной беременностью, у пациенток с трансплантированной почкой наблюдаются изменения гемодинамики в почках здоровых беременных. При доплеросонографии (ДСГ) ренального трансплантата беременных выявлено увеличение интенсивности почечной гемодинамики, наиболее выраженное с 13-й по 16-ю неделю гестации. Параллельно с возрастанием кровотока повышается СКФ и несколько снижается уровень мочевины и креатинина сыворотки крови – вплоть до середины II триместра. При нормальном течении беременности к концу III триместра, непосредственно перед родами, обычно выявляется повышение периферического сопротивления в сосудах трансплантата.

Скорость кровотока и СКФ несколько снижаются, что ведёт к повышению креатинина плазмы в среднем на 15%, которое сохраняется в течение нескольких недель после родов. В последующем уровень креатинина снижается до исходных значений [4, 6]. По-видимому, умеренное ухудшение функции ренального трансплантата в конце III триместра беременности и после родов носит функциональный характер и является преходящим.

Функцию трансплантированной почки необходимо тщательно мониторировать во время беременности и после родов, так как она может ухудшаться не только при остром и хроническом отторжении трансплантата. Возможны следующие причины ухудшения ее функции во время беременности [17]: преэклампсия, дегидратация, обструкция мочевых путей, мочевиная инфекция, лекарственная токсичность (при чрезмерно высокой концентрации ЦсА или такролимуса в крови), острое или хроническое отторжение (редко), возвратное заболевание почечного трансплантата (очень редко).

Развитие преэклампсии у женщин с трансплантированной почкой диагностировать не всегда просто, поскольку многие из них уже имеют постоянную АГ и протеинурию. Но следует помнить, что для преэклампсии характерен прогрессирующий рост протеинурии и АД. При усугублении АГ и/или росте креатинина сыворотки следует проверить концентрацию ЦсА или такролимуса в крови: если причиной повышения АД и дисфункции трансплантата оказалась чрезмерная концентрация ингибитора кальцинейрина, то после коррекции дозы препарата АД возвращается к обычным значениям, и функция трансплантата нормализуется. Исключить обструкцию мочевыводящих путей помогает УЗИ трансплантата. Как проявление преэклампсии должны трактоваться любые признаки поражения ЦНС (головная боль, снижение зрения, тошнота и т.д.), тромбоцитопения, повышение трансаминаз, так как эти симптомы не характерны для острого отторжения ренального трансплантата. Дополнительным аргументом в пользу преэклампсии считается ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой ДСГ [29].

Общеклинические методы исследования не всегда позволяют дифференцировать патологические процессы, которые могут возникнуть в трансплантате при беременности [9]. Золотым стандартом диагностики при дисфункции трансплантированной почки во время беременности, как и при серьезных заболеваниях собственных почек, впервые выявленных в период гестации, является нефробиопсия [13]. Обычно она проводится до 30-й недели гестации.

### ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ

Пациентки должны самостоятельно осуществлять самоконтроль АД, ЧСС, диуреза, массы тела, уровня глюкозы крови (при посттрансплантационном сахарном диабете), ведение дневника самоконтроля. Лабораторные обследования проводятся со следующей частотой: общий анализ мочи – 1 раз в неделю; клинический анализ крови (развернутый) – 1 раз в 2 недели, в III триместре – 1 раз в неделю; суточная протеинурия – 1 раз в 4 недели в первой половине беременности, 1 раз в 2 недели со второй половины, еженедельно – в III триместре; биохимическое исследование сыворотки крови (креатинин, мочевины, мочевая кислота, натрий, калий, магний, кальций, фосфор, общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТП, глюкоза крови) – 1 раз в 2 недели, в III триместре – еженедельно; коагулограмма – 1 раз в 4 недели; микробиологическое исследование мочи – 1 раз в 2 недели; определение концентрации ЦсА (или такролимуса) в крови – 1 раз в 2 недели, в III триместре – еженедельно. Как можно быстрее после установления факта беременности необходимо провести обследование на антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии, если это не было выполнено на этапе планирования беременности. ЭКГ, офтальмологическое обследование проводится хотя бы 1-2 раза за время беременности; УЗИ почечного трансплантата с оценкой кровотока в нем – не реже 1 раза в 4 недели, в III триместре – 1 раз в 1-2 недели.

Большое значение имеет выявление гестационного сахарного диабета, частота развития которого повышена у женщин с почечным трансплантатом [14]. Обследование проводится в соответствии с Российским консенсусом по гестационному сахарному диабету [3]. Акушерское наблюдение обязательно включает УЗИ плода и плаценты, доплерографию сосудов матки и плода, кардиомониторный контроль сердечной деятельности плода.

В особых клинических ситуациях требуется дополнительное обследование. Например, при подозрении на острое отторжение трансплантата (преимущественно, при ухудшении его функции в I-II триместрах) и исключении других причин дисфункции неинвазивными методами может быть выполнена биопсия трансплантированной почки. В случае недостаточной коррекции АД, подозрении на повышение АД в ночное время целесообразно проведение суточного мониторирования АД. При выраженной анемии, резистентной к патогенетической терапии, полезно определение уровня железа сыворотки, трансферрина, ферритина, фолатов, уровня цианкобаламина, эндогенного эритропоэтина. Если у беременной с трансплантированной почкой

появляется лихорадка неясного генеза, кроме клинического обследования, посева мочи, необходимо выполнить определение ДНК ЦМВ, ЭВВ, по возможности – вирусов герпеса 1-, 2-, 6- и 7-го типов в крови, титров антител к вирусам в динамике.

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Применение большинства иммуносупрессантов оказывает отрицательное влияние на материнский организм, повышая риск развития у таких беременных и рожениц инфекционных осложнений, возникновение или усугубление АГ, гиперурикемии, гиперлипидемии, остеопороза, гипергликемии, анемии [21]. Влияют иммуносупрессанты и на плод, создавая риск развития различных внутриутробных аномалий и хромосомных aberrаций (3-7%), высокий риск дисфункции иммунной системы, возникновения надпочечниковых кризов и очень высокий риск развития инфекционных осложнений, как внутриутробно, так и в неонатальном периоде [32].

По версии FDA (Food and Drug Administration – управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами), все препараты, которые могут быть использованы у беременных женщин, разделены на группы А, В, С, D, X. Во время беременности абсолютно безвредным для плода может считаться применение препаратов категории А или В. Большинство применяемых иммуносупрессивных препаратов, используемых у реципиентов почечного трансплантата, относятся к препаратам с возможным тератогенным влиянием на плод (категория С или D), но прием многих из этих препаратов не может быть прекращен по жизненным показаниям. Тем не менее, частота аномалий развития у детей, рожденных пациентками с трансплантированной почкой, не отличается от соответствующего показателя в общей популяции, несмотря на продолжающуюся в течение беременности иммуносупрессивную терапию. Исключение составляют новорожденные от реципиенток, получавших во время гестации микофенолаты – у этой группы детей частота пороков развития достигает 23% [12]. По этой причине микофенолаты подлежат отмене на этапе планирования беременности (желательно за несколько месяцев до зачатия) или сразу после установления факта беременности, с последующим восстановлением приема после родоразрешения. При беременности абсолютно противопоказан прием препаратов из группы ингибиторов пролиферативного сигнала – сиролимуса и эверолимуса. В то же время азатиоприн, если это крайне необходимо для сохранения объема иммуносупрессии, в небольших дозах – до 2 мг/кг/сут – может применяться во время беременности, хотя и относится к категории D по

классификации FDA. Если возможно, лучше отметить и его.

Чаще всего используются комбинированные схемы иммуносупрессии, состоящие из 2-3 препаратов: ингибитор кальцинейрина (ЦсА или такролимус) + преднизолон ± с добавлением азатиоприна или без него. Учитывая характерное для периода гестации снижение концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови по мере прогрессирования беременности, проводится более частое определение концентрации ЦсА или такролимуса, и дозы этих препаратов, как правило, приходится увеличивать [5, 6, 21]. После родов дозы ингибиторов кальцинейрина обычно возвращаются к таким, которые были до беременности. Вариант протокола иммуносупрессии (использование такролимуса или ЦсА в качестве основного препарата) не оказывает влияния на частоту перинатальных и материнских осложнений, а также не влияет на выживаемость ренального трансплантата [27].

#### **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ**

Все пациентки с почечным трансплантатом относятся к группе высокого риска преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), поэтому уже на этапе планирования беременности целесообразно начинать лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином и антиагрегантами (дипиридамолом в дозе 225 мг/сут или ацетилсалициловой кислотой 75-100 мг/сут), поскольку эти препараты улучшают исходы беременности в группе риска [16, 20]. Лечение гепарином целесообразно возобновить в 1-е сутки послеродового периода (не ранее, чем через 6 ч после родов) и продолжать не менее 5-6 недель после родоразрешения.

Для обеспечения полноценной имплантации плодного яйца у женщин группы высокого риска особое значение приобретает гормональная поддержка лютеиновой фазы на этапе планирования беременности, и применение гестагенов на протяжении I и частично II триместра гестации, в период 1-й и 2-й волны инвазии трофобласта [23]. На этапе предгравидарной подготовки пациентке с трансплантированной почкой по решению акушера-гинеколога назначают гестагенсодержащие медикаменты – дюфастон или утрожестан. Женщины, не планировавшие беременность, начинают прием этих препаратов в ранние сроки гестации. До беременности (на этапе планирования) препараты назначаются во 2-ю фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до

20-й недели гестации с постепенной их отменой в течение недели.

С целью коррекции АД в плановом порядке целесообразно применять дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), иногда в сочетании с селективными бета-адреноблокаторами (бисопролол, небиволол) и/или допегитом. При лечении преэклампсии в обязательном порядке используется также классическая терапия магнием; при этом суточная доза сульфата магния должна уменьшаться в соответствии со снижением СКФ для предотвращения тяжелой гипермагниемии. Оптимальным подходом является применение магнезиальной терапии под контролем концентрации магния в сыворотке крови: на фоне лечения сульфатом магния терапевтической концентрацией магния в сыворотке крови считается уровень 2,0-4,0 ммоль/л.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) служат частым осложнением АТП, особенно в первые месяцы после операции. В ранний посттрансплантационный период мониторинг бессимптомной бактериурии (ББУ) и лечение бактериурии проводят всем реципиентам, поскольку ББУ способствует развитию пиелонефрита почечного трансплантата и даже уросепсиса [35]. Беременным женщинам с трансплантированной почкой мониторинг ББУ проводится в обязательном порядке, начиная с самых ранних сроков беременности. При развитии пиелонефрита трансплантата пациентки должны получать антибактериальную терапию с учетом чувствительности к ней выделенных микроорганизмов, особенности фармакокинетики антибиотиков и их эмбриотоксического, тератогенного действия, способности проникать через плаценту и в амниотическую жидкость, а также нефротоксичности. Предпочтение отдается ингибиторзащищенным пенициллинам и цефалоспорином третьего поколения, при тяжелом пиелонефрите могут быть использованы карбапенемы. Средние терапевтические дозы не отличаются от доз, которые используются при пиелонефрите беременных, но при снижении функции ренального трансплантата дозировка и кратность применения должна корректироваться в соответствии с СКФ. Длительность лечения пиелонефрита трансплантата у беременных должна составлять не менее двух-трех недель с последующим мониторингом бессимптомной бактериурии. Случаи обструктивного пиелонефрита, связанного с беременностью, редки [6].

Для коррекции анемии рекомендуется назначение препаратов железа (внутри или парентерально), фолиевой кислоты до 5 мг в сутки, витамина B12 в дозе 1-2 мг в сутки. За время беременности мать и плод должны получить в общей сложности около 800-1000 мг железа. При анемии, связанной с недостатком эндогенного эритропоэтина, могут

быть с осторожностью использованы препараты рекомбинантного эритропоэтина в дозе 2000-6000 ЕД в неделю. При лечении анемии у беременных с трансплантированной почкой целевым можно считать уровень гемоглобина 100-120 г/л.

При развитии ФПН беременным назначается эссенциале по 5 мл (250 мг) внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 300-600 мг 3 раза в сутки, актовегин по 4-5 мл (160-200 мг) на 200 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно через день. Курс лечения – 10 инфузий с последующим пероральным приемом актовегина-форте 1 драже (200 мг) 3 раза в сутки в течение двух недель. При ФПН с повышенной сократительной активностью матки рекомендуются бета-адреномиметики: гинипрал по 0,25-0,5 мг 4-6 раз в сутки внутрь или внутривенно капельно в дозе 5 мг в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 10-30 капель в минуту.

#### **ОСОБЕННОСТИ РОДРАЗРЕШЕНИЯ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ**

Реципиентки почечного аллотрансплантата относятся к категории рожениц высокого риска и подвергаются кесареву сечению с целью родоразрешения в 45-60% случаев. Эту операцию рекомендуется выполнять только по стандартным акушерским показаниям, а роды через естественные родовые пути считаются более предпочтительными [21, 24]. Физиологические роды у таких пациенток безусловно возможны, поскольку трансплантат расположен забрюшинно и риск его обструкции или повреждения во время родов минимален. В то же время описаны единичные случаи повреждения трансплантированной почки во время кесарева сечения [31].

В отличие от женщин основной популяции, у пациенток после АТП имеются специфические причины, по которым предпочтение может отдаваться операции кесарева сечения. Женщины с почечным трансплантатом часто страдают остеопорозом, поэтому существует вероятность нарушения целостности костей таза во время родов, разрыва лонного сочленения, повреждения мочевого пузыря. Высокая частота оперативного родоразрешения у таких больных связана также с АГ, выявляемой чаще, чем у женщин основной популяции, что увеличивает риск гипертензии, развития преэклампсии и эклампсии в родах. Абсолютным показанием к кесареву сечению является также прогрессирующая ФПН и недоношенность плода. По данным разных авторов, досрочное родоразрешение требуется 36,4-45,6% женщин с почечным трансплантатом [14, 19]. Если нет показаний к досрочному родоразрешению, а предпочтение всё же отдаётся абдоминальному родоразрешению, то

операция производится в 37-38 недель беременности. Существует мнение, что надлобковый доступ при кесаревом сечении нежелателен из-за высокой вероятности травмирования нижнего сегмента мочеточника пересаженной почки [4].

В качестве профилактики надпочечниковой недостаточности и острого отторжения трансплантата интраоперационно при кесаревом сечении или во время физиологических родов, а также в течение первых суток послеродового периода вводится метилпреднизолон по 500-250 мг внутривенно капельно. Возможно также применение гидрокортизона по 100 мг каждые 6 часов в течение первых суток после родов [3]. Иммуносупрессивная терапия ингибиторами кальцинейрина и кортикостероидами перорально продолжается в послеродовом периоде, прием микофенолатов или азатиоприна возобновляется через 7-10 суток после родов. Необходимо более частое определение концентрации ЦсА или такролимуса в крови, так как после родов она обычно нарастает, и требуется коррекция дозы в сторону ее снижения.

Учитывая иммунодефицитное состояние реципиенток, для профилактики послеродового эндометрита и других инфекционно-воспалительных осложнений в течение 8-10 дней после родов необходима антибактериальная терапия: желательна применение антибиотиков цефалоспоринового ряда III поколения или полусинтетических пенициллинов, предпочтительно ингибитор-защищенных [9]. Снятие послеоперационных швов проводится не ранее чем на 15-е сутки послеродового периода [9], хотя имеются публикации, поддерживающие более раннее снятие швов [21]. Лактация подавляется с первых суток послеродового периода по причине экскреции иммуносупрессантов с молоком матери. Новорожденные от матерей с почечным трансплантатом нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении неонатологов.

Таким образом, беременность после АТП сопряжена с высоким риском материнских и фетальных осложнений, однако при стабильной удовлетворительной функции ренального трансплантата, адекватной иммуносупрессии, планировании беременности, тщательном наблюдении в период гестации и проведении профилактики осложнений вероятность благоприятного исхода высока.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрол. и диализ. 2011. №3. С.151-248.

2. *Данович Г.М.* Трансплантация почки / пер. с англ. под ред. А.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 848 с.
3. *Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т.* Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сах. диабет. 2012. №2. С.6-12.
4. *Кандидова И.Е.* Беременность у реципиенток почечного аллотрансплантата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
5. *Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Мойсюк Я.Г.* и др. Беременность и роды у женщин с пересаженной почкой // Акуш. и гин. 2004. №2. С.27-32.
6. *Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Сухих Г.Т.* Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М.: Авторская Академия, 2012. 202 с.
7. Перинатальные инфекции / под ред. А.Я. Сенгуки и З.М. Дибоссарской. М.: Мед. информ. агентство, 2005. 318 с.
8. *Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В.* и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой // Клин. нефрол. 2013. №5. С.37-41.
9. *Сергейко И.В.* Новые подходы дифференциальной диагностики между хроническими заболеваниями почек и гестозом у беременных женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
10. *Bramham K., Nelson-Piercy C., Gao H.* et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. No.8. P.290-298.
11. *Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano G.* Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies // Transplantation. 2013. V.96, No.3. P.227-233.
12. *Coscia L.A., Constantinescu S., Moritz M.J.* et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation // Clin. Transplant. 2010. No.1. P.65-85.
13. *Day C., Hewins P., Hildebrand S.* et al. The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V.23, No.1. P.201-206.
14. *Deshpande N.A.* et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Transplant. 2011. No.11. P.2388-2404.
15. *Fisher M.J.* Chronic Kidney Disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes // Adv. Chronic Kidney Dis. 2007. V.14, No.2. P.132-145.
16. *Gris J.C., Chauleur C., Molinari N.* et al. 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. V.106, No.6. P.1053-1061.
17. *Hirachan P., Pant S., Chhetri R.* et al. Renal transplantation and pregnancy // Arab. J. Nephrol. Transplant. 2012. V.5, No.1. P.41-46.
18. *Kashanizadeh N., Nemati E., Sharifi-Bonab M.* et al. Impact of pregnancy on the outcome of kidney transplantation // Transplant. Proc. 2007. V.39. P.1136-1138.
19. *Keitel E., Bruno R.M., Duarte M.* et al. Pregnancy outcome after renal transplantation // Transplant. Proc. 2004. V.36. P.870-871.
20. *Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F.* WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. V.2., CD000492.
21. *Lessan-Pezeshki M.* Pregnancy after renal transplantation: points to consider // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. V.17, No.703-707.
22. *Levidiotis V., Chang S., McDonald S.* Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. V.20, No.11. P.2433-2440.
23. *Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah M.E.* 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. V.194, No.5. P.1234-1242.
24. *McKay D., Josephson M.* Reproduction and transplantation: Report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation // Am. J. Transplant. 2005. No.5. P.1-8.
25. *Murray J.E.* Edith Helm (April 29, 1935–April 4, 2011): The world's longest surviving transplant recipient // Am. J. Transplant. 2011. No.11. P.1545-1546.
26. *Paulen M.E., Folger S.G., Curtis K.M., Jamieson D.J.* Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review // Contraception. 2010. V.82, No.1. P.102-112.
27. *Perales-Puchalt A., Vila Vives J.M., López Montes J.* et al. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. V.25, No.8. P.1363-1366.
28. *Piccoli G.B., Coniin A., Attini R.* et al. Pregnancy in chronic Kidneys disease: need for a common language // J. Nephrol. 2011. V.24, No.3. P.282-299.
29. *Piccoli G.B., Gaglioti P., Attini R.* et al. Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. V.28, No.5. P.1199-1206.



30. *Rahamimov R., Ben-Haroush A., Wittenberg C. et al.* Pregnancy in renal transplant recipients: Long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience // *Transplantation*. 2006. V.81. No.5. P.660-664.
31. *Shrestha B.M., Throssell D., McKane W., Raftery A.T.* Injury to a transplanted kidney during caesarean section: a case report // *Exp. Clin. Transplant*. 2007. V.5, No.1. P.618-620.
32. *Stratta P., Canavese C., Giacchino F.* Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities // *J. Nephrol*. 2003. V.16, No.6. P.792-806.
33. *Thompson B.C., Kingdon E.J., Tuck S.M. et al.* Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience // *Q.J.M.* 2003. V.96, No.11. P.837-844.
34. *Williams D., Davison J.* Chronic kidney disease in pregnancy // *Brit. Med. J.* 2008. V.336. P.211-215.
35. *Yacoub R., Akl N.K.* Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients // *J. Glob. Infect. Dis.* 2011. V.3, No.4. P.383-389.
36. *Yilmaz N., Yilmaz U.E., Unal A. et al.* Delivery in female kidney transplant recipients with hepatitis C virus infection: is it safe for mother and newborn? // *Prog. Transplant*. 2012. V.22, No.2. P.141-144.