



**Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова**

НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Онлайн-семинар

А.В. Смирнов



Почки и беременность

**Санкт-Петербург
30 ноября 2017 г.**

Проблемы нефрологии в акушерстве

- Почки при нормальной беременности
 - Оценка физиологических параметров при нормальной беременности
 - Проблемы оценки функции почек и протеинурии при беременности
- Почки при патологии беременных
- Беременность при почечной патологии
- Пренатальное программирование при патологии почек

Физиологические изменения гемодинамики при беременности [Maynard S.E. et al. 2008]

Параметр	Характер изменений
АД	↓~на 10-15 мм.рт.ст. с максимумом к концу 2 триместра, затем ↑ до базального уровня к концу 3 триместра. Активация РААС без повышения АД (VEGF, релаксин, простациклин) The supine hypotensive syndrome
ЧСС	↑ на 15-20 уд. в минуту
Сердечный выброс	↑ на 30-50%
Объем циркулирующей крови	↑ на 30-50% (+1,5 л плазмы к 32-34 неделе)
Почечный кровоток	↑ на 80%

Физиологические параметры при беременности

Параметр	Характер изменений
Креатинин	↓ на 0.4-0.8 мг/дл
СКФ	↑ на 40-50% от базального уровня (150-200 мл/мин). Причина прогрессии ХБП при гломерулопатиях
Hb	↓ ~на 2 г/л от базального уровня (дилюция)
Мочевая кислота	↓ с макс. к 22-24-й недели, затем ↑ и к концу 3 семестра достигает базального уровня
Na ⁺	↓ на 4-5 мэкв/л (дилюция). Гипернатриемия может указывать на несахарный диабет, ассоциированный с беременностью (секреция вазопрессиназы плацентой)
Osm крови	↓ и устанавливается на новом уровне 270 мосм/л
Ca ⁺⁺	↑ экскреции Ca ⁺⁺ с мочой (↑ 1,25(OH) ₂ D ₃)
P _{CO₂} и pH крови	P _{CO₂} ↓ на 10 мм Hg (27-32 mm Hg), pH ↑ до 7,44

Увеличение экскреции с мочой никотиновой, аскорбиновой, фолиевой кислот, аминокислот. Снижение альбумина крови. Увеличение продукции ионов водорода, компенсирующееся респираторным алкалозом.

Почки при нормальной беременности

- Увеличение в размере на 1-2 см (УЗИ).
Увеличение объема на 70% за счет сосудистого и интерстициального пространства
- Гидрокаликоз, дилатация лоханки и мочеточников (больше справа из-за декстраротации матки). У 30% женщин правосторонний пиелонефрит. У 80% женщин к концу беременности двухсторонний гидронефроз. Боли, увеличение креатинина — стентирование
- Во второй ½ беременности: учащенное мочеиспускание, дизурия (при отсутствии инфекции), никтурия, стрессовое недержание мочи
- У 20% — микрогематурия. Макрогематурия при выраженной компрессии правого мочеточника, геморрагическом цистите. Первичная почечная патология (IgA-N, болезнь тонкой ГБМ, СКВ, поликистоз почек!)
- Изолированная лейкоцитурия (до 3 в п/зр.)
- Суточная потеря белка, составляющая в норме 150мг\сут, за счет гиперфльтрации может нарастать до 300 мг/сут, альбуминурия менее 30 мг/ммоль или 0,3 мг/мг креатинина

Оценка функционального состояния почек при беременности

- $>0,097$ ммоль/л (97 мкмоль/л или 1,1 мг/дл, или удвоение базального значения креатинина крови при отсутствии заболеваний почек)
- Олигурия не отражает адекватно функцию почек
- Методы определения СКФ ?

Не рекомендуется оценивать СКФ по расчётным формулам:

- MDRD
- Кокрофта-Гольта
- CKD-EPI
- Цистатин-С (в 3-м триместре)

Лучше использовать клиренс креатинина или среднее из клиренсов мочевины и креатинина. Могут быть ошибки в оценке СКФ при выраженной дилатации мочеточников (при гидронефрозе). Умеренное повышение мочевины крови в сочетании с повышением уровня гемоглобина и гематокрита может указывать на уменьшение внутрисосудистого объема (гиповолемию)

Расчетные формулы (MDRD и др.) не могут использоваться для оценки СКФ при беременности

Группа пациентов	N	±SD СКФ инулин мл/мин	±SD pСКФ (MDRD) мл/мин	95%ДИ
Небеременные	23	97,6 (22,2)	85,7 (11,3)	-39,1-63,0
Неосложненная беременность	48	153,2 (24,2)	111,6 (19,6)	-26,7-110,2
Ранние сроки	24	150,6 (22,5)	117,5 (20,1)	-30,7-95,9
Поздние сроки	24	162,8 (41,9)	105,1 (16,9)	-27,4-128,9
Преэклампсия	10	104 (19,8)	86,5 (12,4)	-42,8-89,4
Беременность на фоне почечной патологии	15	91,1 (32,0)	63,8 (14,9)	-44,4-98,9

Оценка протеинурии при беременности

- Определение концентрации белка в суточной моче (правильность сбора — Кр. 15-20 мг/кг) $< 0,3$ г/сут (NB! В Федеральных клинических рекомендациях 2013 г. фигурирует 0,3 г/л в суточной моче.)
- Расчёт отношения белок/креатинин в разовой порции мочи в мг/мг — 0,3 или 30 мг/ммоль — (чувствительность 90-99%; специфичность 33-65%). Некоторые считают верхней границей нормы 0,15 мг/мг [Paranna R. 2008]
- Альбуминурия («микроальбуминурия») — < 30 мг/сут (предиктор преэклампсии?, показано исследование при гипертензии)
- Протеинурия более 5 г/24 часа (в 2013 году) не внесена в критерии тяжелой преэклампсии («preeclampsia with severe features») American College of Obstetricians and Gynecologists 2013
- Протеинурия более 0,3 г/сут — исключить ИМП, гидронефроз, предшествующую беременности патологию почек, заболевание почек de novo. При отсутствии всего выше перечисленного, артериальной гипертензии и биохимических данных в пользу ПЭ — «гестационная протеинурия»(?)
- Выраженность ПУ не коррелирует с тяжестью ПЭ и у 10% беременных может отсутствовать [Lindheimer M.D., 2010; Thornton C.E., 2010; Payne B., 2011]

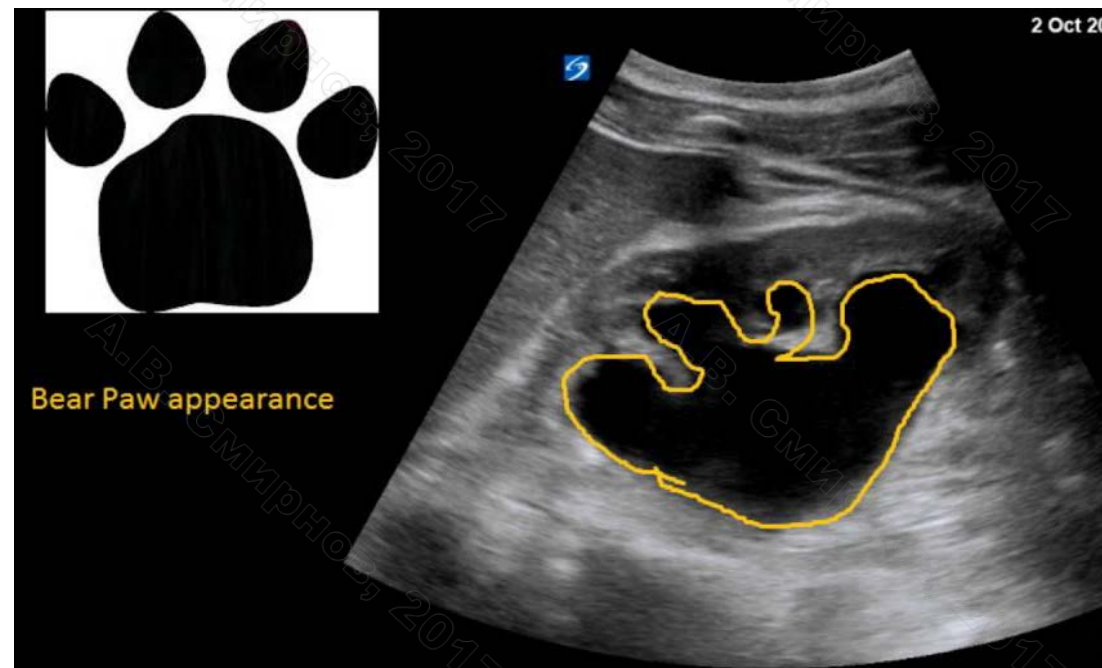
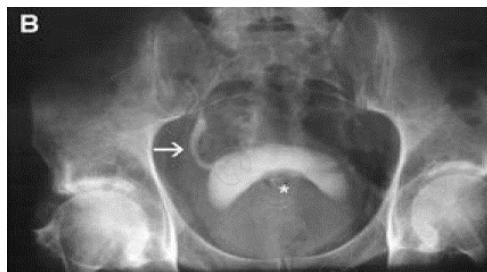
Почки при патологии беременных

- Инфекции мочевыводящих путей
- Острое повреждение почек (ОПП):
 - Гипоперфузионные синдромы
 - Преренальное ОПП
 - Острый ишемический тубулярный некроз
 - Острый кортикальный некроз
 - Гломерулярное ОПП
 - Преэклампсия (эклампсия)
 - Тромботические микроангиопатии
 - HELLP-синдром
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Инфекции мочевыводящих путей при беременности

- Изолированная бактериурия
- Острый пиелонефрит (1-2% беременных)
- Острый цистит, чаще в послеродовом периоде (катетеризация)
- Беременность не инициирует и не интенсифицирует камнеобразование (щелочная моча), но во 2-ом и 3-ем семестрах способствует отделению предсуществующих конкрементов

Дилатация мочеточников, гидрокаликоз, гидронефроз



Изолированная бактериурия (1)

- Осложняет течение беременности в 2-10% случаев, может отмечаться без сопутствующей лейкоцитурии. Часто сопровождается нарушением концентрационной способности почек. У женщин с ИМП в анамнезе целесообразен ежемесячный скрининг во время беременности
- Значение
 - У 80% острый пиелонефрит
 - Риск преждевременных родов
 - Внутриутробная задержка роста плода
 - Снижение веса новорожденных
 - Повышение риска развития преэклампсии

Изолированная бактериурия (2)

- Диагностика
 - Только посевы мочи
 - 1 исследование до 20 недель выявляет около 50% больных
 - 3 исследования (1 раз в триместр) выявляет около 80% больных
 - $>10^5$ колоний (при отсутствии клиники) E.coli $>70\%$
- Тактика
 - Должна подвергаться лечению
 - Ампициллин, амоксициллин (500 мг х 3 р., 3 дня)
 - Амоксициллин/клавулановая кислота (625 мг х 3 р., 5 дней)
 - Фосфомицин (однократно 3 г) — препарат выбора
 - Нитрофураны. Фуромаг 50 мг х 3 р. 7 дней
 - Резерв: цефуроксим 250-500 мг х 2 р. 7 дней
 - Бисептол, тетрациклины, хлорамфиникол, хинолоны противопоказаны

Острый пиелонефрит (1)

- Чаще на 20 и 28 неделях.
Преморбидный фон: дилатация мочеточников, гидрокаликоз, гидронефроз, глюкозурия, аминоацидурия
- При наличии клинических симптомов диагностируется даже в случаях минимальной бактериурии ($<10 \times 2$ колоний в мл). Лейкоцитурия и дизурия могут отмечаться при физиологическом течении беременности. Значение имеют общие симптомы и их динамика: лихорадка, изменения со стороны крови.

Дифференциальный диагноз:
акушерская патология, острый аппендицит

Острый пиелонефрит (2)

- 100% госпитализация. УЗИ-контроль в динамике
- Гидратация (!). Контроль электролитов, креатинина. Антибиотикотерапия в/в первые 24-48 часов или до афебрильного состояния, затем перорально 10-14 дней
- Цефтриаксон 1 г/день в/в. Отсутствие эффекта требует исключения обструкции мочевыводящих путей
- + гентамицин (3 мг/кг в день) при подозрении на грамотрицательный сепсис (посевы крови)
- Резерв: цефотаксим, ванкомицин, пиперациллин

Почки при патологии беременных

- Инфекции мочевыводящих путей

- Острое повреждение почек (ОПП):

- Гиперперфузионные синдромы

- Преренальное ОПП

- Острый ишемический тубулярный некроз

- Острый кортикальный некроз

- Гломерулярное ОПП

- Преэклампсия (эклампсия)

- Тромботические микроангиопатии

- HELLP-синдром

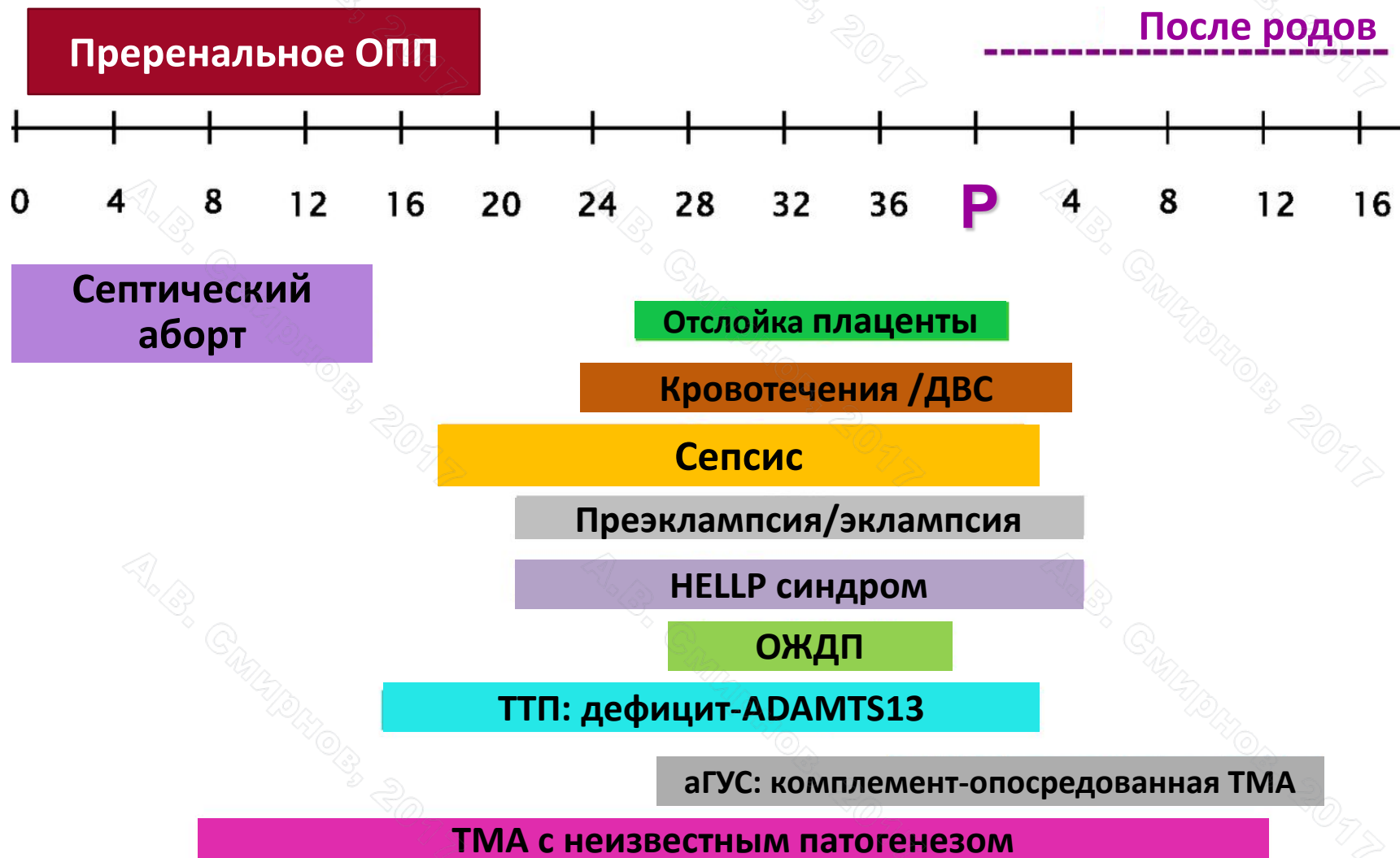
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

- Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Патогенетическая категоризация ОПП при патологии беременных

Патогенетическая категория	Причина
Преренальное ОПП, обусловленное острой гипоперфузией почек	Гестоз 1-й половины, кровотечение, рвота
Инtrarенальное ОПП <ul style="list-style-type: none">■ Болезни почечных сосудов крупного калибра (острый кортикальный некроз)■ Острый тубулярный (ишемический) некроз■ Болезни почечных сосудов мелкого калибра и гломерул (гломерулярное ОПП)■ Острые болезни тубулоинтерстиция	Тромбоз крупных сосудов: ДВС, шок Исход преренального ОПП Гломерулярный эндотелиоз (преэклампсия) Тромботическая микроангиопатия Воспаление (О. пиелонефрит)
Постренальное ОПП, обусловленное острой обструкцией мочевыводящих путей	Обструкция мочеточников — 5%

Основные причины ОПП во время беременности в зависимости от срока развития



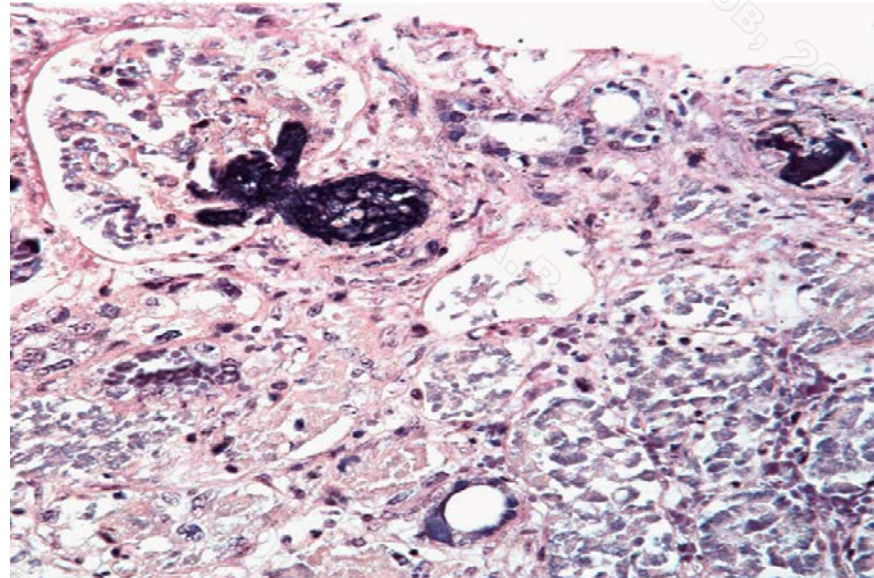
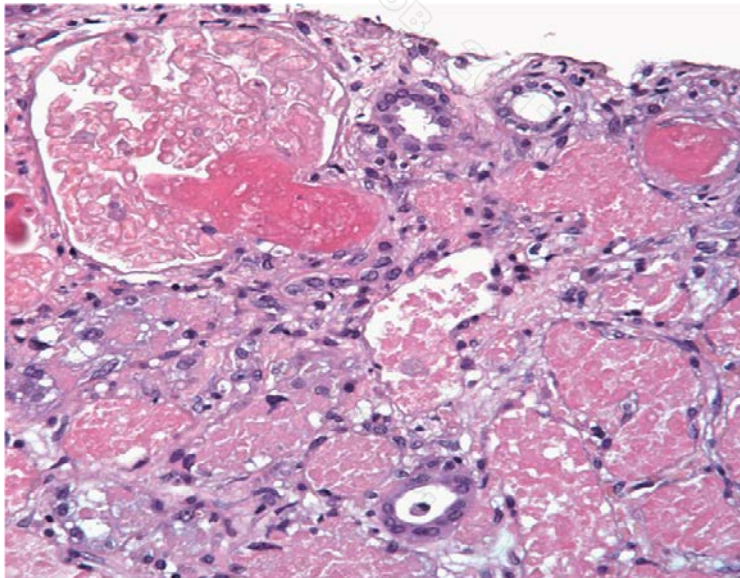
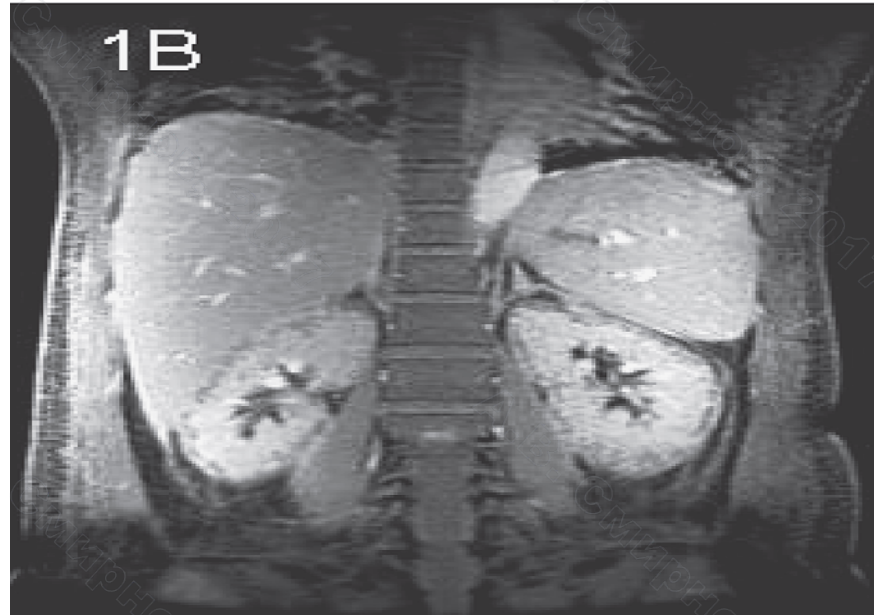
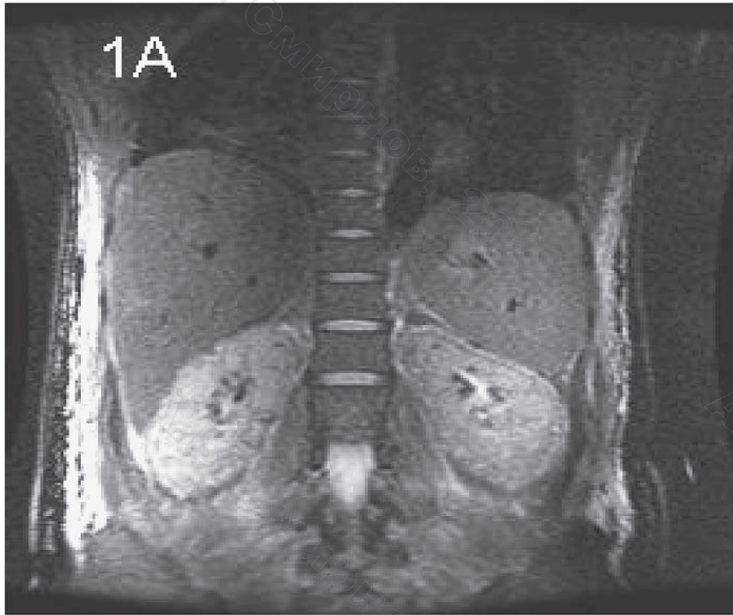
Патогенез острого кортикального некроза при акушерской патологии



Острый кортикальный некроз

- 1,5-2% всех случаев ОПП в развитых странах и 3-7% — в развивающихся [Prakash J. et al., 1995; Grunfeld J.P. et al., 1980]
- В 50-70% случаев ОКН вызван: септический аборт, отслойка плаценты, ДВС-синдром [Prakash J. et al., 2007, Chugh K.S. et al., 1976]
- При беременности повышена чувствительность сосудистого русла к действию эндотоксинов грамотрицательных бактерий по механизму гиперчувствительности немедленного типа (феномен Шварцмана)

Острый кортикальный некроз



Почки при патологии беременных

- Инфекции мочевыводящих путей
- Острое повреждение почек (ОПП):
 - Гипоперфузионные синдромы
 - Преренальное ОПП
 - Острый ишемический тубулярный некроз
 - Острый кортикальный некроз
 - Гломерулярное ОПП
 - Преэклампсия (эклампсия)
 - Тромботические микроангиопатии
 - HELLP-синдром
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Классификация гестозов

■ Хроническая гипертензия (первичная и вторичная)

- АД $\geq 140/90$ mm Hg на сроке беременности < 20 недель
- СПБ < 0.3 г/сут (или отсутствует)
- Указания в анамнезе на АГ (первичную или вторичную)

■ Гестационная гипертензия

- АД $\geq 140/90$ mm Hg на фоне беременности ≥ 20 недель
- У 30% перерастает в преэклампсию (!)
- СПБ < 0.3 г/сут (или отсутствует)
- АД возвращается к норме в течение 3 мес. после родов

■ Преэклампсия (осложняет течение беременности у 5%)

- АД $\geq 140/90$ mm Hg на фоне беременности > 20 недель (два измерения с интервалом более 2-х часов)
- СПБ ≥ 0.3 г/сут (протеинурия)
- Отсутствие в анамнезе АГ и указаний на первичное заболевание почек
- Внекритериальный показатель: уровень мочевого к-ты > 5.5 мг/дл

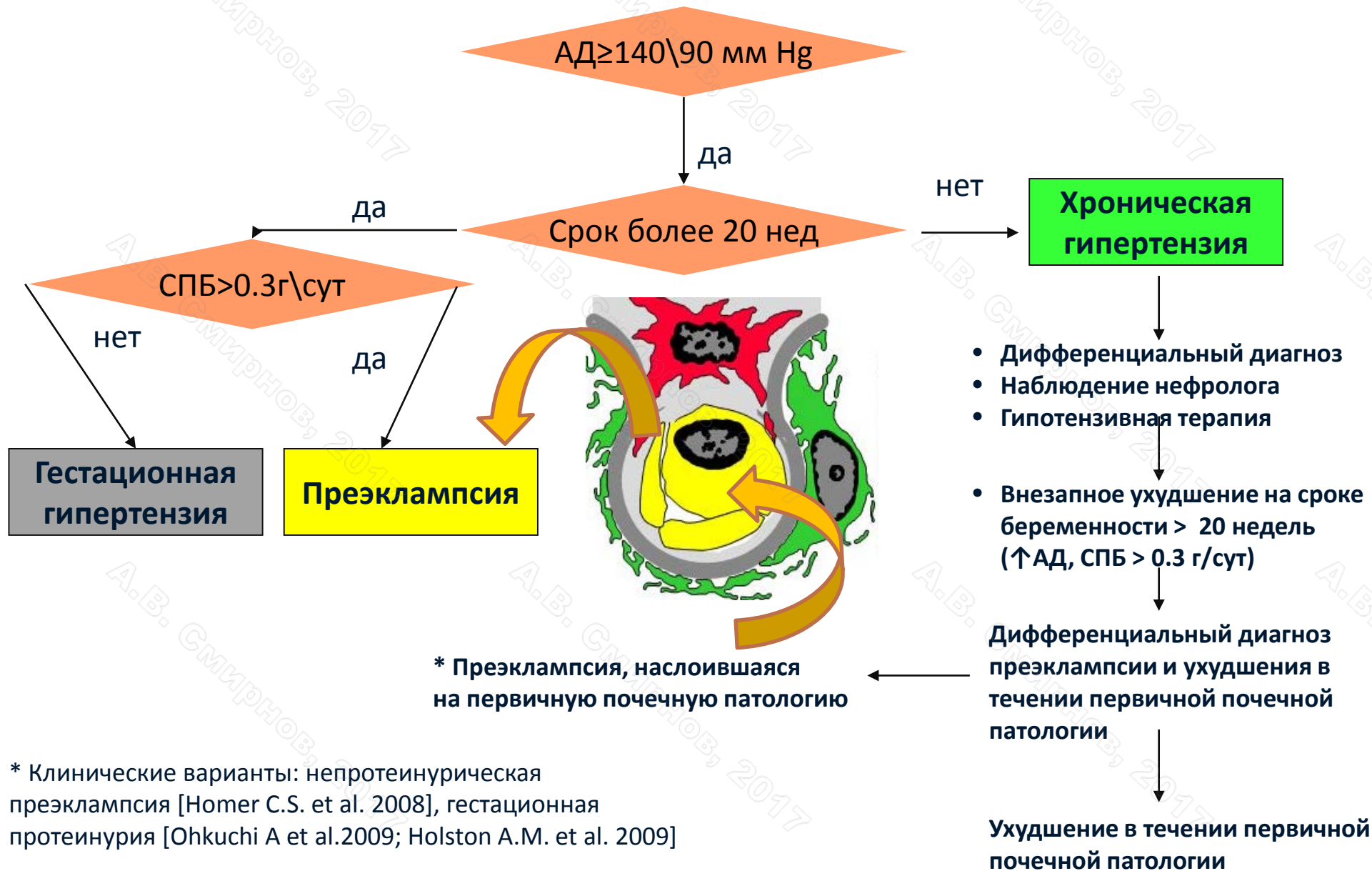
■ Преэклампсия, наложившаяся на заболевание почек (первичную или вторичную почечную патологию)

- Внезапное ухудшение течения беременности после 20 недель: нарастание протеинурии, ухудшение течения АГ, гиперурикемия

Эклампсия

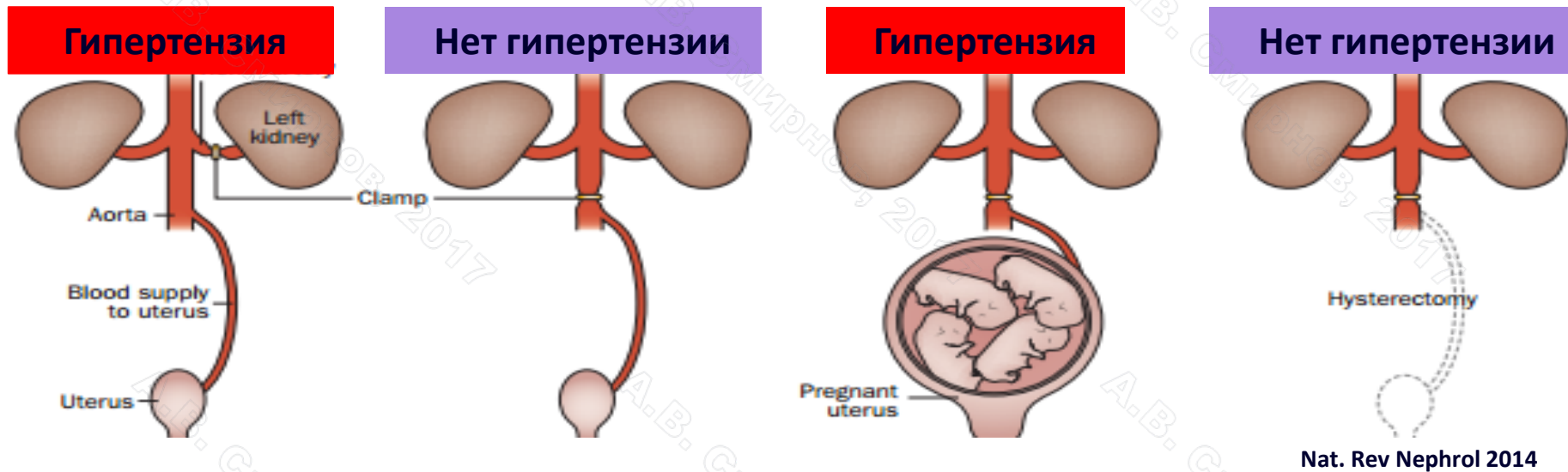
- Симптомы со стороны ЦНС (головная боль, гиперрефлексия, клонус)
- В 30% случаев развивается без предшествующей ПЭ

Алгоритм диагностики гестозов

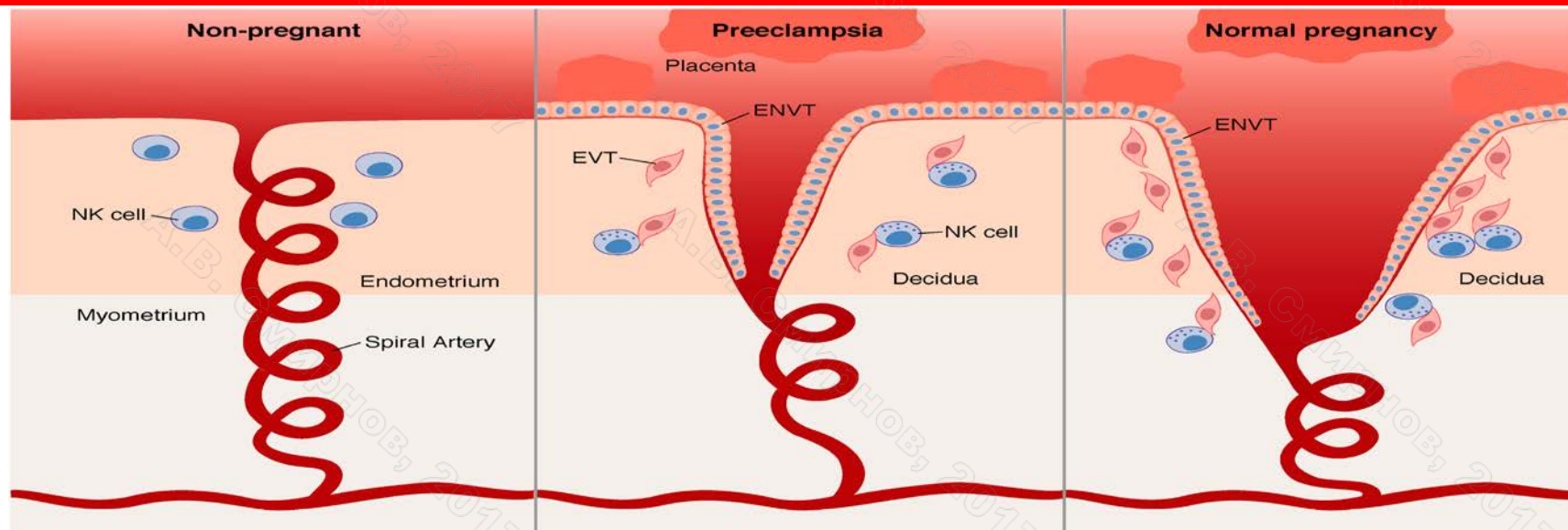


* Клинические варианты: непротеинурическая преэклампсия [Homer C.S. et al. 2008], гестационная протеинурия [Ohkuchi A et al. 2009; Holston A.M. et al. 2009]

Ишемия плаценты – инициальный фактор развития ПЭ



Нарушение процесса ремоделирования спиральных артерий миометрия при ПЭ



Патогенетическая роль s-Flt-1 (растворимая fms-подобная тирозин-киназа 1) и s-эндоглина в развитии гломерулярного эндотелиоза

PIGF-плацентарный фактор роста

Ишемия плаценты

Нормальная беременность

Преэклампсия

s-Flt-1 и s-эндоглина

sFLT-1

TGF- β 1

sEng

VEGF

sFLT-1

TGF- β 1

VEGF

Клеточная мембрана эндотелиоцита

Alk5

T β RIII

Eng

FLT-1

Alk5

T β RIII

Eng

FLT-1

↓ NO

↓ простациклина

Нормальная эндотелиальная релаксация и функция

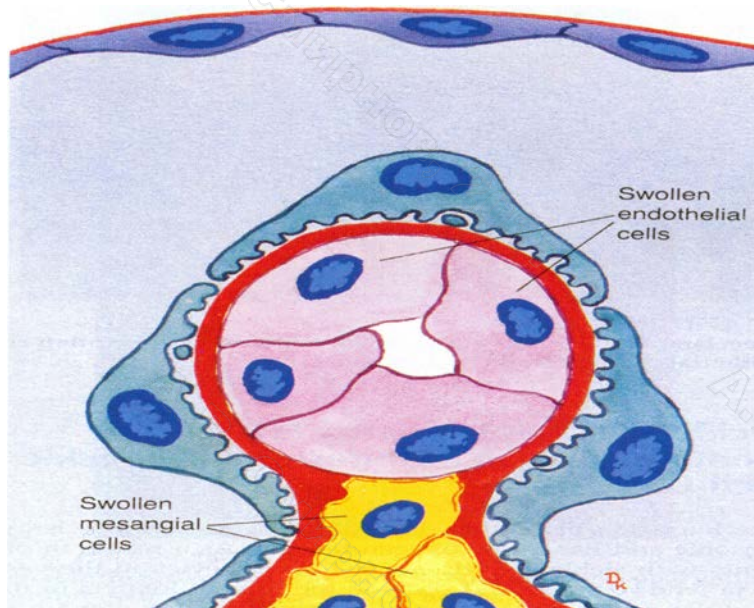
Эндотелиальная дисфункция, нарушение релаксации, пролиферация эндотелия и потеря фенестр

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и почка

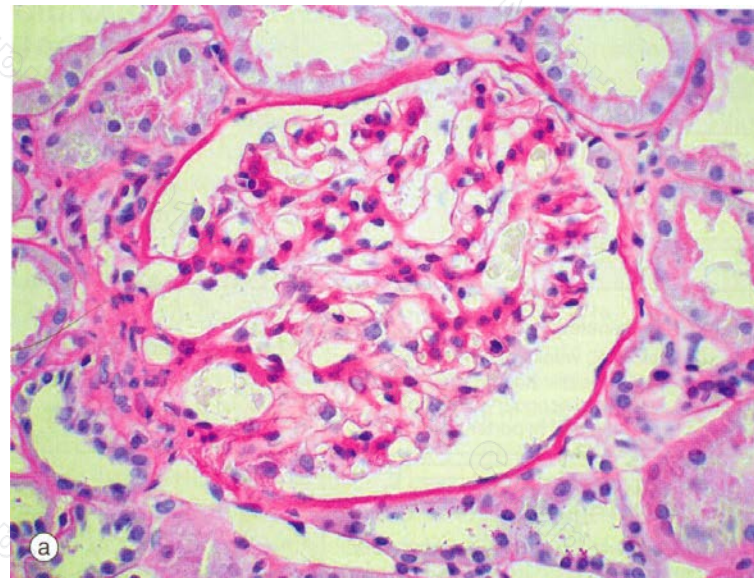
- Участвует в процессах дифференцировки и фенестрации эндотелия [Eremina V. et al. 2003]
- Регулирует экспрессию нефрина подоцитами, участвуя тем самым в патогенезе протеинурии [Sugimoto H. et al. 2003; Berkane N. et al. 2007]
- Способствует восстановлению гломерулярных капилляров и ускоряет резолюцию экспериментального гломерулонефрита [Masudo Y et al. 2001; Shimizut et al. 2004]
- Использование анти-VEGF-антител (бевацизумаб) в лечении колоректального рака может осложниться развитием гломерулярного эндотелиоза [Kabbinavar F. et al. 2003; Fremina V. et al. 2008; Hertig A. et al. 2008]

Преэклампсия — гломерулярный эндотелиоз

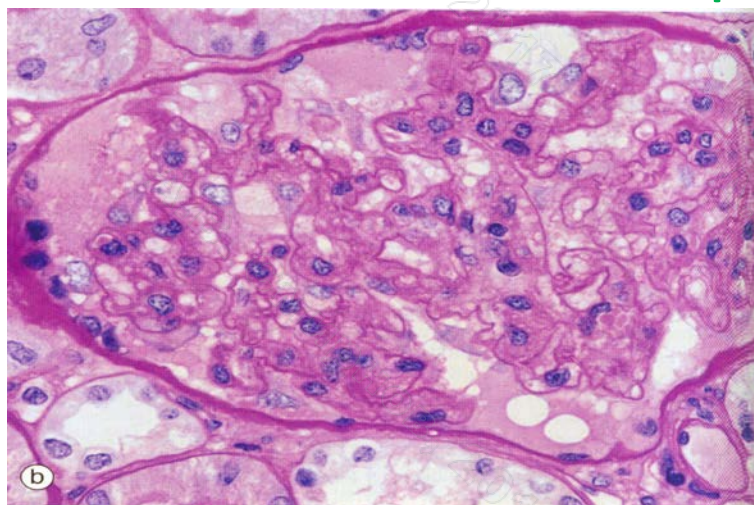
Схема



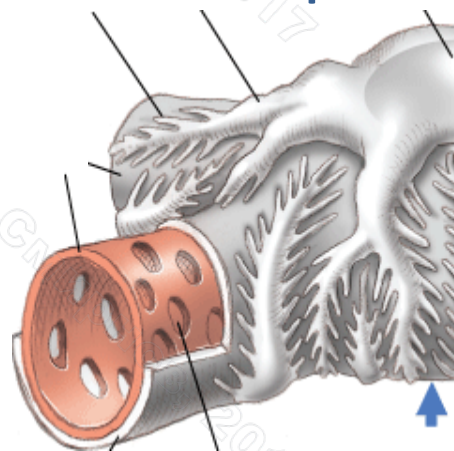
Норма



Преэклампсия



Норма

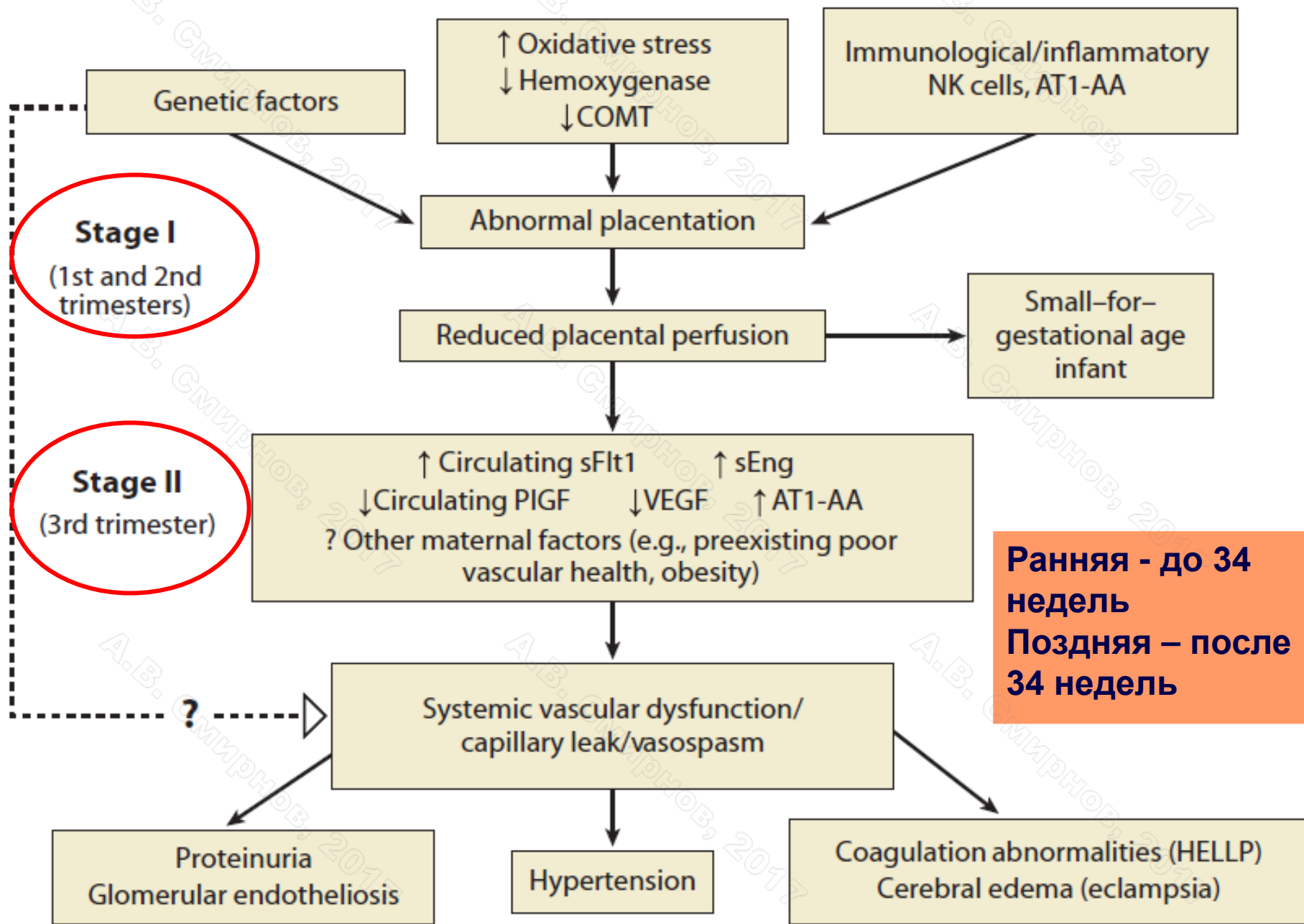


Преэклампсия



Набухание эндотелия
и потеря фенестр

Патогенез преэклампсии



Преэклампсия

Системный патологический процесс, развивающийся на фоне беременности сроком 20 недель и более, патогенетически связанный с плацентой (плацентарная болезнь), характеризующийся формированием в организме матери (но не плода) дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных факторов, что обуславливает развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, являющейся причиной образования гломерулярного эндотелиоза (артериальная гипертензия, гиперволемия, отеки, протеинурия, снижение СКФ), поражения эндотелия синусоидов печени и гиперкоагуляции (тромбозы сосудов внутренних органов)

Эклампсия

При отсутствии лечения и/или родоразрешения развивается судорожный синдром, обусловленный отеком головного мозга (нарушение ГЭБ, вследствие поражения эндотелия + артериальная гипертензия), ТМА и констрикцией церебральных артерий, что носит название эклампсии (eklampsis – греч. вспышка, внезапное возникновение).

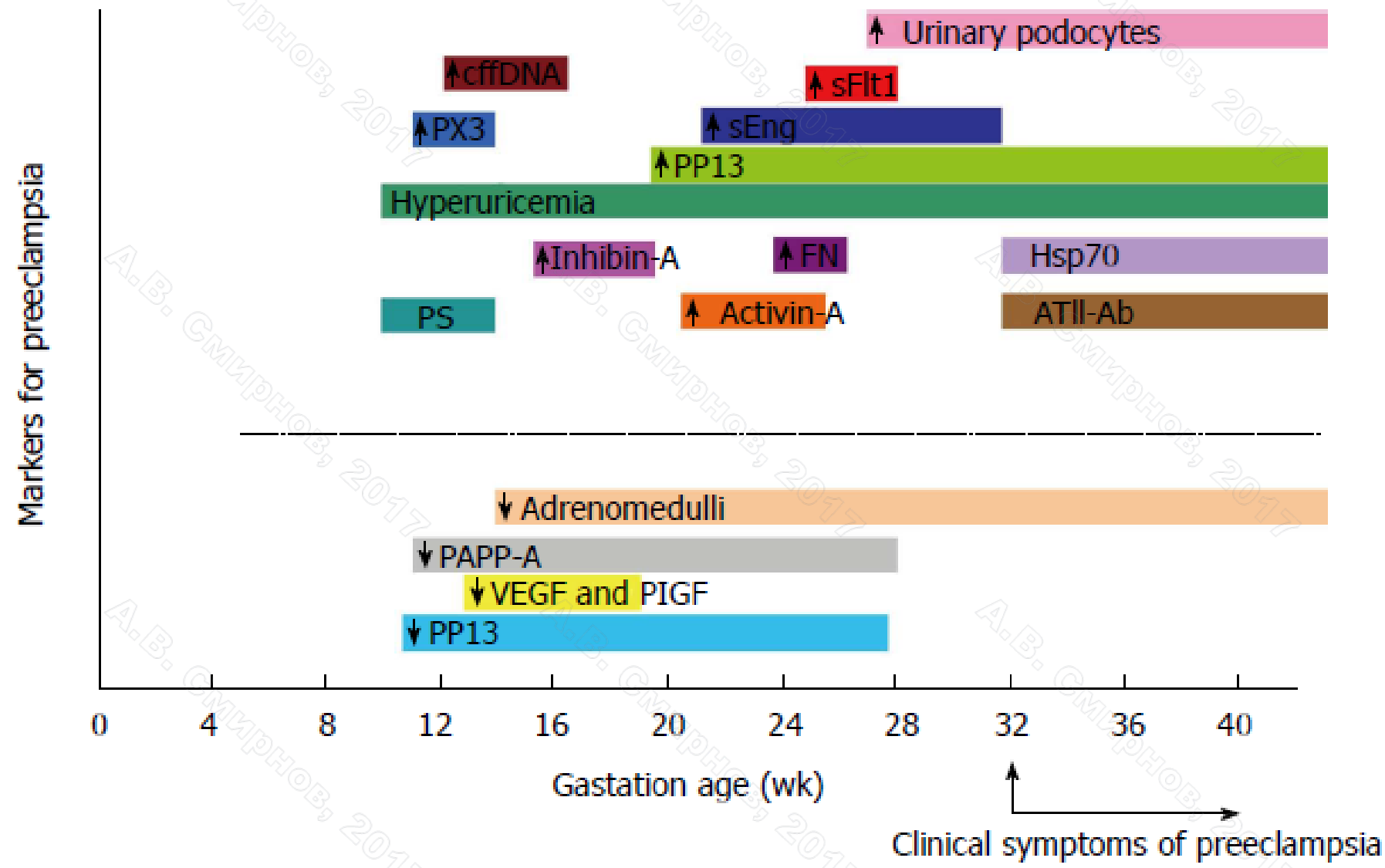
Судорожный синдром у женщины с преэклампсией, при исключении других его причин, носит название grand mal

Иногда судорожный синдром развивается через несколько дней (обычно 4 дня) после родов, а в редких случаях через 3-4 недели

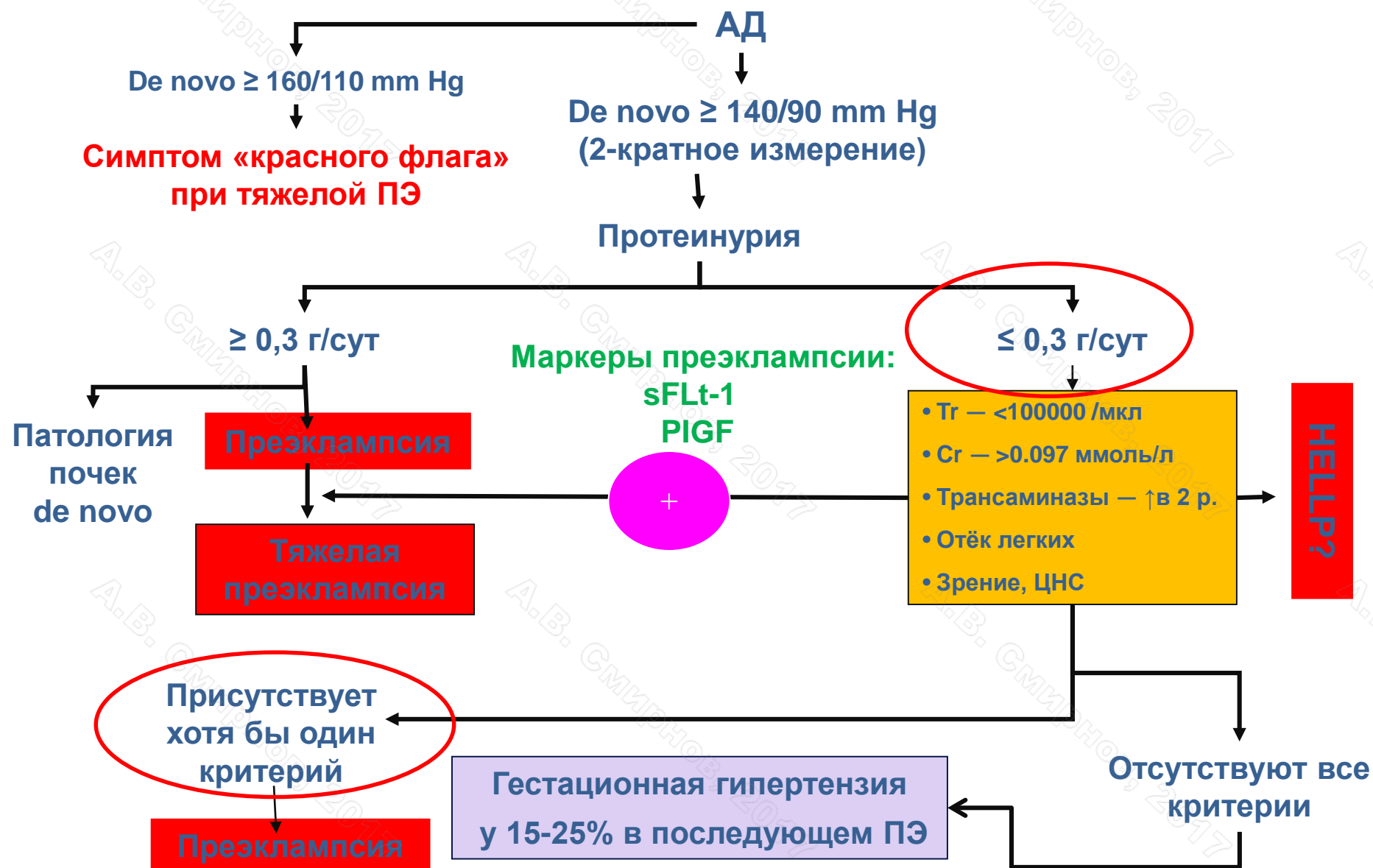
Низкая специфичность рутинных маркеров ПЭ в клинике

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
Альбуминурия («микроальбуминурия»)	100	77,6
Мочевая кислота	80	73,5
Протеинурия	100	61,2
Креатинин	70	79,6
рСКФ	90	53,1

Биомаркёры в диагностике ПЭ



Междисциплинарный алгоритм оценки АГ при сроке беременности более 20 недель



Преэклампсия и ОПП

- Обычно ↓ СКФ на 30-40% и незначительное повышение уровня креатинина (KDIGO I или II стадии) отражает гломерулярный эндотелиоз, суживание эндотелиоцитов и обструкцию капилляров
- ЗПТ может потребоваться при тяжелой преэклампсии с целью ликвидации перегрузки объемом
- ОПП может быть связана не непосредственно с преэклампсией, а с преренальными причинами (кровотечение, отслойка плаценты, ДВС) и развитием ОН
- ОПП бывает чаще, когда преэклампсия сочетается с HELLP-синдромом (3-15%)
- Функция почек начинает восстанавливаться с 2-3го дня после родоразрешения и нормализуется в течение 8 недель. Альбуминурия может персистировать
- Высокий риск ТПН в последующем

Лечение гестационной гипертензии (1)

Острая гипертензия (АД $\geq 170/110$ мм Hg)

- Лабеталол 50 мг в/в струйно каждые 20 мин до суммарной дозы 300 мг
- Нифедипин SR — 20 мг per os. Адалат 50 мл (5 мг) 6,3-12,5 мл/час
- Гидралазин: 5 мг в/в струйно каждые 20-30 мин до 20 мг, затем инфузии 5-10 мг/час
- Нитроглицерин 1-2 мг/час (10-20 мг)
- **После родоразрешения:** Урапидил (эбрантил) 25 мг в/в затем инфузия 100-200 мг на физ. растворе

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-1 противопоказаны

Лечение гестационной гипертензии (2)

Хроническая гипертензия ($AD \geq 140/90$ мм Hg)

■ Препараты первой очереди

- метилдопа: 500-2000 мг/сут per os
- клонидин: 0,2-0,8 мг/сут per os
- окспренолол (тразикор): 80-480 мг/сут per os
- метопролол 25-100 мг/сут (макс. доза — 200 мг/сут)
- лабеталол: 200-1200 мг/сут per os
- амлодипин (резерв): 5-10 мг/сут 1 раз

■ Препараты второй очереди

- гидралазин: 25-200 мг/сут per os
- празозин: 1-10 мг/сут per os
- нифедипин SR: 40-100 мг/сут per os

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-1 противопоказаны

Лечение и профилактика гестозов

- Диета
 - ограничение соли
 - соли кальция
 - рыбные ненасыщенные жирные кислоты
- Низкие дозы аспирина (75-81 мг/сут)
- Антиоксиданты
 - Витамины С и Е

Лечение преэклампсии

- Срочное родоразрешение
- Декстран аферез s-Flt-1
- Профилактика осложнений в ходе подготовки к родоразрешению:
 - Неврологическая симптоматика
 - Диазепам 10-20 мг в/в (купирует судороги)
 - MgSO_4 : 4 г в/в в течение 20 мин, затем 1.5 г/час в течение 48 часов
 - Лечение острой гипертензии
 - при $\downarrow \text{Tr} < 20\text{-}40 \times 10^9/\text{л}$ – тромбоцитарная взвесь
 - при микроангиопатии
 - свежая плазма в/в
 - при ОПП 3ст KDIGO
 - острый диализ

Почки при патологии беременных

- Инфекции мочевыводящих путей
- Острое повреждение почек (ОПП):
 - Гипоперфузионные синдромы
 - Преренальное ОПП
 - Острый ишемический тубулярный некроз
 - Острый кортикальный некроз
 - Гломерулярное ОПП
 - Преэклампсия (эклампсия)
 - Тромботические микроангиопатии
 - HELLP-синдром
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Синдром тромботической микроангиопатии



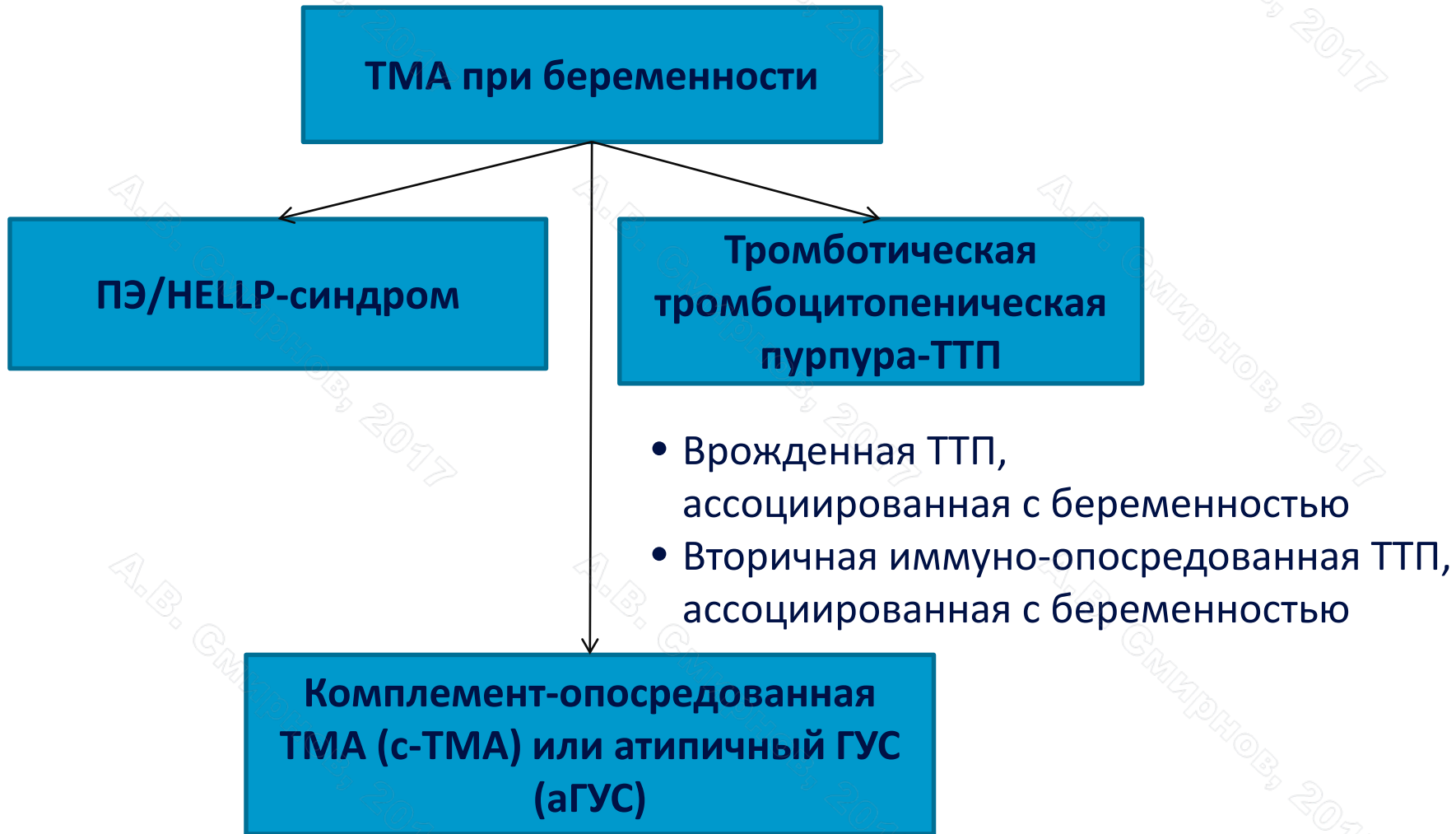
МАГАТ отмечается также при ДВС:

- Сепсис
- Отслойка плаценты
- Геморрагии

СИНДРОМ ТМА

- Тромбоз микрососудов
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА)
- Тромбоцитопения (Т) МАГАТ

Синдром тромботической микроангиопатии при беременности



Лабораторные критерии HELLP-синдрома (Weinstein L., 1982)

- Гемолиз (Hemolysis):
 - ↓Hb; шистоциты (шлемовидные клетки)
 - ↑билирубина > 21 мкмоль/л
 - ↑ЛДГ > 600 U/л
 - Снижение уровня гаптоглобина
- ↑печеночных энзимов (Elevated Liver enzymes)
 - ↑АСТ (гемолиз + гепатоцеллюлярный некроз)
 - ↑АЛТ (гепатоцеллюлярный некроз)
- ↓тромбоцитов (Low Platelet) sine qua non
 - < 100×10^9 /л или
 - класс I: $\leq 50 \times 10^9$ /л
 - класс II: $50 - 100 \times 10^9$ /л
 - класс III: $100 - 150 \times 10^9$ /л

HELLP-синдром

Клинические симптомы HELLP-синдрома

Чаще отмечаются на 28 или 36 неделе беременности; 1% от всех беременностей в США [Kuklina EV et al. Obstet Gynecol, 2009] или в 10-20% всех случаев преэклампсии

- Протеинурия – 86-100%
- Гипертензия – 82-88%

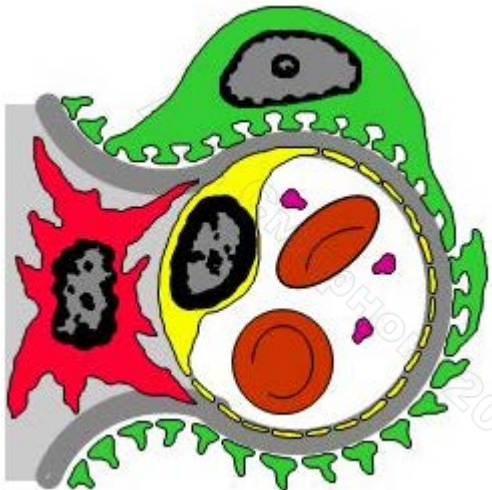
ВВ! У 15-20% беременных с HELLP-синдромом нет ни протеинурии, ни гипертензии

- Боли в эпигастрии и правом подреберье – 40-90%, редко субкапсулярная гематома печени или разрывы печени
- Тошнота, рвота – 29-84%
- Головная боль -33-61%
- Нарушения зрения – 10-20%
- Желтуха – 5%
- Кардинальное улучшение после родоразрешения

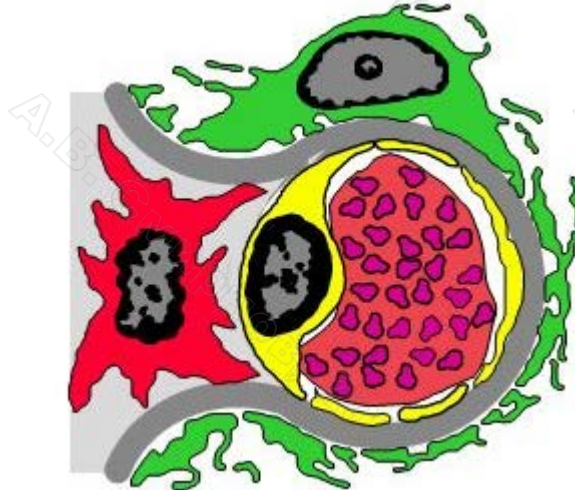
ТТП, ассоциированная с беременностью

- Возникает во 2-й или 3-й триместр беременности
- Патогенез ТТП: конституциональный дефицит ADAMTS-13 + физиологичное снижение ADAMTS-13 при беременности + ауто-ADAMTS-13-антитела + \uparrow WF
- Характер патогенетической терапии зависит от преобладания того или иного фактора (переливание крови, плазмаферез, ритуксимаб)
- Риск обострения во время беременности — 23-50%

Норма



ТТП: тромбоцитарные тромбы
гломерулярных капилляров



ГУС, ассоциированный с беременностью

- Возникает в послеродовый период (до 6 мес примерно 80% всех случаев)
- Патогенез: врожденные мутации генов (CFH или CFI) факторов, регулирующих активацию альтернативного пути активации комплемента (C_3 -конвертазы). Провоцирующие факторы: беременность, инфекции, кровотечение
- В 50-80% ТПН
- Лечение: плазмаферез и переливание плазмы крови, экулизумаб (моноклональное C_5 -антитело)



Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения тромботических микроангиопатий при беременности

Срок беременности

2-3 триместр

- Неврологические симптомы преобладают
- $Tr < 20\ 000$
- Антитромбин III в норме
- Трансаминазы в норме

ТТП

ADAMTS-13 < 10%

- Переливание свежзамороженной плазмы крови
- М.б. рецидивы
- На более поздних сроках родоразрешение
- На протяжении всего срока беременности прогноз благоприятный в легких случаях

≥ 20 недель

или в течение 24-48 часов
после родов

- АГ
- Протеинурия
- ↓СКФ
- ↓антитромбина III
- ↑трансаминаз

ПЭ

HELLP

ADAMTS-13 > 10%

- Диагностика в рамках ПЭ
- Родоразрешение
- После родов в течение 48-72 часов переливание плазмы крови
- Прогноз благоприятный в случае своевременного родоразрешения
- Персистирующее снижение Tr после родов: исключить ТТП

Послеродовый период (до 6 мес)

Клиника: ОПП в раннем
послеродовом периоде при
исключении других причин
(кровотечение, гипотония)

Комплемент-ТМА:

аГУС

ADAMTS-13 > 10%

- Переливание плазмы крови
- Экулизумаб
- Лечение гипертензии
- Острый диализ

Прогноз сомнительный,
может сформироваться ТПН

Указание на преэклампсию в анамнезе ассоциируется с увеличением:

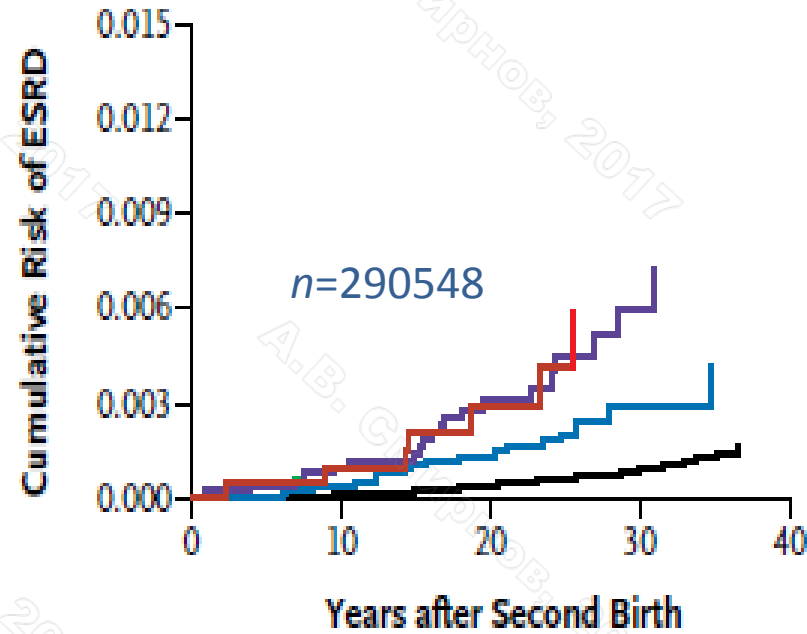
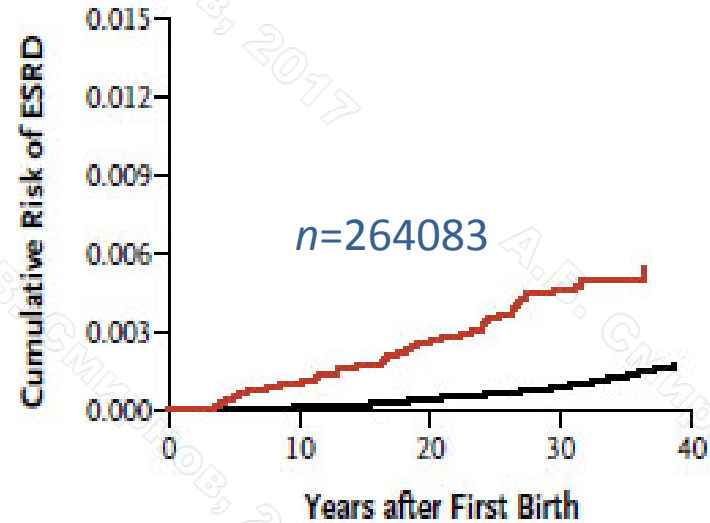
- Относительного риска общей смертности в 1.49 раза (95% ДИ 1,05-2,14)
- Относительного риска развития в последующие годы:
 - Артериальной гипертензии в 3,7 раза (95% ДИ 2,70-5,05)
 - ИБС в 2,16 раза (95% ДИ 1,86-2,52)
 - Венозных тромбозов и инсульта (фатального и нефатального) в 1,19 раза (95% ДИ 1,37-2,33)

Указание на преэклампсию в анамнезе не увеличивает относительного риска развития в последующие годы:

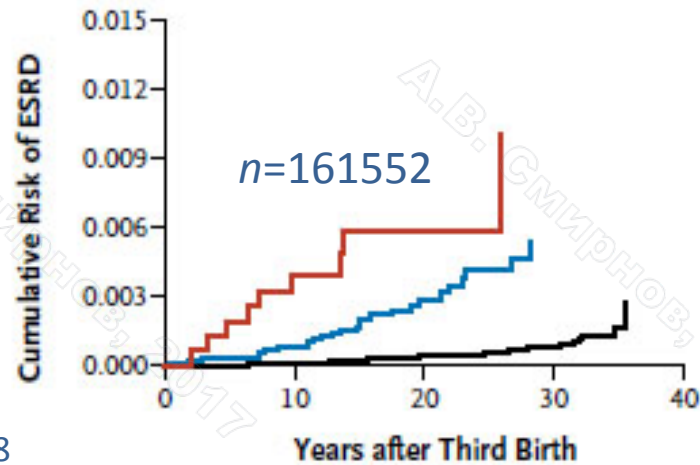
- Рака молочной железы
- Рака любой другой локализации

Преэклампсия (ПЭ) и высокий кумулятивный риск ТПН

A After One Pregnancy



C After Three Pregnancies



Послеродовой контроль за состоянием здоровья женщин, перенесших осложненную беременность

- Гестационная гипертензия
 - На 8 неделе после родов, а затем каждые 5 лет
 - Контроль АД
 - Уровень глюкозы крови
 - Липидный профиль
 - Креатинин крови (р-СКФ)
 - Рекомендуется:
 - Не курить
 - Снизить ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$

Послеродовой контроль за состоянием здоровья женщин, перенесших осложненную беременность (2)

Преэклампсия

- Контроль протеинурии на 4 и 8 неделе после родов
- При отсутствии ее снижения – консультация нефролога с целью проведения биопсии почки
- При тяжелой форме преэклампсии
 - Контроль антител к двухспиральной ДНК
 - Контроль коагуляционной системы

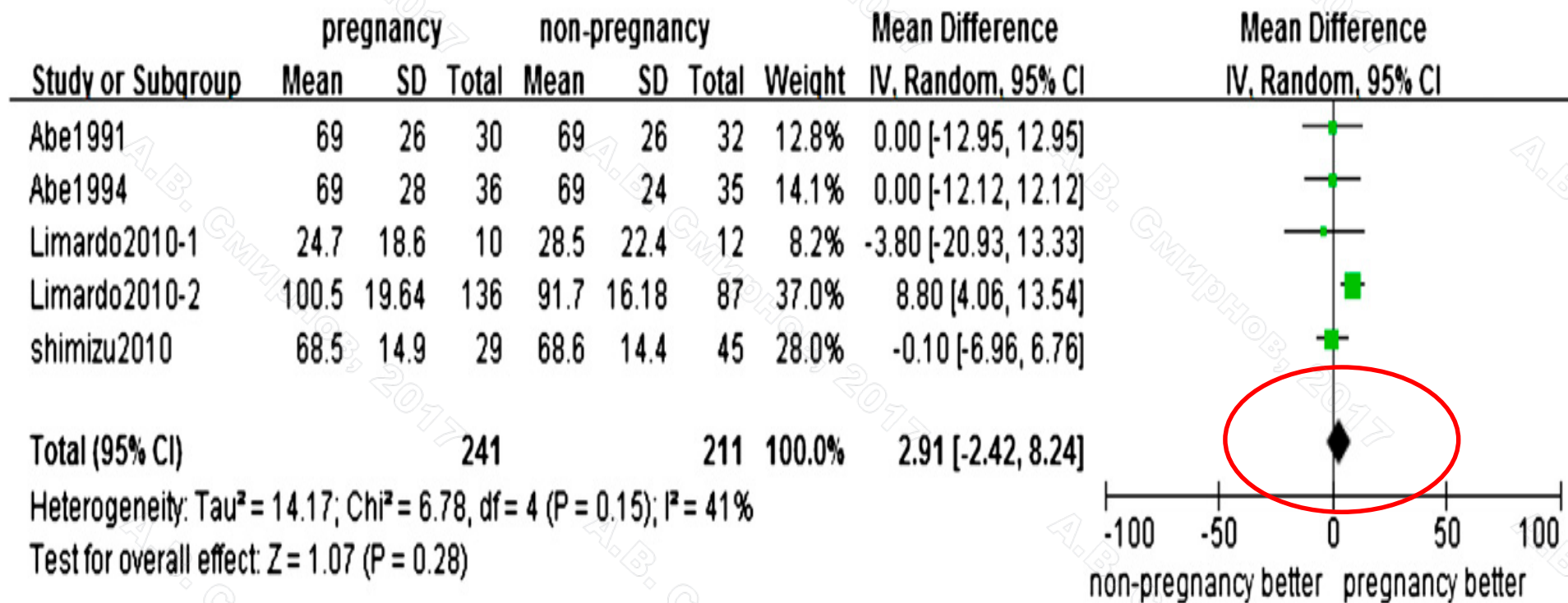
Обструктивное ОПП

- В 75% случаев спонтанное отхождение конкремента
- Обструкция мочеточников маткой
- Нефростома, стентирование при обтурации МВП
- При нормальной беременности
 - Правая лоханка: ↑ на 0.5 мм каждую неделю с 6 по 32 неделю.
Макс. D=20 мм
 - Левая лоханка: макс 8 мм к 20-й неделе

Беременность при почечной патологии

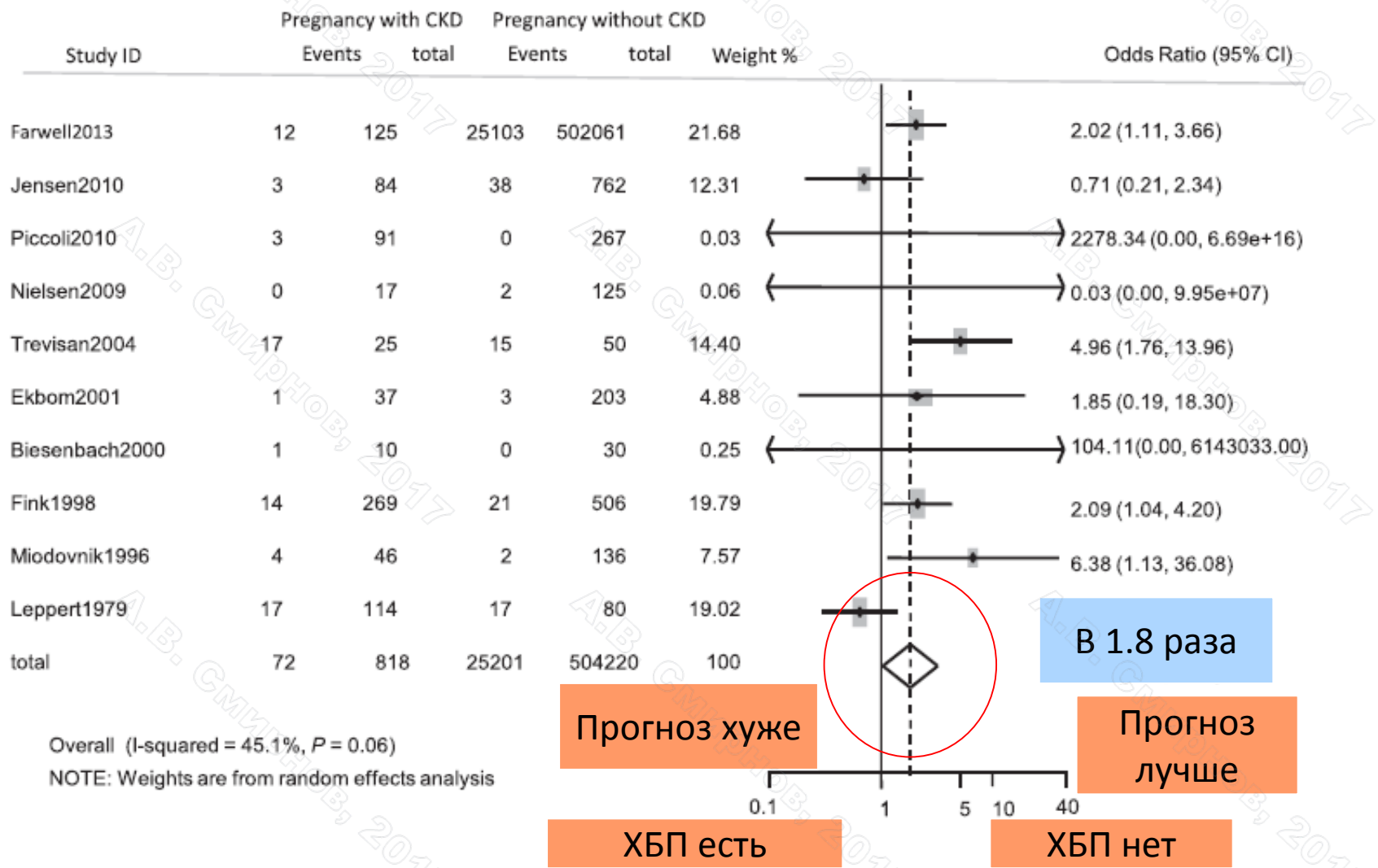
- Беременность при ХБП 1-4 ст
- Беременность при ХБП на фоне первичной гломерулярной патологии
- Беременность при ХБП на фоне вторичной гломерулярной патологии: СКВ, диабетическая нефропатия
- Беременность при ХБП 5 ст (при терминальной почечной недостаточности) на фоне проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ — гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки)

Влияние беременности на динамику функции почек у женщин с ХБП



ХБП выявляется у 6% женщин детородного возраста и у 3% беременных (Webster P. et al. Kidney Int 2017)

Беременность при ХБП и неблагоприятный прогноз для плода и новорожденного



Беременность при первичной гломерулярной патологии (1)

- При сохранной функции почек морфологическая форма нефропатии не оказывает влияния на ход беременности, родов и состояние плода
- Наличие выраженных сосудистых изменений в биоптате ассоциируется с высоким риском перинатальной смертности, но не сказывается на состоянии беременной
- Беременность и роды протекают без осложнений, а показатели здоровья новорожденного не отличаются от нормы, если СКФ в начале беременности ≥ 75 мл/мин, а АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. у пациенток с гломерулопатией (Munkhaugen J. et al., 2009)
- Риск снижения функции почек при гломерулопатиях в ходе беременности:
ХБП 1 ст. — 7,6%; ХБП 2 ст. — 12,6%; ХБП 3 ст. — 16,2%; ХБП 4 ст. — 20%

Blom K et al. Clin J AmSoc Nephrol 2017;12:1-11; Piccoli GB et al. JASN 2015; 26:2011-2022

Jones D.C. et al. 1996; Barcelo P. et al. 1986; Williams D 2007; Jungers P. et al. Lancet 1995;346:1122-1124;

Abe S. et al. Am J Obstet Gynecol 1985;153:508-514

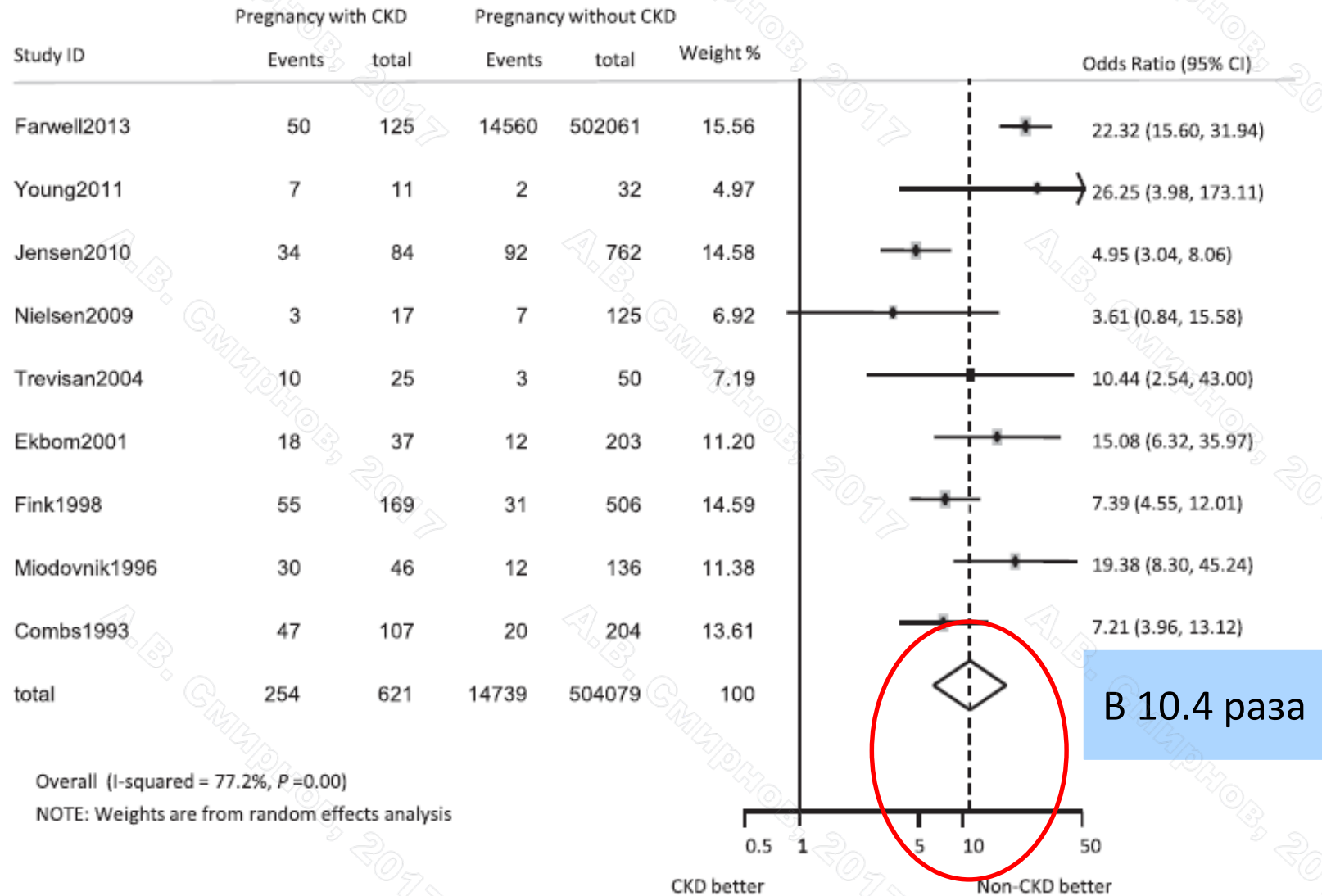
Беременность при первичной гломерулярной патологии (2)

- СКФ ≤ 40 мл/мин и/или протеинурия >1 г/сут, артериальная гипертензия, кортикальный тубулоинтерстициальный склероз и артериолосклероз при биопсии ассоциируются с осложненным течением беременности, с осложнениями для матери в виде ухудшения функции почек. Выживаемость новорожденных может быть достаточно высокой
- Протеинурия, как правило, нарастает (гломерулярная гипертензия) иногда до нефротического уровня (мочевая к-та в норме, если нет ПЭ)

Беременность при первичной гломерулярной патологии (3)

- Нефротическая протеинурия
 - В начале беременности плохой прогностический признак (смерть плода, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста)
 - В конце беременности не несет угрозы плоду
 - При снижении альбумина < 25 г/л — профилактика тромбозов
- Между нарастанием протеинурии и весом новорожденного отмечается обратная корреляционная зависимость
- При необходимости иммуносупрессии см. рекомендации СКВ
- Преэклампсия у ~ 60%

Относительный риск развития преэклампсии у беременных с ХБП



Дифференциальный диагноз преэклампсии и первичной почечной гломерулярной патологии

Показатель	Первичная гломерулярная патология	Преэклампсия
Протеинурия	До беременности, может нарастать на ранних сроках за гломерулярной	После 20 недель беременности
Гипертензия	< 20 недель	≥20 недель
Осадок мочи	Ер, цилиндр	Нет, м.б. при сопутствующем цистите
Мочевая кислота (sFlt-1! и PLGF!)	Повышена при нефропатии	Повышена концентрация в крови (270 ммоль/л)
Тромбоцитопения	При тяжелой нефропатии	При тяжелых формах ПЭ
Печеночные ферменты	Норма	Повышены при средней и тяжелой формах ПЭ

Важна динамика показателей!

Ведение беременных с ХБП: общие принципы

- Отменить: статины, и-АПФ, АТ₁-блокаторы
- Профилактика преэклампсии: Аспирин 75 мг/сут, начиная с ранних сроков беременности — с 12-16 до 36 недели + фолиевая кислота 5 мг/сут + кальций 1 г/сут
- Контроль АД < 140/90 мм рт.ст.
- Контроль гематокрита и уровня альбумина крови (гиповолемия, в/в физиологический раствор не более 1 л в стационаре)
- При СПБ > 3 г/сут — низкомолекулярный гепарин (эноксапарин 40 мг/день п/к), продолжить применение в течение 6 недель после родов
- Контроль СКФ (клиренс креатинина) — ежемесячно, СПБ 1 р. в 2 нед., мочева кислота — ежемесячно, посев мочи — ежемесячно, общий анализ мочи 1 раз в 2 недели, креатинин крови ежемесячно, Hb ежемесячно (наслоение преэклампсии!)
- При Hb < 10 г/л — препараты железа (сахароза-Fe + EPO)
- Риск обострения гломерулярной патологии после родов в течение 1 года

Исходы беременности при ХБП

Уровень креатинина крови до беремен-ти	Вероятные почечные исходы	Вероятные последствия для плода/новорожденного
< 130 мкмоль/л (0,130 ммоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> • Необратимое ↓ СКФ у 10% женщин • Главные причины прогрессии ХБП – АГ и протеинурия 	У 90% — жизнеспособный плод и новорожденный, но в целом неблагоприятные последствия для ребенка (низкий вес) отмечаются чаще (ОР=1.88; 95% ДИ 1.27-2.79)
130-220 мкмоль/л (0,130-0,220 ммоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> • Необратимое снижение СКФ у 30% женщин, а в случаях неконтролируемой АГ — у 50% • У 10% впоследствии — ТПН 	<ul style="list-style-type: none"> • У 85% — жизнеспособный плод и новорожденный • В 60% случаев прерывание беременности из-за осложн-й (ПЭ, задержка роста плода)
>220 мкмоль/л (0,220 ммоль/л)	Очень вероятно прогрессирующее снижение СКФ вскоре после родов с формированием ТПН	Часто самопроизвольный выкидыш, Кесарево сечение — 70%, Родоразрешение < 37нед. 89%, < 34 нед. — 44%. Снижение веса у 75%, РО для нов. — в 70% случаев

Клинические предикторы врожденной олигонефронии и формирование АГ и ХБП у взрослого (пренатальное программирование)

- Низкий вес при рождении^{1,2,3}
- Преждевременные роды^{2,3}
- Уменьшение длины тела новорожденного^{4,5,6}
- Уменьшение массы почек (при рождении)^{7,8}
- Уменьшение объема почек (при рождении)^{9,10}

Manalich R. et al. 2000

1. Rodriguez M.M et al 2004
2. Hinchliffe S.A. et al. 1992
3. Hoy W.E. et al. 2008
4. Rossing P. et al. 1995
5. Speneer J. et al. 2001
6. Sichieri R. et al. 2000
7. Nyengaard J.R. et al. 1992
8. Zhang Z. et al. 2008
9. Schmidt I.M. et al 2004

Женщины со СКФ < 40 мл/мин и ПУ >1 г/сут

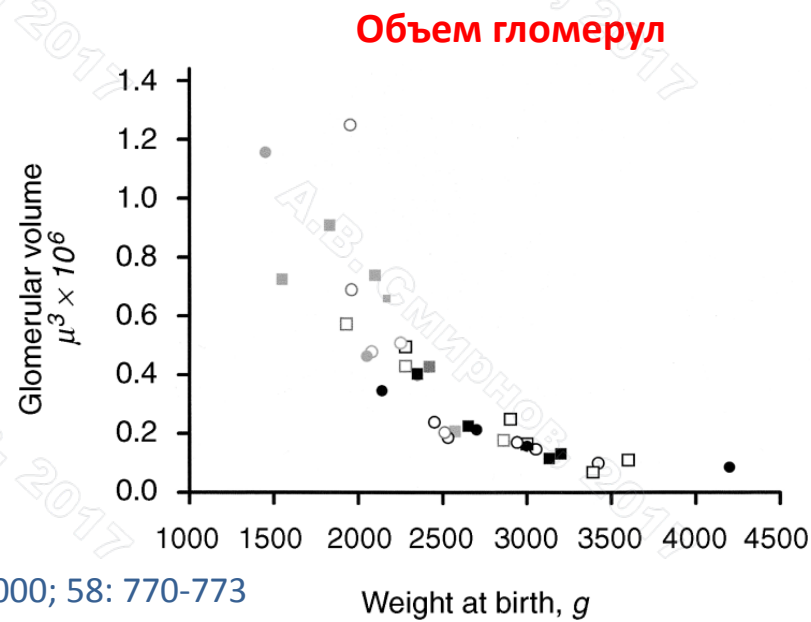
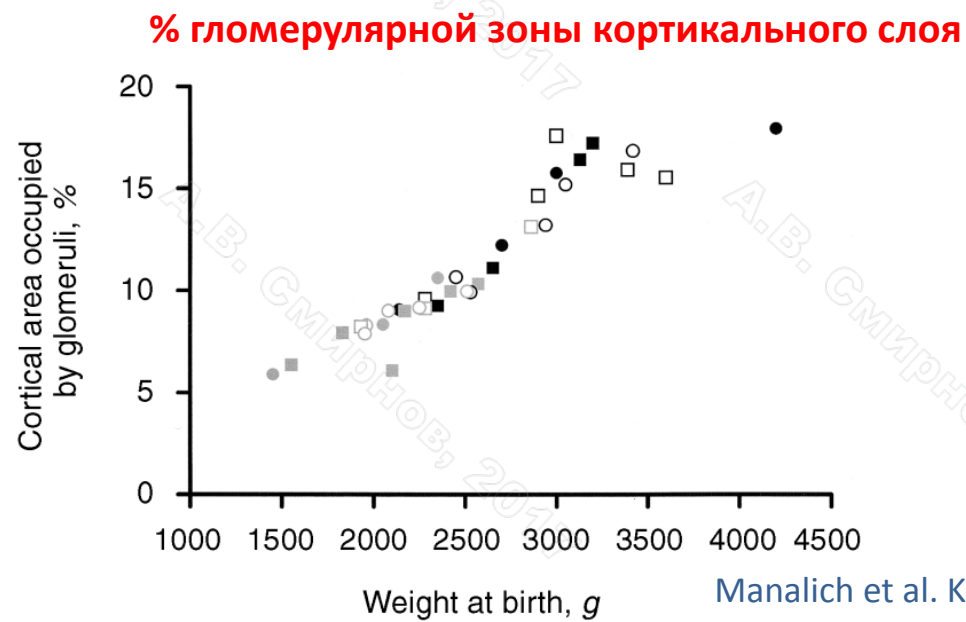
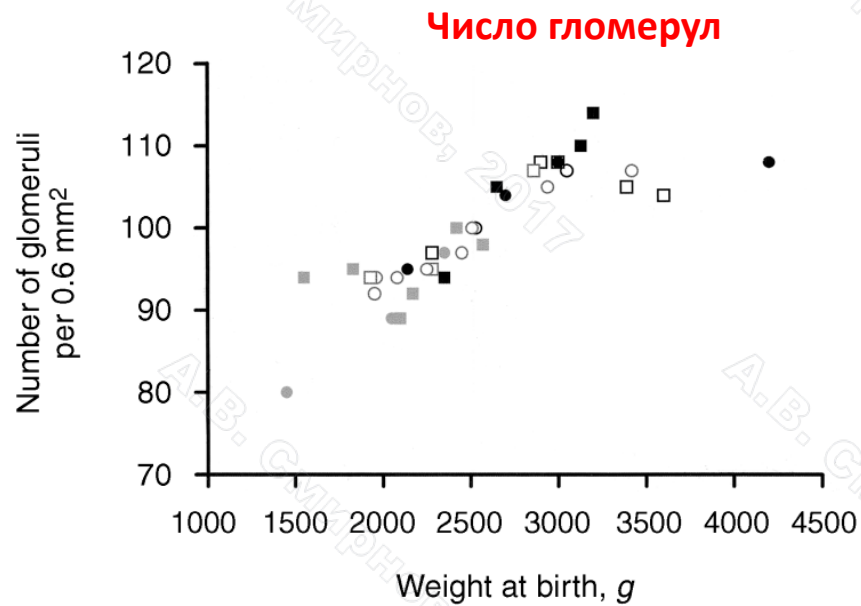
Роды: 33.5 ± 3.5 недель, вес новорожденного: 1864 ± 806 г

Женщины со СКФ > 40 мл/мин и ПУ <1 г/сут

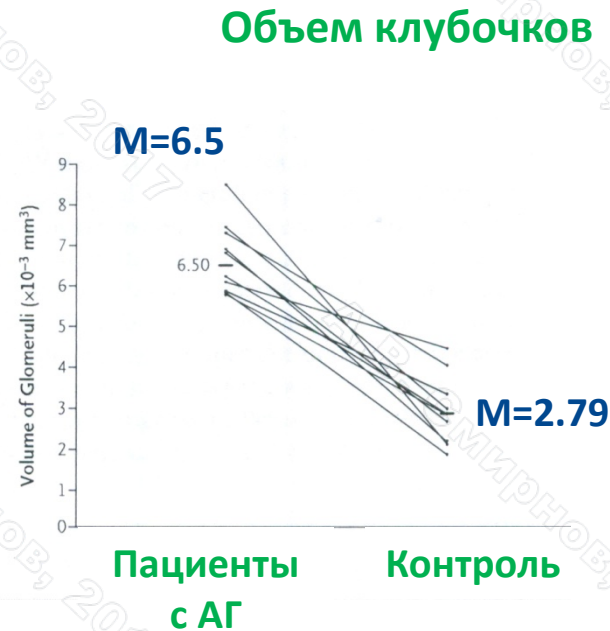
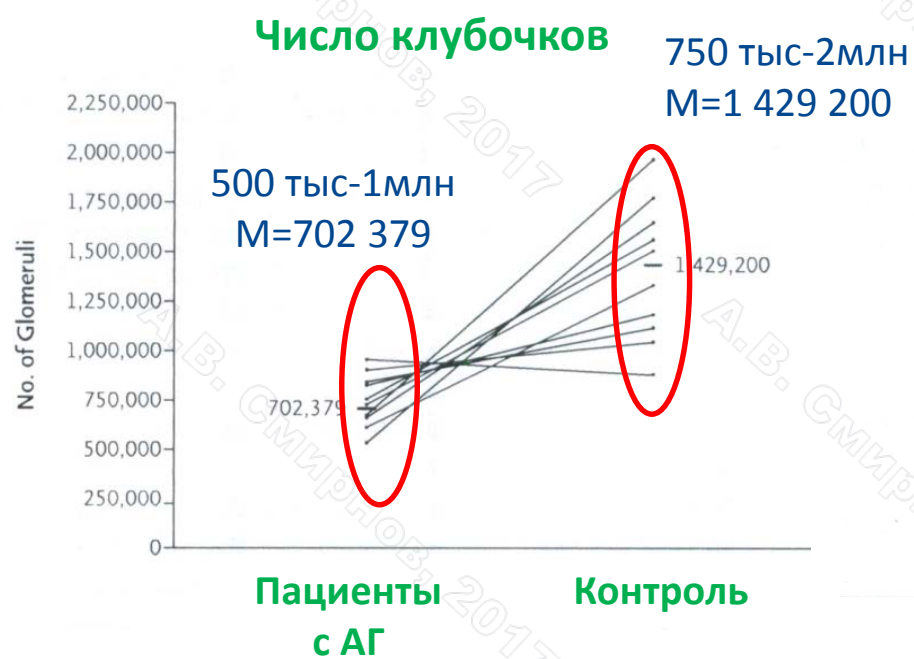
Роды: 36.7 ± 2.5 недель, вес новорожденного: 2519 ± 670 г

Imbasciati E et al. Am J Kidney Dis 2007;49:753-762

Число гломерул и их объем в зависимости от величины веса при рождении



Число клубочков и их объем у здоровых и у пациентов с артериальной гипертензией



Keller G. et al. NEJM 2003; 348:101-108

Группа (n)	Число* клубочков	Объем** клубочка ($\mu\text{m}^3 \times 10^6$)	Общий объем** клубочков (cm^3)
Здоровые (n=30)	1.010622	6.9	7.0
Пациенты с АГ (50)	743531	9,6	6,8
P	<0.0001	<0.00022	0.743

*- с учетом возраста, пола, расы и **- поверхности тела

Samuel T. et al. JASN 2005

Беременность и СКВ

• Предикторы неблагоприятных исходов:

- Активность СКВ на период зачатия
- Манифестация СКВ в период беременности
- ↑титр АФЛ-антител (волчаночный антикоагулянт), ↑днк-антител
- ↓функции почек, протеинурия в 1-м триместре
- Высокий титр анти- R_0 /SAA и анти L_a /SSP – индатор пренатальной волчанки и риск формирования у плода эндокардиального рубца, порока сердца, дисплазии соединительной ткани, пролапса митрального клапана, дисплазии аортального клапана, аортоэластоза. Показана динамическая ЭХО-КГ
- Низкий уровень С3 и С4, даже при отсутствии клинических проявлений

• Предикторы благоприятных исходов:

- Успешно леченный СКВ до беременности (за 6 месяцев)
- При отсутствии активности у 81% пациенток беременность протекает без осложнений, без последствий для ребенка
- Контроль АД в нормальных пределах гипертензия в течение 6 мес. до зачатия
- Отсутствие дисфункции почек
- Отсутствие АФЛ-антител, анти-ДНК, нормальный уровень комплемента
- Протеинурия < 500 мг/сут

Беременность и СКВ (продолжение)

- Не использовать микофенолат мофетил и циклофосфамид
- При необходимости поддерживающей терапии: преднизолон и азатиоприн. Преднизолон метаболизируется до неактивного кортизона плацентарной 11-бета-гидроксистероид- дегидрогеназой
- Все пациентки с СКВ должны продолжить прием гидроксихлорохина (риска для плода нет или он минимален)
- При обострении СКВ во время беременности:
 - Пульс – метилпреднизолон 500 мг/сут x 3 дня
 - Преднизолон 40 мг/сут per os
 - При стероидрезистентности: циклоспорин, такролимус, ритуксимаб в 1-ом триместре
 - Плазмаферез
 - Контроль АД
- СПБ > 1г/сут и/или АФЛ-антитела — низкомолекулярный гепарин
- Аспирин 75 мг/день + фолиевая кислота 5 мг/день
- У 30% женщин с ВН роды ранее 37 недель (против 11% женщин без ВН)

Беременность и диабет

- Гипергликемия ассоциируется с большим весом новорожденного и врожденными аномалиями развития
- При ДН в развернутой стадии — задержка внутриутробного роста плода (15-39%), в 2 раза увеличен риск внутриутробной смерти плода к 20 неделе
- Может появиться МАУ (гломерулярная гипертензия) на ранних сроках, которая является угрозой развития преэклампсии. У 72% женщин с ДН к концу срока беременности развивается ПУ нефротического уровня
- Сам диабет и особенно в сочетании с артериальной гипертензией является угрозой преэклампсии (35-64%)
- Должный контроль гликемии и АД улучшает течение беременности
- Беременность не увеличивает риск развития диабетической нефропатии

Рефлюкс-нефропатия и беременность

- Преэклампсия 75%
- Инфекция МВП 28-65%
- ↓ функции почек 13%
- Обструкция мочеточников 5%
- ↑ смертности плода 30%

Принципы ведения беременных с ХБП (продолжение)

Диализ

- Показания для ГД во время беременности:
СКФ 20 мл/мин, мочевины 18 ммоль/л
- ПД лучше заменить на ГД
(на период родов и 72 часа после родов только ГД),
если проводится ПД, то уменьшить объем заливки, но увеличить кратность обменов
- Белок диеты ↑ до 1,0 г/кг/день + 20 г/день для роста плода
- Аспирин 75 мг/сут и фолиевая кислота 5 мг/сут (профилактика ПЭ)
- Ежедневный или 6 раз в неделю ГД (диализное время 20-24 ч/неделя)
 - ↑K⁺ (3.5-4 ммоль/л), уровень Na⁺ в диализате в пределах 135 ммоль/л, ↓уровень бикарбоната (18-22 ммоль/л), уровень мочевины 15 ммоль/л (профилактика гидроамниона)
 - Нормоволемия(!), физикальный контроль отеков, биоимпеданс, гестационная прибавка в весе 0.5 кг/нед во 2 и 3-м триместрах
 - КТ/V – 1.6-1.8
 - Hb крови 11 г/дл (железо, Epo ↑ на 50-100%)
 - Контроль уровня фосфатов, кальция и вит. D в крови (доза вит. D и фосфат-биндеров может быть увеличена), эритропоэтин, железо
 - Контроль гепаринизации
- Возврат к прежнему диализному режиму в течение 2-х недель после родов
- Отменить иАПФ и АТ1. Альтернатива: метилдопа, лабеталол, нифедипин, метопролол
- Кесарево сечение в 50% случаев

Принципы ведения беременных с ХБП (продолжение)

Трансплантация почки

- Беременность планировать не ранее 12 месяцев после трансплантации
- Лучшие результаты, если: креатинин 125 мкмоль/л, ПУ < 500мг/сут, артериальное давление менее 140/90 мм.рт.ст.
- Отменить: микофенолат (замена на азатиоприн), сиролимус, такролимус (замена на циклоспорин)
- C_0 циклоспорина — 80-100 pg/ml (эффект разведения при беременности)
- Возможны роды естественным путем, перед родами увеличить дозу преднизолона
- Кормление грудью возможно, но не более 1 мес
- + общие принципы ведения беременности при ХБП

Спасибо за внимание!

