



Беременность и почки

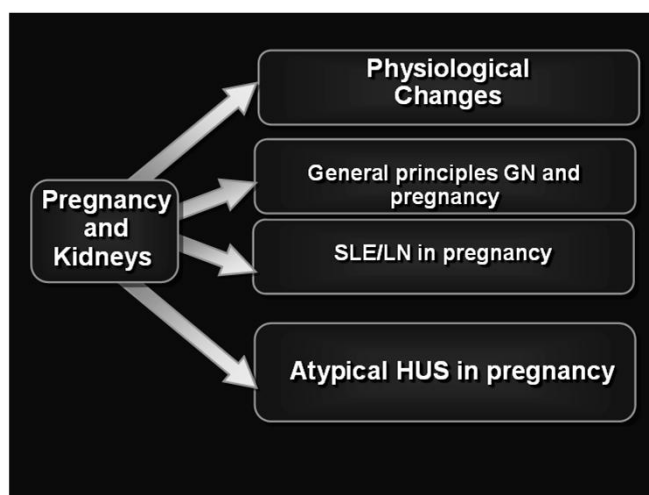
Dr. Vesna D. Garovic

Профессор медицины,
Отделение Нефрологии и Гипертензии
Клиника Майо, Рочестер, MN

Division of NEPHROLOGY
& HYPERTENSION

©2011 MEMER 1 slide 1

Беременность и заболевания почек



©2011 MEMER 1 slide 2

Физиологические изменения при беременности

- Физиологический гидронефроз, более выраженный с правой стороны
 - Вызванное прогестероном расслабление гладкой мускулатуры мочеточника
 - Сдавление мочеточника вследствие увеличения матки
- Увеличение СКФ до 50%
 - Увеличение сердечного выброса
 - ↑Кровотока в почке
 - Нормальная беременность: ↓Сг в среднем на 0.4 мг/дл
 - Уровень Сг 0.9 и выше может указывать на наличие заболевания почек



©2011 MEMBER 1 31603

Беременность у пациенток с ГН

- Физиологическое увеличение экскреции белка
 - Увеличенная СКФ
 - ↑Проницаемость гломерулярной базальной мембраны
 - Дальнейшее ухудшение у пациенток с протеинурическими заболеваниями почек и увеличением протеинурии в 3-м триместре
- Беременность влияет на иммунную систему
 - Изменение баланса Th1/Th2 с поляризацией Th2
 - ↓ Клеточно-опосредованный иммунитет, который может быть вреден для аллогенного плода
 - ↑ Продукция антител
 - ? Ауто-антитела
 - СКВ: болезнь женщин детородного возраста



©2011 MEMBER 1 31603

Действие беременности на предсуществующие болезни почек

- Наиболее значимая детерминанта прогрессирования почечной недостаточности – функция почек в момент зачатия
- Возможные сопутствующие факторы
 - Гипертензия
 - ↑ Протеинурия во время беременности
 - Инфекция мочевыводящих путей



©2011 MEMBER 1 slide 6

Действие беременности на предсуществующие болезни почек **Прогрессирование почечной недостаточности**

- Отсутствие побочных эффектов при $Cr < 1.4$ мг/дл ($124 \mu M$) и нормальном АД
- ↑ прогрессирование при $Cr \geq 1.4$ мг/дл ($124 \mu M$)
- $Cr \geq 3.0$ мг/дл ($265 \mu M$); прекращение беременности и материнская смертность
- Роль основного заболевания
 - СКВ/волчаночного нефрита
 - В ремиссии в течении 6 мес.



©2011 MEMBER 1 slide 6

Беременность и волчаночный нефрит

- 31 год, СКВ в течении 10 лет, 6 недель беременности
- в анамнезе 2 невынашивания, 2 тромбоза глубоких вен, инсульт
- Антифосфолипидный синдром
- До беременности принимала преднизолон, плаквенил, кумадин



©2011 MEMBER TRUSTS

Беременность и волчаночный нефрит

- отмена кумадина, плаквенила
- Начальная терапия
 - Дальтепарин 13,000 IU
 - Аспирин 81 мг ежедневно
- Продолжение Лабеталола в связи с гипертонией
- 12 нед. беременности: одышка, боли в груди
- КТ гр. клетки: «старый» тромб



©2011 MEMBER TRUSTS

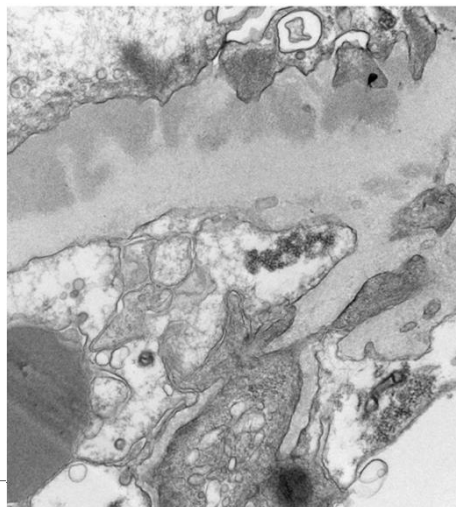
Беременность и волчаночный нефрит (ВН)

- Отрицательный результат Доплер-УЗИ нижних конечностей
- Усугубление протеинурии, гипертензии, Cr 1.6
исходный - с 1.0 мг/дл
- Нефротический синдром
- Биопсия почки: мембранозный ГН
- Преднизолон до 60 мг, Плаквенил начиная с 200 мг дважды в день



©2011 MEMPHIS LABORATORY

ЭМ: мембранозная нефропатия при СКВ



©2011 MEMPHIS LABORATORY

Беременность при ВН

- 3 недели спустя: в приемном отделении обнаружена одышка
- Остановка кровообращения, эффективная реанимация, переведена в клинику Майо
- Интубирована, седация, развилась олигурия, не отвечающая на диуретики, перегрузка объемом
- Потребовалась заместительная терапия



©2011 MEMER | 05/04/11

Беременность и волчаночный нефрит

- Начата ПЗПТ, потребовалось введение вазопрессоров, пульсы стероидов
- Документирована гибель плода
- Положительный апноэ-тест (тест на смерть мозга), поддерживающая терапия прекращена
- 2 основные проблемы
 - Риск обострения нефрита
 - Риск материнской смертности



©2011 MEMER | 05/04/12

Беременность и обострение СКВ

- Исследования сравнения со случаями контроля
 - Не найдено различия между беременными и небеременными женщинами с СКВ: у 40% не было увеличения активности; у 20% ухудшение функции почек

Tandon et al. Arthritis Rheum, 2004

- Проспективные исследования
 - Контроль: пациентки в качестве контроля для той же группы и небеременные пациентки; увеличение активности заболевания при беременности

Petri et al. Arthritis Rheum. 2004



©2011 MEMPHIS L 05/04/13

ВН и материнская смертность

- Исследование литературы за 1962-2009 гг. Материнская смертность у пациенток СКВ и ВН в течение 6 недель после родов
- 17 смертей в 13 исследованиях
 - Инфекции 41.2%, $n=7$
 - Активность заболевания 29.4%, $n=5$
 - Легочная эмболия 11.8%, $n=2$
 - Кардиомиопатия, ассоциированная с беременностью; надпочечниковая недостаточность из-за внезапной отмены стероидов; и неиндифицированные причины, $n=1$ каждая (по 5.9%)

Ritchie et al. Lupus, 2012



©2011 MEMPHIS L 05/04/13

ВН и материнская смертность

- Все случаи материнской смертности наблюдали у пациенток с активной стадией СКВ и ВН
- Активность заболевания/осложнения и оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирус и криптококк, являются двумя основными причинами смертности
- Представленные свидетельства поддерживают необходимость выбора времени беременности в зависимости от активности СКВб и осмотрительное использование иммуносупрессоров у беременных пациенток



©2011 MEMBER L 0104-15

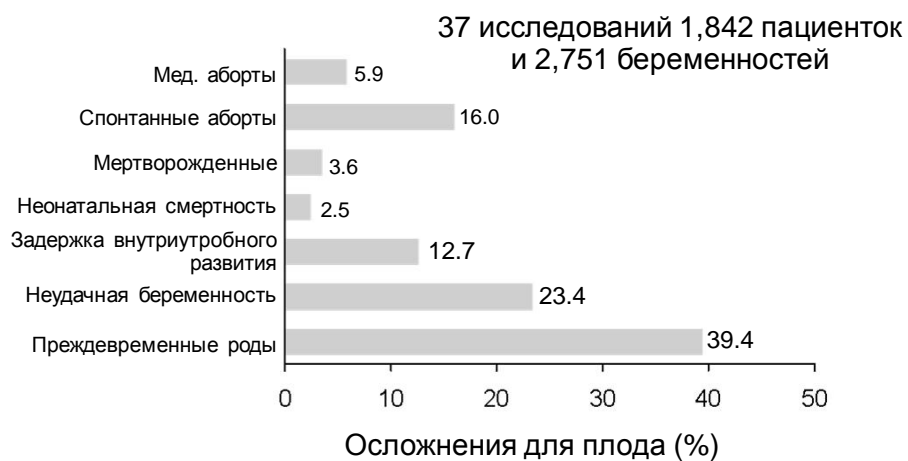
ВН и материнская смертность

- Все это поддерживает современные рекомендации, что заболевание должно быть в неактивной фазе за ≥ 6 мес. до зачатия
- Это может снизить частоту осложнений, включая материнскую смертность, из-за активности заболевания
- Это может также снизить использование агрессивной иммуносупрессивную терапии, и тем самым снизить частоту оппортунистических инфекций и связанной с ними смертности



©2011 MEMBER L 0104-16

Систематический обзор и мета-анализ исхода для плода

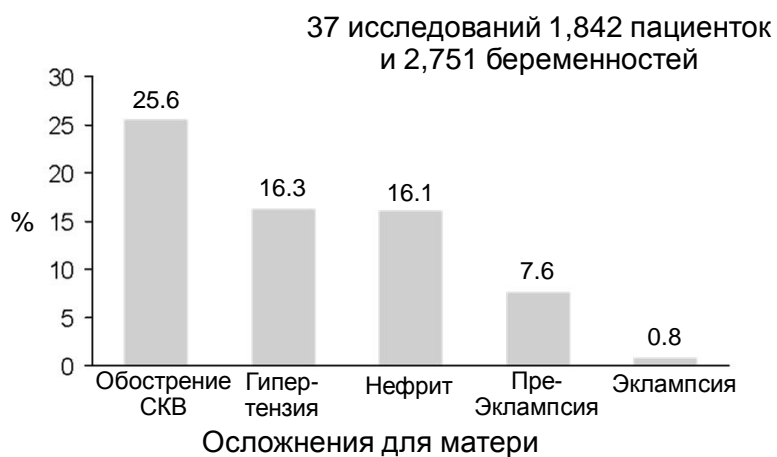


Smyth et al. cJASN, 2010



©2011 MEMER, L 05/04-17

Систематический обзор и мета-анализ результатов беременности для матери



Smyth et al. cJASN, 2010



©2011 MEMER, L 05/04-18

ВН и пре-эклампсия

- Исследование PROMISSE - Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In APLA Syndrome and Systemic lupus Erythematosus
- 250 беременных пациенток с СКВ и/или антителами к фосфолипидам
- 3 белка регулирующих комплемент – MCP, CFI и CFH – у 40 пациенток с пре-эклампсией
- Гетерозиготные мутации у 7 (18%) из них
- Беременность провоцирует ТМА у женщин группы риска из-за нарушений системы комплемента

Salmon et al. PLos Med, 2011



©2011 MEMBER L 4164-19

Различные диагнозы Обострение СКВ/ВН vs. пре-эклампсия/HELLP синдром Клинические черты

	Пре-Эклампсия	HELLP	Обострение
Комплемент	Нет	Нет	Да
Тромбоцитопения	Нет	Да	Да
Нейтропения	Нет	Нет	Да
Активный остаток (эритроцитарные цилиндры)	Нет	Нет	Да
Другие органические поражения	Нет	Нет	Да
Положительная серология на СКВ	Нет	Нет	Да
Гипертензия >140/90 мм Hg	Да	Нет 10-15%	И да, и нет
Cr >1.2 мг/дл	Нет	До 10%	Да
Повышенные печёночные ферменты	Нет	Да	Нет



©2011 MEMBER L 4164-20

Дифференциальный диагноз обострения СКВ/ВН и преэклампсии/HELLP биопсия почки

- Показана если лабораторные данные диагностически не значимы
- Проведение ее безопасно у пациенток с адекватным контролем АД и нормальными параметрами коагуляции
- Частота осложнений одинакова по сравнению с небеременными

Day et al. NDT, 2007

- Не рекомендуется на сроке >32 недель беременности
- Дифференциальный диагноз между преэклампсией РЕ/HELLP (лечение - родоразрешением) и ГН (иммуносупрессия)



©2011 MEMBER 1 0164-01

Лечение ВН при беременности

- Стероиды
- Азатиоприн, гидроксихлорохин (плаквенил)
- Циклоспорин, такролимус
- Циклофосфан, микрофенолаты - противопоказаны
- Контроль АД
 - иАПФ, БРА противопоказаны, вызывают аномалии почек и скелета
 - Атенолол, задержка внутриутробного развития



©2011 MEMBER 1 0164-22

Микофенолаты (Селлсепт) при беременности

Le Ray et al. Obstet Gynecol, 2004



MAYO
CLINIC

©2011 MEMER 1 05/04/20

Беременность у пациенток с предсуществующими СКВ,ВН

- Беременность противопоказана пациенткам со вторичным АФС и инсультами в анамнезе
 - Суррогатная мать?
- Активный ВН – относительное противопоказание для беременности
 - Ремиссия не менее 6 месяцев;
>12 месяцев
- Осторожное использование иммуносупрессоров
- Консультирование до беременности и дородовой мониторинг

MAYO
CLINIC

©2011 MEMER 1 05/04/20

Предлагаемые лабораторные анализы

Консультирование до беременности и/или первый визит во время беременности

Анализ мочи
Определение белка в моче

- Отношение белок/креатинин, оптимально белок в моче за 24 часа

Полный анализ крови
Определение креатинина плазмы
Антитела к фосфолипидам
Антитела к SSA/Ro и SSB/La

- Если найдены, еженедельное определение сердечбиений плода с 16-24 недели беременности и далее до 32 недели

Антитела к двойной спирали ДНК
Проведите исследования комплемента
Анализ ферментов печени

Ежемесячно

Анализ мочи
Определение белка в моче
Определение креатинина плазмы

- Если перечисленные анализы не нормальные, получите серологию и проведите изучение комплемента; рассмотрите вопрос о биопсии почки на 32 неделе беременности

Каждый триместр*

Полный анализ крови
Антитела к двуспиральной ДНК
Проведите исследование комплемента
Исследование функции печени (для пациенток на азатиоприне)

* Дополнительные анализы могут потребоваться в зависимости от активности заболевания и протекания беременности



©2011 MEMPHIS 1 454-26

Тромботическая микроангиопатия и беременность

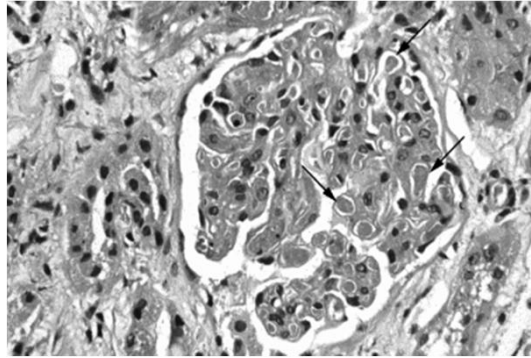
- 43-года, первая беременность, двойня, поступила на 33 неделе беременности из-за нарастающих отеков и снижения количества мочи
- Лаб. данные: AST 636 ед, ALT 398 ед, LDH 1288 ед, Cr 2.7 мг/дл, тромбоцитопения
- DX: HELLP синдром. Срочное Кесарево сечение
 - Геморрагический шок, многочисленные трансфузии, тромбоциты, свежемороженая плазма, плазмаферез
- Биопсия почки: TMA



©2011 MEMPHIS 1 454-26

Тромботическая микроангиопатия и беременность

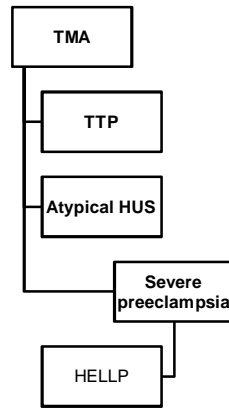
Световая микроскопия



Тромботическая микроангиопатия и беременность

- Уровень ADAMTS 13 45-68%, нормальные C3, C4, CH50, факторы H и I, отсутствуют антитела к фактору H
- Отрицательный анализ на мутации
- Положительный волчаночный антикоагулант
- На постоянном ГД; оценивается возможность трансплантации почки

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) и беременность



Атипичный ГУС

- Избыточная активация C3 конвертазы альтернативного пути активации комплемента ведет к поражениям, вызванным комплементом, главным образом, эндотелиальных клеток
 - Приобретенные антитела к фактору H
 - Конституциональные, неактивирующие мутации в факторах H и I или в мембранном кофакторном белке
 - Активирующие мутации в генах, кодирующих факторы В и С3 (компоненты альтернативной C3 конвертазы)

Атипичный ГУС

- Атипичный ГУС-не связанный с шига-токсином ГУС обусловлен мутациями в генах, кодирующих белки, вовлеченные в альтернативный пути активации комплемента
- Альтернативный путь инициируется спонтанно
- Факторы, связанные с плазмой и мембраной, которые даун-регулируют их активность: фактор H, фактор I, мембранный кофакторный белок, и распад-ускоряющий фактор



©2011 MEMBER L 0164-31

Атипичный ГУС, ассоциированный с беременностью

- Атипичный ГУС у 100 взрослых пациенток
 - Ассоциированный с беременностью, n=21
- 79% развился после родов
- Умеренная тромбоцитопения (>100K in 40%)
- Без неврологических симптомов
- Биопсия почки (8/21): тромбы в артериолах и капиллярах, «двойные контуры», мезангиолизис
- Мутации генов альтернативного пути активации комплемента у 18 из 21
 - 76% - тХПН при последующем наблюдении

Fakhouri et al. JASN, 2010



©2011 MEMBER L 0164-32

Атипичный ГУС, ассоциированная с беременностью

- По крайней мере 1 беременность до ГУС, $n=35$
- Мутации альтернативного пути: у 26/35 (74%)
- Аномалии комплемента, $n=44$ (18+26):
потери плода (4.8%) и пре-эклампсия (7.7%)
- Послеродовой ГУС может быть связан с потерей плацентарных регуляторных белков, которые компенсируют повышенную активацию комплемента из-за наследственных мутаций

Fakhouri et al. JASN, 2010



©2011 MEMBER L 0164-33

Дифференциальный диагноз: PE/HELLP vs. ГУС/ТТП

	Пре-Эклампсия	ГУС	ТТП
Время начала	конец 3го триместра	послеродовой	2-ой and 3-ий
Почечная недостаточность	необычное	обычно	минимальная или отсутствует
Почечный прогноз	восстановление	75% тХПН	удовлетворительный
Неврологические признаки	присутствуют	минимальные или отсутствуют	доминируют
Низкое содержание тромбоцитов	присутствует (HELLP)	присутствует	присутствует
ДВС	присутствует	отсутствует	отсутствует
Нарушение функциональных печеночных тестов	присутствует (HELLP)	отсутствует	отсутствует
Альтернативный путь комплемента	присутствует (HELLP)	присутствует	отсутствует
↓ ADAMTS13	Слабое до среднего	отсутствует	тяжелый



©2011 MEMBER L 0164-33

Беременность и пациенток с ГН Резюме

- Хороший прогноз: ремиссия, нет протеинурии или артериальной гипертензии (или контролируется лекарствами)
 - Тщательный мониторинг, мультидисциплинарная команда
- Факторы риска осложнений беременности
 - ↓ СКФ
 - Гипертензия
 - Нефротическая протеинурия
 - Активная СКВ/ВН
 - Антифосфолипидный синдром