



Обзор

Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня

Пикколи Д.Б.^{1,2} • Альрухами М.³ • Лиу Ж.-Х.⁴ • Захарова Е.В.^{5,6,7} • Левин А.⁸

от имени Организационного комитета Всемирного дня почки

Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Кам Тао Ли Ф., Гарсиа-Гарсиа Г., Венджамен-Гариби М., Калантар-Заде К., Кернан Ч., Кумарасвами Л., Пикколи Д.Б., Саади Г., Фокс Л., Захарова Е.В., Андреоли Ш.

Пикколи Джорджина Барбара – профессор, отдел клинических и биологических наук¹; врач-невролог, отделение неврологии²

Альрухами Мона – профессор, отдел медицины³

Лиу Жи-Хонг – канд. мед. наук, профессор, директор Национального центра клинических исследований заболеваний почек, госпиталь Джинлинг⁴

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент, заведующая отделением нефрологии⁵; доцент кафедры нефрологии^{6,7}

Левин Адера – профессор, член Королевского колледжа терапевтов и хирургов Канады, руководитель отделения нефрологии, отдел медицины⁸

✉ Adeera Levin, Department of Medicine, The University of British Columbia, 1081 Burrard Street, RM 6010A, Vancouver, British Columbia, Canada V6Z 1Y6.
Tel.: 604 682 2344 (62232).
E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

Около 10% взрослого населения планеты страдает хронической болезнью почек, которая входит в список 20 основных причин смерти во всем мире и ведет к пагубным последствиям как для самих пациентов, так и для членов их семей. Всемирный день почки в 2018 г. совпадает с Международным женским днем, что дает повод задуматься об особой важности состояния здоровья женщин и в особенности о «почечном здоровье» для ныне живущей популяции и будущих поколений. Нам представляется уникальная возможность не только как можно больше узнать об особенностях заболеваний почек у женщин, но и шире использовать полученные знания. Женщины, девушки и девочки в целом составляют примерно 50% населения мира. Очевиден их огромный вклад в жизнь общества, не говоря уже о важнейшей роли в семейной жизни. Вместе с тем гендерные различия в доступе к образованию, медицинской помощи и участию в клинических исследованиях все еще существуют практически повсеместно. Беременность, создающая особую нагрузку на организм женщины и нередко оказывающаяся поводом для выявления уже существующих заболеваний почек, может также приводить к манифестации острых и хронических почечных заболеваний, которые, в свою очередь, могут сказываться на потомстве, в том числе и на состоянии почек. Многие аутоиммунные и другие заболевания чаще развиваются у женщин,

чем у мужчин, и неблагоприятно сказываются на способности к деторождению и на состоянии плода. Осложнения диализа у женщин отличаются от осложнений у мужчин, и кроме того, женщины с большей вероятностью оказываются донорами, нежели чем реципиентами почечного трансплантата. В этой обзорной статье мы сконцентрировали внимание на том, что мы знаем и чего мы не знаем о «почечном здоровье» и заболеваниях почек у женщин, и на том, что мы можем и должны узнать в будущем для улучшения исходов заболеваний почек во всем мире.

Ключевые слова: женщины, доступ к медицинской помощи, здоровье почек, острые и хронические заболевания почек, неравноправие

Для цитирования: Пикколи ДБ, Альрухами М, Лиу Ж-Х, Захарова ЕВ, Левин А (от имени Организационного комитета Всемирного дня почки). Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):2–15. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-2-15.

Поступила 04.02.2018;
принята к публикации 28.02.2018

¹ Туринский университет; 101248, Турин, Виа Верди, 8, Италия

² Госпитальный центр Ле-Ман; 72037, Ле-Ман, Авеню Рубиллар, 194, Франция

³ Дубайский медицинский колледж; 20170, Дубай, Аль Мухайсанах, Аль Мижар, 1, Объединенные Арабские Эмираты

⁴ Медицинская школа Нанкинского университета; 210093, провинция Жиангсу, Нанкин, район Гулоу, Ханку Род, 22, Китайская Народная Республика

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 123242, г. Москва, ул. Баррикадная, 2, Российская Федерация

⁸ Университет Британской Колумбии; V6T 1Z4, Ванкувер, 2329 Вест Молл Ванкувер, Британская Колумбия, Канада



Введение

Около 10% взрослого населения планеты страдает хронической болезнью почек (ХБП), которая входит в список 20 основных причин смерти во всем мире [1] и ведет к пагубным последствиям как для самих пациентов, так и для членов их семей. Всемирный день почки в 2018 г. совпадает с Международным женским днем, что дает повод задуматься об особой важности состояния здоровья женщин и в особенности о «почечном здоровье» для ныне живущей популяции и будущих поколений. Нам представляется уникальная возможность не только как можно больше узнать об особенностях заболеваний почек у женщин, но и шире использовать полученные знания.

Женщины, девушки и девочки в целом составляют примерно 50% населения мира. Очевиден их огромный вклад в жизнь общества, не говоря уже о важнейшей роли в семейной жизни. И дело не только в вынашивании, рождении, вскармливании и воспитании детей, но и в заботе о здоровье семьи и общества в целом. Женщины в XXI в. продолжают стремиться к равенству в бизнесе, коммерции и профессиональных начинаниях, зачастую сталкиваясь с отсутствием равноправия во многих областях. В различных странах по всему миру доступ к образованию и здравоохранению не одинаков для мужчин и женщин; женщины недостаточно представлены во многих клинических исследованиях, что ограничивает доказательную базу, на основании которой формируются рекомендации по улучшению исходов (рис. 1).

В этой обзорной статье мы сконцентрировали внимание на том, что мы знаем и чего не знаем о «почечном здоровье» и заболеваниях почек у женщин, и на том, что мы можем и должны узнать в будущем для улучшения исходов заболеваний почек для людей во всем мире.

Что мы знаем и чего мы не знаем

Беременность создает особую нагрузку на организм женщины и служит ведущей причиной острого почечного повреждения (ОПП) у женщин детородного возраста; ОПП и преэклампсия (ПЭ) могут приводить к последующему развитию ХБП, но степень реально существующего риска не вполне ясна [2–5]. В свою очередь, ХБП, даже на ранних стадиях, оказывает негативное влияние на течение беременности [6, 7]. Риск повышения скорости прогрессирования ХБП создает серьезные этические проблемы, касающиеся наступления и пролонгирования беременности [6–8]. Мы знаем, что ПЭ повышает вероятность развития артериальной гипертензии и ХБП в отдаленном периоде, но мы

не знаем, могут ли наблюдение и ренопротективные методы затормозить прогрессирующую потерю функции почек, и если могут, то каким образом [9–12].

Мы знаем, что системные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и системная склеродермия (СС) чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. Но мы не знаем, каков вклад этих состояний в прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у женщин.

Мы знаем, что в когортных исследованиях распространенность ХБП у женщин всегда меньше и скорость прогрессирования в направлении тХПН ниже, чем у мужчин [13–15]. Но мы не знаем, связано ли это с различиями в выявлении поражений почек, различиями в доступе к медицинской помощи или же с истинными различиями в тяжести процесса и заболеваемости, и если связано, то в какой степени.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ХБП выше, чем у женщин без ХБП [16], но все же ниже, чем у мужчин с такой же степенью повреждения почек. В когортах больных на гемодиализе отмечаются различия в типах



Рис. 1. Половые различия в континууме хронической болезни почек (ХБП); СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, СС – системная склеродермия, ОПП – острое почечное повреждение, АВФ – артериовенозная фистула

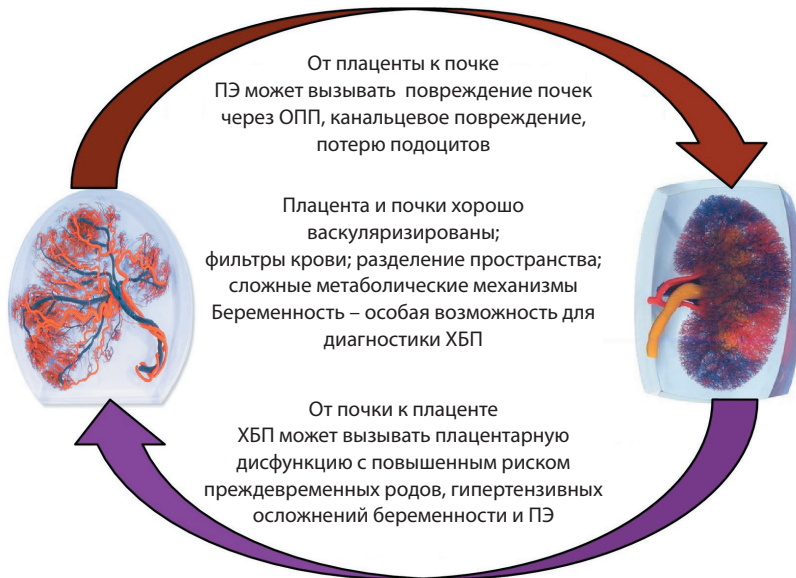


Рис. 2. Беременность и функция почек: сложные взаимодействия между двумя органами – почкой и плацентой; ПЭ – преэклампсия, ОПП – острое почечное повреждение, ХБП – хроническая болезнь почек

сосудистого доступа у женщин и у мужчин, что может быть связано с биологическими и системными факторами. В некоторых регионах имеются различия в использовании перитонеального диализа и гемодиализа у женщин и мужчин.

Мы знаем, что женщины с большей долей вероятности отдадут почку для пересадки, чем получат ее. Но мы не знаем, связано ли это с различиями в заболеваемости ХБП у женщин по сравнению с мужчинами, с социокультурными факторами или же с другими причинами.

Мы знаем, что во многих регионах мира сохраняются гендерные различия в доступе к медицинской помощи, но у нас нет данных для непосредственной оценки этих различий, особенно в отношении беднейших стран и регионов.

Беременность, преэклампсия, гипертензивные осложнения беременности и здоровье плода. Значение здоровья женщин для «почечного здоровья» в настоящем и будущем

Что мы знаем

ПЭ признается основной причиной ОПП и материнской смертности в развивающихся странах [2, 17]. Беременность – самая частая причина ОПП у женщин детородного возраста [10, 18, 19]. Помимо ПЭ различные заболевания и состояния могут приводить к развитию ОПП, ассоциированного с беременностью. Причины ОПП различаются в зависимости от региона: криминальный

септический аборт – главная причина ОПП в странах, где легальные аборты запрещены, тогда как ПЭ, возникшая после искусственного оплодотворения, становится ведущей причиной ОПП в развитых странах [12, 20–22].

ПЭ и гипертензивные осложнения беременности составляют 3–10% от всех случаев беременности [2, 3, 18]. При этой патологии поражение почек, являющихся основной мишенью, развивается вследствие нарушения баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, ведущего к массивному эндотелиальному повреждению и развитию гипертензии и протеинурии. Заболеваемость ПЭ особенно высока в странах с низким и средним доходом (что, возможно, отражает наличие нераспознанных хронических заболеваний), пик заболеваемости приходится на начало и конец репродуктивного периода [12, 20–22].

Взаимоотношения между почками и плацентой, очевидно, носят двусторонний характер. Наличие ХБП служит фактором риска развития ПЭ и гипертензивных осложнений беременности (рис. 2). Кроме того, ряд других факторов риска ПЭ (диабет, иммунные заболевания, фоновая гипертензия, ожирение и метаболический синдром) являются также и факторами риска развития ХБП. Поскольку при многих из упомянутых заболеваний возникает та или иная степень нарушения функции почек, это также служит косвенным подтверждением роли почечной функции в развитии ПЭ. Современные определения ПЭ, основанные на новых ангиогенных-антиангиогенных маркерах, позволяют выявить различия между «плацентарными» и «материнскими» причинами ПЭ [23, 24], что может играть важную роль для ведения пациенток во время беременности и после родоразрешения.

Известно, что имеются отдаленные последствия ПЭ для здоровья как матери, так и плода, они активно изучаются, но до настоящего времени многое еще остается неизвестным и неизученным.

ПЭ – фактор риска развития ХБП и тХПН у матери [3–5]. Механизмы не вполне ясны, однако поскольку характерным признаком ПЭ является потеря подоцитов, предполагается значимая роль гломерулярного повреждения [25]. Ассоциированный с ПЭ эндотелиоз, наблюдаемый, однако, и при нормальной беременности, может предвещать гломерулосклероз; одновременно могут присутствовать также канальцевые и сосудистые повреждения [26, 27].

Помимо рисков для матери ПЭ ассоциирована с внутриутробной и перинатальной смертностью,



преждевременными родами и задержкой внутриутробного развития; последние два осложнения ведут к рождению «маловесных» детей [2, 3, 5]. Маловесные и недоношенные дети подвержены риску неврологического дефицита и постнатальных осложнений, в особенности сепсиса [28–32]. Эти риски могут быть особенно значимыми в странах с низким и средним доходом, поскольку выживаемость и бездефицитная выживаемость сильно зависят от возможности обеспечения интенсивной терапии и ухода в постнатальном периоде [20, 21]. Кроме того, маловесные дети имеют повышенный риск отдаленных последствий, таких как развитие диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП во взрослом возрасте [33–37]. Поскольку развитие почек завершается в последнюю фазу беременности, задержка и недоразвитие почек с уменьшением количества нефронов, по-видимому, служат основой повышенного риска ХБП и гипертензии у недоношенных детей и детей с гипотрофией [33–37].

Беременность при хронической болезни почек, на диализе и после трансплантации

Что мы знаем

Хроническая болезнь почек

ХБП представляет собой фактор риска неблагоприятных исходов беременности уже на ранних стадиях (табл. 1) [6, 38, 39]. Риск последовательно повышается от ХБП 1-й стадии к ХБП 5-й стадии и относительно более высок при гломерулярных, аутоиммунных заболеваниях и диабетической нефропатии [6, 7, 38–41]. Исходы беременности у женщин, ставших донорами почки, позволяют предположить, что уменьшение массы почечной паренхимы ассоциировано с повышенным риском ПЭ и гипертензивных осложнений беременности [42, 43].

Фоновая гипертензия и протеинурия – важные модуляторы рисков, связанных с беременностью, но не всех рисков в одинаковой степени. Мы знаем, что в данном случае риск возникновения пороков развития не повышен по сравнению с общей популяцией (исключая, разумеется, наследственные заболевания, такие как рефлюкс-нефропатия, поликистозная болезнь почек или врожденные аномалии почек и мочевых путей); материнская смертность низка (в странах с высоким доходом), а вот частота преждевременных родов и рождения детей с гипотрофией действительно связана уже с 1-й стадией ХБП и растет по мере ухудшения функции почек. Влияние беременности на прогрессирование ХБП не вполне ясно, поскольку

дизайн, акушерская тактика и продолжительность наблюдения в проведенных исследованиях различались. В целом известно, что непосредственное и отдаленное снижение функции почек, ассоциированное с беременностью, несвойственно ранним стадиям ХБП, но по мере усугубления тяжести ХБП риск ее прогрессирования возрастает [6, 7, 38–41, 44–48].

Беременность может оказаться поводом для выявления и установления диагноза ХБП. В странах с низкими или неравномерно распределенными ресурсами даже далеко зашедшая ХБП у женщин может оказаться выявленной лишь во время беременности. Последствия, связанные с началом диализа, могут порождать важные клинические и этические проблемы; в странах с высокими ресурсами и развитой пренатальной медицинской помощью диагностика ранних стадий ХБП дает возможность обеспечить более интенсивное лечение и наблюдение [49–51].

Диализ и трансплантация

При тХПН репродуктивная способность снижена. Данные, полученные в Европе и Австралии, указывают, что между женщинами с трансплантированной почкой и общей популяцией имеется соотношение 1:10, такое же соотношение между женщинами на диализе и женщинами с трансплантированной почкой (вероятность забеременеть у женщин на диализе составляет 1:100 по отношению к общей популяции) [52, 53]. Тем не менее первые единичные случаи успешной беременности на диализе описаны еще в 1970-е гг., а в новом тысячелетии возможность беременности на диализе стала общепризнанной [8, 54, 55].

Имеются сообщения о более чем 1000 беременностей у женщин на диализе [55]. Наиболее важным достижением стала демонстрация мощной взаимосвязи между интенсивностью (частотой и продолжительностью) диализных процедур и благополучными исходами беременности. Так, увеличение интенсивности диализа вплоть до ежедневного считается в настоящее время стандартом оказания медицинской помощи беременным на диализе [8, 54]. Знание о возможности благоприятных исходов беременности на диализе как для женщин, так и для потомства может повлиять на тактику предгравидарного консультирования в случаях далеко зашедшей ХБП.

Репродуктивная способность отчасти восстанавливается после трансплантации почки [56–60]. Однако даже в идеальной ситуации (нормальная функция трансплантата, отсутствие гипертензии и протеинурии и как минимум 2 года после

**Таблица 1.** Неблагоприятные исходы беременности у пациенток с хронической болезнью почек и у их потомства

Событие	Определение	Основные проблемы
Материнская смерть	Смерть в период беременности или в течение 1 недели – 1 месяца после родов	Наблюдается редко, поэтому не может быть оценена количественно, по крайней мере, в странах с высоким доходом, где в основном связана с тяжелыми обострениями иммунных заболеваний (в первую очередь СКВ). Остается проблемой смерть от ОПП в странах с низким доходом, обусловлена потребностью в диализе и также не может быть оценена количественно
Прогрессирование ХБП	Снижение СКФ, повышение сКр, переход в другую стадию ХБП	Оценивается и рассчитывается по-разному, в том числе и в зависимости от акушерской практики (родоразрешение при ухудшении функции почек); составляет от 20 до 80% при далеко зашедшей ХБП. Возможно, не ускоряется при ранних стадиях ХБП
Иммунологические обострения и СКВ у новорожденных	Обострение иммунных заболеваний во время беременности	Частота считается повышенной в период беременности, особенно при СКВ, что, вероятно, происходит за счет тех пациенток, кто вступает в беременность с активным заболеванием или свежим обострением. Нет общепризнанного определения «безопасной» зоны, но складывается впечатление, что при неактивном, хорошо контролируемом заболевании частота не повышена по сравнению с тщательно подобранным контролем (не беременные пациентки)
Отторжение трансплантата	Острое отторжение в период беременности	Так же как при СКВ, частота эпизодов отторжения не повышена по сравнению с подобранными контрольными случаями; проблему могут представлять незапланированные беременности у пациенток с нестабильной функцией трансплантата
Выкидыш	Потеря плода на сроке менее 21–24 недель гестации	Частота может быть повышена при ХБП, но данных недостаточно. Проблему представляют иммунные заболевания (преимущественно, хотя не исключительно выкидыши связаны с присутствием ВПАК) и диабетическая нефропатия
Мертворождение	Рождение нежизнеспособного ребенка после 21–24 недель гестации	Вероятно, частота не повышена при ранних стадиях ХБП, может быть проблемой у пациенток на диализе; если мертворождение не связано с крайней степенью недоношенности, оно может быть обусловлено наличием СКВ, других иммунных заболеваний и диабетической нефропатии
Перинатальная смерть	Смерть в течение 1 недели – 1 месяца после рождения	Обычно происходит вследствие крайней степени недоношенности, которая несет в себе риск респираторного дистресса, неонатального сепсиса и внутримозговых кровоизлияний
Рождение «маловесных» и «очень маловесных» детей	Вес ребенка при рождении < 2500 и < 1500 грамм соответственно	Необходим анализ в соответствии с гестационным возрастом (см. специальные таблицы)
Преждевременные роды, ранние преждевременные роды, крайне преждевременные роды	Роды на сроке до 37–34 или 28 недель гестации соответственно	Повышен риск преждевременных и ранних преждевременных родов при разных стадиях ХБП; ранние преждевременные роды могут представлять проблему при недиагностированной ХБП, при ХБП с поздним обращением, и при ПЭ-ОПП (см. специальные таблицы)
МГВП (ВУЗР)	< 5-го или < 10-го центиля для гестационного возраста	Находятся в обратной зависимости от преждевременных родов; вероятно, имеется связь МГВП/ВУЗР с риском гипертензии, метаболического синдрома и ХБП во взрослом возрасте
Пороки развития	Любой порок развития	Частота пороков развития при ХБП не повышена, если матери не получали тератогенных препаратов (ММФ, ингибиторы mTOR, иАПФ, БРА); исключение составляет диабетическая нефропатия (связывают с диабетом) и наследственные заболевания, такие как ПКБП и рефлюкс-нефропатия, а также ВАПМП, которые могут быть обнаружены уже при рождении
Наследственные заболевания почек	Любая ХБП	Некоторые формы ХБП носят наследственный характер или характеризуются наследственной предрасположенностью; помимо ПКБП, рефлюкса и ВАПМП, генетическую основу имеют болезнь Альпорта, IgA-нефропатия, канальцевые дисфункции и митохондриальные болезни; они обычно проявляются во взрослом возрасте и недостаточно хорошо изучены
ХБП-гипертензия	Повышенный риск гипертензии и ХБП во взрослом возрасте	Позднее созревание нефронов ведет к уменьшению их количества у недоношенных детей; риск, вероятно, выше для МГВП и детей с ВУЗР, по сравнению с недоношенными детьми нормального для гестационного возраста веса
Другие отдаленные последствия	Нарушения развития	В основном развиваются вследствие преждевременных родов – внутримозговые кровоизлияния и неонатальный сепсис не являются специфичными для ХБП, но угрожают всем преждевременно рожденным детям

СКВ – системная красная волчанка, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, сКр – сывороточный креатинин, ХБП – хроническая болезнь почек, ВПАК – волчаночноподобный антикоагулянт, ПЭ-ОПП – презекламсия – острое почечное повреждение, МГВП – маленький для гестационного возраста плод, ВУЗР – внутриутробная задержка развития, ММФ – микрофенолата мифетил, mTOR – механистическая мишень рапамицина, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина II, ПКБП – поликистозная болезнь почек, ВАПМП – врожденные аномалии почек и мочевых путей, IgA – иммуноглобулин А



Таблица 2. Половые различия заболеваемости и тяжести течения аутоиммунных заболеваний

Показатель	СКВ	РА	СС
Пик заболеваемости	Репродуктивный возраст	Перименопауза	После 50–60 лет
Соотношение женщин/мужчин	Пиковое 15:1	Пиковое 4:1	Пиковое 14:1
	Общее 9:1	После 60 лет 1:1	Общее 3:1
Влияние эстрогенов	Высокий уровень	Негативное	Положительное
	Негативное	Положительное	Не установлено
	Низкий уровень	Не установлено	Негативное

СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, СС – системная склеродермия

трансплантации без эпизодов отторжения) риск осложнений у женщин с трансплантированной почкой выше, чем в общей популяции. В целом, если исключено применение тератогенных препаратов (микофеноловой кислоты и рапамицина), исходы беременности после трансплантации почки обусловлены теми же факторами риска, что и при ХБП в целом (функция почек, гипертензия и протеинурия) [59].

Опыт ведения беременности у женщин со сниженной или почти полностью утраченной функцией трансплантата ограничен, и консультирование в таких случаях основывается преимущественно на индивидуальном опыте врача и косвенных доказательствах [61, 62]. Технологии искусственного оплодотворения в некоторых ситуациях приобретают все большую популярность, но исследования в этой области у женщин с ХБП немногочисленны; многоплодная беременность может представлять дополнительный риск при ХБП, причем как для женщин с заболеваниями собственных почек, так и для реципиенток почечного трансплантата.

Аутоиммунные заболевания, женщины и заболевания почек

Что мы знаем

Аутоиммунные заболевания, такие как СКВ, РА и СС, поражают преимущественно женщин и характеризуются системным воспалением, приводящим к дисфункции органов-мишеней, в том числе и почек. Половые различия в заболеваемости и тяжести течения этих заболеваний служат следствием сложных взаимодействий множества гормональных, генетических и эпигенетических факторов (табл. 2). Аутоиммунные заболевания, в совокупности формирующие ведущую причину заболеваемости и смертности у взрослых женщин, тяжелым бременем ложатся на систему здравоохранения [63–65].

СКВ представляет собой аутоиммунное заболевание с вовлечением многих органов и тканей, поражающее около пяти миллионов людей по всему миру. Среди больных с СКВ преобладают женщины (соотношение женщин и мужчин 9:1) и лица неевропейского происхождения. Особенно значительно преобладание женщин на пике репродуктивного возраста – в этот период оно достигает 15:1. Биологическая основа данной предрасположенности активно изучается: одним из объяснений является количество X-хромосом и генетические варианты X-хромосом [66–68]. Другим важным этиологическим фактором, по-видимому, может служить уровень эстрогенов. Основное действие эстрогенов медируется транскрипционной активностью рецепторов к эстрогену, при том что у женщин с СКВ T-клеточный рецепторный профиль этих рецепторов нарушен [69, 70]. Недавно была идентифицирована еще одна возможная причина СКВ – белок катепсин S, являющийся триггером иммунной атаки на здоровые клетки, особенно у женщин [71]. Многочисленные генетические маркеры, не относящиеся к HLA-системе, могут быть основой предрасположенности к СКВ у лиц европейского, латиноамериканского и афроамериканского происхождения [72]. Предрасположенность к СКВ в период беременности также носит многофакторный характер, одним из факторов признается повышение экспрессии интерферона-α. Повышенное количество интерферона-α, экспрессируемого плацентой, играет патогенетическую роль при СКВ, с одной стороны, оказывая влияние на успешную плацентацию, а с другой – увеличивая предрасположенность к СКВ [73]. Структурные и функциональные нарушения регуляторных T-клеток (которые, по-видимому, обеспечивают модулирование толерантности материнского организма к антигенам плода) также могут вносить вклад в патологию беременности у женщин с СКВ [74]. Поражение почек при СКВ наблюдается примерно в половине случаев и включает как гломерулярные, так и интерстициальные и сосудистые повреждения. Волчаночный нефрит считается основным фактором риска заболеваемости и смертности при СКВ и, несмотря на применение мощных терапевтических вмешательств, по-прежнему ведет к значительному нарушению функции почек у множества больных [75]. Поражение почек вызывает особое беспокойство при консультировании женщин с СКВ, планирующих беременность. Предсуществующая почечная патология и снижение уровня С4 обуславливают высокий риск развития активного нефрита в период беременности [76]. Социоэкономические различия

также оказывают влияние на состояние здоровья пациентов с СКВ. Бедность ассоциирована с большим количеством отдаленных последствий и повреждений, связанных с СКВ, и в 1,67 раза повышает вероятность развития клинически значимых последствий. Частота неблагоприятных исходов беременности при СКВ у черных женщин и у женщин латиноамериканского происхождения вдвое выше по сравнению с белыми. У черных женщин социоэкономический статус оказался определяющим для исходов беременности, внося основной вклад в развитие неблагоприятных исходов [77, 78].

РА также поражает преимущественно женщин (соотношение женщин и мужчин 4:1) с пиком заболеваемости в возрасте 45–55 лет, что совпадает с перименопаузальным периодом. Эти данные позволяют предположить наличие взаимосвязи между дефицитом эстрогенов и началом заболевания. Соотношение женщин и мужчин в возрасте старше 60 лет составляет 1:1, что подразумевает роль изменения уровня половых гормонов в развитии РА; об этом же свидетельствует и хорошо известное смягчение симптоматики и даже развитие ремиссии РА в период беременности [79–81]. Поражение почек при РА наблюдается достаточно часто, носит многофакторный характер и служит предиктором смертности. Риск развития ХБП у больных с РА превышает таковой в общей популяции. Развитие ХБП может быть результатом целого ряда длительно протекающих процессов, в том числе специфического поражения почек в рамках РА (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), хронического воспаления, нефротоксического воздействия применяемых лекарственных препаратов и наличия коморбидных состояний. Мощная ассоциация между активностью РА и АА-амилоидозом повышает заболеваемость, амилоидоз является основной причиной тХПН у пациентов с РА и поражением почек. Необходимо также отметить, что некоторые пожизненно применяемые виды комбинированной фармакотерапии сами по себе обладают различными побочными эффектами в отношении почек [82–84].

Преобладает у женщин и склеродермия (соотношение женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 14:1) с пиком заболеваемости на пятом и шестом десятилетиях жизни. Возможная роль эстрогенов в патогенезе СС опосредована через их стимулирующее воздействие на рецепторы трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и тромбоцитарного фактора роста [85]. Васкулопатия считается одним из ведущих проявлений СС, предполагается, что гипоестрогемия в постменопаузальном

периоде усиливает сосудистые изменения у женщин с СС [86]. При СС наблюдаются различные поражения почек, самым серьезным из которых признается склеродермический почечный криз, протекающий с клиникой злокачественной артериальной гипертензии и острой почечной недостаточности. Однако чаще наблюдается ишемическая нефропатия с альбуминурией, гипертензией и медленным прогрессированием ХБП [87]. Острая почечная недостаточность без гипертензии у пациентов с СС может быть обусловлена интерстициальным нефритом или сочетанием СС с АНЦА-ассоциированным васкулитом, в последнем случае исходы неблагоприятны [88–98].

Женщины, хроническая болезнь почек и доступ к заместительной почечной терапии

Что мы знаем

Несмотря на то что заместительная почечная терапия (ЗПТ), включая диализ и трансплантацию почки, является жизнеобеспечивающим методом лечения, ее получают не все пациенты. Доля больных с тХПН, получающих ЗПТ, значительно различается между странами и регионами и сложным образом зависит от экономического состояния страны и от системы здравоохранения [90, 91]. Лишь 50% всех больных в мире, нуждающихся в ЗПТ, получают это лечение [92], а если рассматривать отдельно страны с низким и средним доходом, то эта доля оказывается еще меньше; почти на всей территории субэкваториальной Африки ЗПТ получают менее 2% пациентов с тХПН [93]. Неравный доступ к ЗПТ вызывает особую озабоченность, поскольку во многих сообществах имеет место дискриминация женщин и девочек в отношении такого доступа. Причины этой дискриминации коренятся главным образом в социокультурных факторах [94, 95].

Гендерные различия в доступе к диализу

Как минимум 2,284 млн людей могут преждевременно умереть из-за недостаточной доступности ЗПТ, причем различия в лечении особенно велики в странах с низким доходом. По самым скромным подсчетам, в Азии и Африке 1,907 млн и 432 тыс. пациентов соответственно не получают ЗПТ. К 2030 г. оценочное количество больных на ЗПТ должно увеличиться более чем вдвое и достичь 5,439 млн (3,899–7,640 млн), наибольший прирост ожидается в Азии (с 0,968 млн до предполагаемых 2,162 млн (1,71–3,14 млн)) [92]. Эти цифры получены в результате тщательного систематического анализа.



Данные, которые позволяли бы оценивать гендерные различия в лечении, немногочисленны. Исследования, проведенные в Африке, показали, что мужчины с большей вероятностью будут получать ЗПТ по сравнению с женщинами [96, 97]. В Японии лечение тХПН у женщин осуществляется более чем вдвое реже, чем у мужчин (3,287 мужчин и 1,764 женщин на млн популяции, получающей лечение) [91]; никаких объяснений этим данным не представлено. В одном из исследований, проведенных в США, сообщается, что у женщин отношение шансов позднего начала диализа значительно выше, чем у мужчин, – 1,70 [98]. Установлено, что осведомленность о наличии заболевания почек у женщин существенно ниже, чем у мужчин (2,9 ± 1,6% у женщин и 17,9 ± 59% у мужчин), что может быть одной из причин позднего начала ЗПТ [99].

Смертность на диализе у мужчин и женщин одинакова, но частота некоторых осложнений диализа и заболеваемость у женщин выше. По данным американского отчета о 111,653 госпитализациях пациентов, получающих программный гемодиализ, частота госпитализаций и вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней у женщин оказалась выше [100].

Кроме того, у женщин, получающих гемодиализ, преимущественное использование артериовенозных фистул, обеспечивающее снижение смертности, частоты осложнений и стоимости лечения, менее распространено, чем у мужчин [101]. Этому можно найти целый ряд объяснений, включая анатомические/хирургические проблемы, обусловленные диаметром сосудов, время обращения за медицинской помощью и разногласия в позициях. Систематически этот вопрос не изучался.

Оценка дозы диализа по Kt/V может приводить к «недодиализу» у женщин, поскольку у них в среднем ниже объем распределения мочевины и общее количество воды в организме по сравнению с мужчинами [102]. Имеются данные о худших клинических показателях, в том числе более выраженной анемии и худшем питании и качестве жизни у женщин, получающих диализ [103]. Причины этого остаются не ясными.

Гендерные различия в доступе к трансплантации почки

Трансплантация признается оптимальным методом ЗПТ для пациентов, не имеющих противопоказаний. Данные, полученные во всем мире, свидетельствуют, что женщины с меньшей вероятностью окажутся реципиентами почечного трансплантата, будь то трансплантация от трупного или живого донора. Вместе с тем женщины с большей

вероятностью станут живыми донорами для трансплантации почки [104]. Данные из различных стран, в том числе из США, Франции, Китая и Индии, подтверждают различия в частоте трансплантации почек (у женщин ниже, чем у мужчин), а также меньшую вероятность попасть в лист ожидания и большую длительность пребывания на диализе до включения в лист ожидания для женщин. Матери и жены с большей вероятностью окажутся донорами почки [91,105–108]. Гендерное неравенство существует и в педиатрической популяции. Опрос, проведенный в 35 странах, участвующих в Регистре Европейского общества педиатрической нефрологии / Европейской почечной ассоциации-Европейской ассоциации диализа и трансплантации, показал, что девочки имеют худший доступ к трансплантации почки по сравнению с мальчиками [109].

Социальноэкономические факторы, несомненно, играют роль в неравенстве между полами в отношении трансплантации, особенно в странах и регионах с низким и средним доходом. Как правило, именно мужчины обеспечивают основной доход семьи, и это может быть для них препятствием к донорству почки. Гендерные различия в служебном положении и доходах могут вносить вклад в различия доступности трансплантации, поскольку занятость и более высокий доход обычно связаны с лучшей страховкой, покрывающей стоимость трансплантации.

Психологические факторы и образование также влияют на гендерное неравенство. Данные, полученные в США, свидетельствуют, что черные женщины с меньшей вероятностью захотят трансплантацию от живого донора, – невостребованные предложения трансплантации почки у них случаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. В то же время они с меньшей долей вероятности будут рассматриваться как кандидаты на трансплантацию [110]. В других сообщениях описывают возрастное и гендерное неравенство в доступе к трансплантации почки, причиной которого служит более позднее информирование о трансплантации почки; при этом независимо от возраста женщины, скорее всего, не будут иметь возможности обсудить перспективы трансплантации с представителями профессионального сообщества. Эти данные свидетельствуют о потребности в клинических рекомендациях и образовании для женщин, социальных служб и медицинских работников [111].

Настоящее и будущее: чего мы не знаем

Представленные выше данные, касающиеся беременности, ОПП, аутоиммунных заболеваний, ХБП,

Перевод с английского Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен Организационным комитетом Всемирного дня почки.



диализа и трансплантации, свидетельствуют о том, что остается еще много нерешенных вопросов. В странах с высоким доходом, в которых растет материнский возраст и частота искусственного оплодотворения, возможен рост ПЭ, что в случаях неблагоприятных исходов для плода может сказаться на будущих поколениях. Рост частоты применения методов экстракорпорального оплодотворения у женщин старшего материнского возраста может вести к возникновению многоплодных беременностей, предрасполагающих к ПЭ, внутриутробной задержке развития или и к тому, и к другому сразу. Означает ли это вероятный рост ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в будущем?

Из-за значительной гетерогенности ХБП мы не знаем, сказываются ли различия в характере нефропатий на исходах беременности, и если сказываются, то каким образом? Доказательства, помимо касающихся наиболее распространенных нефропатий, таких как IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия и рефлюкс-нефропатия, крайне скудны [44, 45, 112–114]. Как следует определять предгравидарные риски беременности в свете пороговых значений протеинурии? Показания в отношении времени начала диализа в период беременности не установлены, так же как не установлена роль частоты и длительности диализа в таких случаях. Для реципиенток почечного трансплантата (особенно с учетом таких факторов, как политика расширенного донорства, старший возраст на момент трансплантации и возрастное снижение репродуктивной функции) возможен пересмотр взглядов на беременность при субоптимальной функции трансплантата [56, 60]. Однако не ясно, как это может повлиять на непосредственные и отдаленные исходы для матери и плода.

Беременность у девочек-подростков весьма распространена в некоторых регионах и часто ассоциирована с низкими доходами и низким уровнем культуры. Неустоявшиеся правовые нормы для искусственного оплодотворения и недостаток систематической оценки функции почек в таких ситуациях указывают на необходимость дальнейших исследований.

Несмотря на убедительные доказательства роли половых гормонов для здоровья сосудов и иммунорегуляции, остается неясным столь значимое преобладание женщин среди больных СКВ, РА и СС по сравнению с другими системными заболеваниями, например, такими как АНЦА-ассоциированные васкулиты и гемолитико-уремический синдром. При этом следует отметить, что тромботическая тромбоцитопеническая пурпура также чаще встречается у женщин, хотя это,

вероятно, обусловлено связью данной патологии с другими заболеваниями, более распространенными у женщин. Частота вовлечения почек у женщин с СКВ во время беременности и сходства/различия с теми, у кого развивается ПЭ, еще недостаточно изучены. Роль различных лекарственных препаратов и ответ на терапию при аутоиммунных заболеваниях в зависимости от пола пациентов также остаются не изученными.

Особое внимание к сходству между различными состояниями, роли половых гормонов в воспалении, иммуномодуляции и сосудистом здоровье со временем может привести к важным выводам и клиническим открытиям. Если женщины разного возраста с большей вероятностью становятся живыми донорами, влияет ли это на риск ССЗ и тХПН? Достаточно ли изучен этот вопрос в настоящее время, когда имеется возможность применения современных диагностических критериев ХБП и сложных инструментов оценки почечного резерва? Осложняются ли дополнительные воздействия, которые испытывают женщины, ставшие донорами почки, гормональными изменениями сосудов при старении? И повышен ли риск ХБП и ПЭ у молодых женщин, ставших донорами почки?

В контексте специфических видов терапии, направленных на лечение и замедление прогрессирования ХБП, знаем ли мы о гендерных различиях в ответе на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / блокаторами рецепторов ангиотензина II? Должны ли мы корректировать дозы в зависимости от пола больных? Если биология сосудов иммунной системы подвержена, как это указано выше, влиянию половых гормонов, то что мы знаем о влиянии различных видов терапии на уровень и соотношение половых гормонов? Как сказываются изменения экономической, социальной и культурной ситуации на здоровье женщин в странах с низким и средним доходом и каково влияние нутриционного статуса на ХБП в свете роста частоты таких заболеваний, как ожирение, диабет и гипертензия?

Заключение

У женщин имеются специфические риски заболеваний почек; заболевания почек, так же как и проблемы, связанные с доступом к лечению, оказывают серьезное влияние на здоровье ныне живущих и будущих поколений. Для того чтобы поддерживать здоровье семей, общества и популяции в целом необходимо активно выступать за повышение доступности медицинской помощи для женщин.

Исследования, направленные на изучение уникальной роли половых гормонов и взаимодействия

Авторский вклад

Все авторы принимали равное участие в формировании общей концепции, подготовке и редактировании статьи.

Конфликт интересов

Никто из авторов не имеет конфликта интересов в отношении этой статьи и содержащихся здесь материалов. Полное раскрытие конфликта интересов содержится в индивидуальных формах каждого из авторов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



половых гормонов с другими физиологическими механизмами, чрезвычайно важны для лучшего понимания особенностей прогрессирования заболеваний почек. Дальнейшие исследования специфических иммунологических состояний, таких как беременность (рассматриваемая как состояние иммунной толерантности к «не-своему»), а также СКВ и другие аутоиммунные и системные заболевания, могут привести к открытиям в понимании их сути и к изменениям парадигмы лечения.

Имеется отчетливая необходимость в повышении осведомленности, своевременной диагностике и адекватном наблюдении женщин с ХБП в период беременности. В свою очередь, беременность может оказаться поводом для обследования и ранней диагностики ХБП, что позволит планировать ранние терапевтические вмешательства.

Всемирный день почки 2018 и Международный женский день отмечают одновременно, что дает нам повод привлечь внимание общественности к важности состояния здоровья женщин, и в особенности их «почечного здоровья».

13-й Всемирный день почки пропагандирует приемлемый по уровню затрат и равный доступ к образованию по вопросам здоровья, медицинской помощи и мерам профилактики для женщин, девушек и девочек во всем мире.

Совпадение Всемирного дня почки и Международного женского дня также дает нам возможность разработать и предложить наилучшую практику и спланировать будущие исследования, чтобы в конечном итоге оптимизировать исходы для всех людей с заболеваниями почек или с риском этих заболеваний. ☺

Литература / References

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219–27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61351-7.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
4. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0706790.
5. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, Esplin MS. All-cause and cause-specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):238–44. doi: 10.1097/AOG.0000000000001534.
6. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, Tuveri M, Massidda M, Marchi C, Mura S, Coscia A, Biolcati M, Gaglioti P, Nichelatti M, Pibiri L, Chessa G, Pani A, Todros T. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011–22. doi: 10.1681/ASN.2014050459.
7. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964–78. doi: 10.2215/CJN.09250914.
8. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):252–9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000119.
9. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Spotti D, Giachino F, Attini R, Limardo M, Maxia S, Fois A, Gammaro L, Todros T; Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol*. 2017;30(3):307–17. doi: 10.1007/s40620-017-0390-1.
10. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):235. doi: 10.1186/s12884-017-1402-9.
11. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):378–85. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.010.
12. Acharya A. Management of acute kidney injury in pregnancy for the obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(4):747–65. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.007.
13. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(4):415–7. doi: 10.1038/ki.2008.261.
14. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324. doi: 10.1136/bmj.f324.
15. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):661–71. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.023.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):217–24. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.037.
17. Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA, Chama C, Etuk SJ, Aboyeji AP, Onah HE, Abasiattai AM, Adamu AN, Adegbola O, Adeniran AS, Aimakhu CO, Akinsanya O, Aliyu LD, Ande AB, Ashimi A, Bwala M, Fabamwo A, Geidam AD, Ikechebelu JI, Imaralu JO, Kuti O, Nwachukwu D, Omo-Aghoja L, Tunau K, Tukur J, Umeora O, Umezulike AC, Dada OA, Tunçalp Ö, Vogel JP, Gülmezoglu AM; Nigeria Near-miss and Maternal Death Surveillance Network. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BJOG*. 2016;123(6):928–38. doi: 10.1111/1471-0528.13450.
18. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104. doi: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.



19. Liu YM, Bao HD, Jiang ZZ, Huang YJ, Wang NS. Pregnancy-related acute kidney injury and a review of the literature in China. *Intern Med.* 2015;54(14):1695–703. doi: 10.2169/internal-medicine.54.3870.
20. Prakash J, Pant P, Prakash S, Sivasankar M, Vohra R, Doley PK, Pandey LK, Singh U. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol.* 2016;26(4):262–7. doi: 10.4103/0971-4065.161018.
21. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML, Garrido-Roldan R, Jiménez-Alvarado MP, Castro KB, Villa-Villagrana F, Borbolla M, Gallardo-Gaona JM, García-García G, Reyes-Paredes N, Piccoli GB. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol.* 2017;30(6):773–80. doi: 10.1007/s40620-017-0444-4.
22. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaeve V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(7):855–63. doi: 10.1007/s10815-016-0701-9.
23. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Duteymer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodimas S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multi-center screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756–60. doi: 10.1002/uog.17455.
24. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
25. Garovic VD. The role of the podocyte in preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1337–40. doi: 10.2215/CJN.05940614.
26. Wide-Swensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(2):88–92. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.03.049.
27. Shiiki H, Dohi K, Hanatani M, Fujii Y, Sanai H, Ichijo M, Shimamoto I, Ishikawa H, Watanabe T. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10(3):205–12. doi: 10.1159/000168082.
28. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Risk factor models for neurodevelopmental outcomes in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review of methodology and reporting. *Am J Epidemiol.* 2017;185(7):601–12. doi: 10.1093/aje/kww135.
29. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud JC, Mitancher D, Charkaluk ML, Fresson J, Arnaud C, Flamand C, Cambonie G, Kaminski M, Roze JC, Ancel PY; Étude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels (EPIPAGE; [Epidemiological Study on Small Gestational Ages]) Study Group. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr.* 2016;175:93–9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.027.
30. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012;345:e7961. doi: 10.1136/bmj.e7961.
31. Guillén U, DeMauro S, Ma L, Zupancic J, Roberts R, Schmidt B, Kirpalani H. Relationship between attrition and neurodevelopmental impairment rates in extremely preterm infants at 18 to 24 months: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(2):178–84. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.616.
32. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevo A, Martin DD, Goelz R, Wollmann HA, Krägeloh-Mann I, Binder G. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(2):163–72. doi: 10.1515/jpem-2015-0266.
33. Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker M, van der Beek EM, van Buuren S, Ong KK. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr.* 2017;106(8):1230–8. doi: 10.1111/apa.13868.
34. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Latulippe ME, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker MH, van der Beek EM, van Buuren S, Fewtrell M. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974–86. doi: 10.1111/apa.13128.
35. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136(1):3–49. doi: 10.1159/000457967.
36. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382(9888):273–83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60311-6.
37. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Mar;11(3):135–49. doi: 10.1038/nrneph.2014.251.
38. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):86–99. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.008.
39. Hall M. Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(4):633–9. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.022.
40. 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. doi: 10.2215/CJN.10841210.
41. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, Gregorini G, Giachino F, Attini R, Loi V, Limardo M, Gammara L, Todros T, Piccoli GB. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2016;29(3):277–303. doi: 10.1007/s40620-016-0285-6.
42. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, Hildebrand AM, Reese PP, Storsley L, Gill JS, Segev DL, Habbous S, Bugeja A, Knoll GA, Dipchand C, Monroy-Cuadros M, Lentine KL; DONOR Network. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015;372(2):124–33. doi: 10.1056/NEJMoa1408932.
43. Josephson MA. Transplantation: pregnancy after kidney donation: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(9):495–7. doi: 10.1038/nrneph.2009.129.
44. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun.* 2017;84:46–54. doi: 10.1016/j.jaut.2017.06.003.
45. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862–72. doi: 10.2215/CJN.00130117.
46. 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. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.022.
47. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):132–45. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.004.
48. Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):362–9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.008.
49. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, Chennabasappa GK, Sujeeth B. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from



- a single center in India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(2):279–84. doi: 10.4103/1319-2442.202790.
50. Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades. *Indian J Nephrol.* 2012;22(3): 159–67. doi: 10.4103/0971-4065.98750.
51. 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. doi: 10.1093/ndt/gfs302.
52. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, Postorino V, Loi V, Ghiotto S, Nichelatti M, Attini R, Coscia A, Postorino M, Pani A; Italian Study Group “Kidney and Pregnancy”. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy – an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8): 1578–86. doi: 10.1093/ndt/gfu092.
53. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):143–9. doi: 10.2215/CJN.03560413.
54. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, Tennankore K, Keunen J, Hui D, Chan CT. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5): 1103–9. doi: 10.1681/ASN.2013080825.
55. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Rolfo A, Giuffrida D, Colombi N, Pani A, Todros T. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1915–34. doi: 10.1093/ndt/gfv395.
56. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boryarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388–404. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.
57. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(3–4):116–25.
58. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):290–8. doi: 10.2215/CJN.06170612.
59. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, Manzione AM, Piredda GB, Gnappi E, Caputo F, Montagnino G, Bellizzi V, Di Loreto P, Martino F, Montanaro D, Rosini M, Castellino S, Biolcati M, Fassio F, Loi V, Parisi S, Versino E, Pani A, Todros T; Italian Study group on Kidney and Pregnancy of the Italian Society of Nephrology. Working Group on Pregnancy in Renal Transplantation. Outcomes of pregnancies after kidney transplantation: lessons learned from CKD. A comparison of transplanted, nontransplanted chronic kidney disease patients and low-risk pregnancies: a multicenter nationwide analysis. *Transplantation.* 2017;101(10):2536–44. doi: 10.1097/TP.0000000000001645.
60. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91(5):1047–56. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.045.
61. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocińska B, Pazik J, Jabiry-Zieniewicz Z, Popow A, Wielgos M. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a kidney graft recipient: a case report and literature review. *Ann Transplant.* 2015;20:338–41. doi: 10.12659/AOT.893735.
62. Norrman E, Bergh C, Wennerholm UB. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod.* 2015;30(1):205–13. doi: 10.1093/humrep/deu293.
63. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol.* 2013;149(2):211–8. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.003.
64. Marder W, Vinet É, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health.* 2015;1. pii: 11. doi: 10.1186/s40695-015-0012-9.
65. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):205–12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12.
66. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):847–58. doi: https://doi.org/10.1053/berh.2002.0259.
67. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(1): 42–9. doi: 10.1007/s12016-009-8192-4.
68. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM, Reid J, Harris B, Li S, Kelly JA, Harley JB. Klinefelter’s syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2511–7. doi: 10.1002/art.23701.
69. Pierdominici M, Ortona E. Estrogen impact on autoimmunity onset and progression: the paradigm of systemic lupus erythematosus. *International Trends in Immunity.* 2013;1(2):24–34.
70. Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, Vomero M, Ciarlo L, Patrizio M, Spinelli FR, Ortona E, Valesini G, Pierdominici M. Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ.* 2016;7:3. doi: 10.1186/s13293-016-0057-y.
71. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS, Haap W, Jang SH, Gregersen PK, Georgiou G, Diamond B. Increased cathepsin S in Prdm1-/- dendritic cells alters the TFH cell repertoire and contributes to lupus. *Nat Immunol.* 2017;18(9):1016–24. doi: 10.1038/ni.3793.
72. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunnigham Graham DS, Kelly JA, Comeau ME, Marion MC, Howard TD, Ramos PS, Croker JA, Morris DL, Sandling JK, Almlöf JC, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón GS, Babini AM, Baca V, Bengtsson AA, Berbotto GA, Bijl M, Brown EE, Brunner HI, Cardiel MH, Catoggio L, Cervera R, Cucho-Venegas JM, Dahlqvist SR, D’Alfonso S, Da Silva BM, de la Rúa Figueroa I, Doria A, Edberg JC, Endreffy E, Esquivel-Valerio JA, Fortin PR, Freedman BI, Frostegård J, García MA, de la Torre IG, Gilkeson GS, Gladman DD, Gunnarsson I, Guthridge JM, Huggins JL, James JA, Kallenberg CGM, Kamen DL, Karp DR, Kaufman KM, Kottyan LC, Kovács L, Laustrop H, Lauwerys BR, Li QZ, Maradiaga-Cecea MA, Martín J, McCune JM, McWilliams DR, Merrill JT, Miranda P, Mocketzuma JF, Nath SK, Niewold TB, Orozco L, Ortego-Centeno N, Petri M, Pineau CA, Pons-Estel BA, Pope J, Raj P, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, Russell LP, Sabio JM, Aguilar-Salinas CA, Scherbarth HR, Scorza R, Seldin MF, Sjöwall C, Svenungsson E, Thompson SD, Toloza SMA, Truedsson L, Tusié-Luna T, Vasconcelos C, Vilá LM, Wallace DJ, Weisman MH, Wither JE, Bhangale T, Oksenberg JR, Rioux JD, Gregersen PK, Syvänen AC, Rönnblom L, Criswell LA, Jacob CO, Sivils KL, Tsao BP, Schanberg LE, Behrens TW, Silverman ED, Alarcón-Riquelme ME, Kimberly RP, Harley JB, Wakeland EK, Graham RR, Gaffney PM, Vyse TJ. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2017;8:16021. doi: 10.1038/ncomms16021.
73. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2007;8(6):492–502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408.
74. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(6):588–95. doi: 10.1111/aji.12081.
75. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5): 825–35. doi: 10.2215/CJN.05780616.



76. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, Laskin CA, Lockshin MD, Sammaritano LR, Branch DW, Porter TF, Sawitzke A, Merrill JT, Stephenson MD, Cohn E, Salmon JE. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/de novo) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):940–6. doi: 10.2215/CJN.11431116.
77. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship between process of care and a subsequent increase in damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):927–32. doi: 10.1002/acr.22977.
78. Kaplowitz ET, Ferguson S, Guerra M, Laskin CA, Buyon JP, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano LR, Branch DW, Merrill JT, Katz P, Salmon JE. Contribution of socioeconomic status to racial/ethnic disparities in adverse pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):230–5. doi: 10.1002/acr.23263.
79. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therasseau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576–82. doi: 10.1002/art.27425.
80. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, Mielants H, Veys EM. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990;17(12):1620–2.
81. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemssen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1241–8. doi: 10.1002/art.24003.
82. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2003;55(2):76–85. doi: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2003.76>.
83. Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.
84. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications – a national population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508.
85. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R130. doi: 10.1186/ar4587.
86. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6–7):A430–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.006.
87. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(6):692–6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283108df7.
88. Anders HJ, Wiebecke B, Haedeker C, Sanden S, Combe C, Schlöndorff D. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis*. 1999;33(4):e3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70244-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70244-1).
89. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES (2016) ANCA-associated vasculitis in patient with crest-syndrome – case report. *Arch Clin Nephrol*;21(1):049–052. doi: <http://dx.doi.org/10.17352/acn.000015>.
90. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158–69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
91. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Ago-doa LY, Albertus P, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Cao J, Chen JL, Cope E, Dharmarajan S, Dietrich X, Eckard A, Eggers PW, Gaber C, Gillen D, Gipson D, Gu H, Hailpern SM, Hall YN, Han Y, He K, Hebert H, Helmut M, Herman W, Heung M, Hutton D, Jacobsen SJ, Ji N, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Katz R, Kovesdy CP, Kurtz V, Lavalee D, Li Y, Lu Y, McCullough K, Molnar MZ, Montez-Rath M, Morgenstern H, Mu Q, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Pearson J, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Potukuchi P, Rao P, Ratkowiak K, Ravel V, Ray D, Rhee CM, Schaubel DE, Selwiski DT, Shaw S, Shi J, Shieue M, Sim JJ, Song P, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Tamura MK, Tentori F, Tilea A, Tong L, Turf M, Wang D, Wang M, Woodside K, Wyncott A, Xin X, Zang W, Zepel L, Zhang S, Zho H, Hirth RA, Shahinian V. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3 Suppl 1):A7–8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
92. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975–82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
93. Ojo A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:229–43.
94. WHO. Addressing gender within primary health care reforms. In: WHO, editor. Gender, women and primary health care renewal: a discussion paper [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44430/1/9789241564038_eng.pdf.
95. Eguavoen ANT, Odiagbe SO, Obetoh GI. The status of women, sex preference, decision-making and fertility control in Ekpoma community of Nigeria. *J Soc Sci*. 2007;15(1):43–9. doi: 10.1080/09718923.2007.11892561.
96. Halle MP, Takongue C, Kengne AP, Kaze FF, Ngu KB. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC Nephrol*. 2015;16:59. doi: 10.1186/s12882-015-0044-2.
97. Ajayi S, Raji Y, Bello T, Jinadu L, Salako B. Unaffordability of renal replacement therapy in Nigeria. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2016;18(Supplement C):15–9. doi: 10.1016/j.hkjn.2015.11.002.
98. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJ. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(12):2351–7.
99. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):180–8. doi: 10.1681/ASN.2004070539.
100. Adams SV, Rivara M, Streja E, Cheung AK, Arah OA, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Sex differences in hospitalizations with maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2721–8. doi: 10.1681/ASN.2016090986.
101. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, Canaud BJ, Pisoni RL. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3219–26. doi: 10.1093/ndt/gfn261.
102. Depner TA. Prescribing hemodialysis: the role of gender. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(1):71–7. doi: 10.1053/jarr.2003.50007.
103. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S148–52. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70242-3.
104. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol*. 2005;25(5):474–83. doi: 10.1159/000087920.
105. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecohard R; REIN registry. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation*. 2012;94(5):513–9. doi: 10.1097/TP.0b013e31825d156a.
106. Liu G, Li X, Liu T, Zhao X, Zhang S, Wang J, Ji C, Gan W, Guo H. Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. *Clin Transplant*. 2013;27(1):98–103. doi: 10.1111/ctr.12003.
107. Naghibi O, Naghibi M, Nazemian F. Gender disparity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(4):545–50.
108. Bal MM, Saikia B. Gender bias in renal transplantation: are women alone donating kidneys



- in India? *Transplant Proc.* 2007;39(10):2961–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.08.089.
109. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, Van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Gender disparities in access to pediatric renal transplantation in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2097–105. doi: 10.1111/ajt.13723.
110. Gillespie A, Hammer H, Kolenikov S, Polychronopoulou A, Ouzienko V, Obradovic Z, Urbanski MA, Browne T, Silva P. Sex differences and attitudes toward living donor kidney transplantation among urban black patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10):1764–72. doi: 10.2215/CJN.12531213.
111. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, Sozio SM, Kao WH, Parekh RS, Segev DL. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):843–9. doi: 10.1111/jgs.12801.
112. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij I, Fasio F, Gerbino M, Maxia S, Biolcati M, Versino E, Todros T. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun.* 2017;79:91–8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.01.008.
113. Seeger H, Salfeld P, Eisel R, Wagner CA, Mohebbi N. Complicated pregnancies in inherited distal renal tubular acidosis: importance of acid-base balance. *J Nephrol.* 2017;30(3):455–60. doi: 10.1007/s40620-016-0370-x.
114. Yefet E, Tovbin D, Nachum Z. Pregnancy outcomes in patients with Alport syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):739–47. doi: 10.1007/s00404-015-3893-9.

What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day

G.B. Piccoli^{1,2} • M. Alrukhaimi³ • Zh.-H. Liu⁴ • E.V. Zakharova^{5,6,7} • A. Levin⁸

on behalf of the World Kidney Day Steering Committee

Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Ph. Kam Tao Li, G. Garcia-Garcia, M. Benganhem-Gharbi, K. Kalantar-Zadeh, C. Kernahan, L. Kumaraswami, G.B. Piccoli, G. Saadi, L. Fox, E. Zakharova, S. Andreoli.

Chronic Kidney Disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply those learnings more broadly. Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely

to impact women with profound consequences for child bearing, and on the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants. In this review, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

Keywords: women, access to care, kidney health, acute and chronic kidney disease, inequities

For citation: Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu Zh-H, Zakharova EV, Levin A on behalf of the World Kidney Day Steering Committee. What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):2–15. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-2-15.

Received 4 February 2018; accepted 28 February 2018

Author's Contribution

All the authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Giorgina B. Piccoli – MD, Professor, Department of Clinical and Biological Sciences¹; Nephrologist, Department of Nephrology²

Mona Alrukhaimi – MD, Professor, Department of Medicine³

Zhi-Hong Liu – MD, PhD, Professor, Director of National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital⁴

Elena V. Zakharova – MD, PhD, Head of Nephrology Department⁵; Associate Professor, Chair of Nephrology^{6,7}

Adeera Levin – MD, Professor, Fellow of the Royal College of Physicians of Canada, Head of Department of Medicine, Division of Nephrology⁸
 ✉ 1081 Burrard Str., RM 6010A, Vancouver, V6Z 1Y6, British Columbia, Canada.
 Tel.: 604 682 2344 (62232).
 E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

¹ University of Turin; 8 Via Verdi, Turin, 10124, Italy

² Centre Hospitalier Le Mans; 194 Avenue Rubillard, Le Mans, 72037, France

³ Dubai Medical College; 1 Al Muhaisanah, Al Mizhar, Dubai, 20170, United Arab Emirates

⁴ Nanjing University School of Medicine; 22 Hankou Road, Gulou District, Nanjing, Jiangsu Province, 210093, Peoples' Republic of China

⁵ Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin; 5 2nd Botkinskiy pr., Moscow, 125284, Russian Federation

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2 Barrikadnaya ul., Moscow, 123242, Russian Federation

⁸ University of British Columbia; 2329 West Mall Vancouver, BC Canada, Vancouver, V6T 1Z4, British Columbia, Canada