

Беременность у женщин с гломерулярными заболеваниями

Екатеринбург

5 декабря 2015

Е.В. Захарова



Идиопатические гломерулонефриты

- Болезнь минимальных изменений
- Фокальный сегментарный гломерулосклероз
- Мембранозная нефропатия
- IgA-нефропатия
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит (?)
- Экстракапиллярный гломерулонефрит (?)
- Диффузный фибропластический гломерулонефрит

Клиническая симптоматика:

- Нефротический синдром
- Изолированный мочево́й синдром
- Остронефритический синдром
- Синдром быстро прогрессирующего гломерулонефрита
- Артериальная гипертензия
- Хроническая почечная недостаточность (ХБП 4-5 ст.)

Оценка и тактика в зависимости от клинических проявлений

- ❑ Изолированный мочево́й синдром
 - Специальное лечение не требуется

- ❑ Остронефритический синдром, БПГН
 - Скрининг на системные заболевания
 - Прерывание беременности
 - Биопсия почки
 - Иммуносупрессивная терапия

- ❑ Нефротический синдром
- ❑ Артериальная гипертензия
- ❑ ХПН

Нефротический синдром

- Негативное влияние беременности - гиперфльтрация
- Нарастание протеинурии у 1/3 до нефротического уровня (наслоение физиологической протеинурии)
- Развитие нефротического синдрома требует дифференциальной диагностики:
 - наслоение преэклампсии (внезапное развитие НС в сочетании с тяжелой АГ)
 - обострение ХГН (относительно постепенное нарастание протеинурии)
 - возникновение нефрита de novo
- Риски при нефротическом синдроме
 - Для матери:
 - присоединение или усугубление артериальной гипертензии
 - ухудшение функции почек
 - Для плода:
 - > риска перинатальной гибели плода (до 23%)
 - > риска задержки развития плода
 - > риска преждевременных родов (до 35%)
- При некоторых морфологических вариантах (ФСГС, IgA-нефропатия, МПГН) высокая вероятность обострений во время беременности и значительная частота осложнений
 - При ФСГС особенно высока вероятность развития тяжелой артериальной гипертензии и необратимого ухудшения почечной функции

Нефротический синдром

- Восполнение потерь белка за счет повышенного содержания его в пище, ограничение белка не показано даже при наличии ХПН (!)
- Ограничение поваренной соли не требуется, применение диуретиков исключено (!)
 - исходная гиповолемия в рамках НС
 - дальнейшее снижение внутрисосудистого объема приведет к ухудшению маточно-плацентарной перфузии
 - может провоцировать развитие коллаптоидных состояний усиливает риск тромбоэмболических осложнений
- Сочетание НС и АГ - умеренное ограничение потребления поваренной соли и осторожное применение диуретиков (профилактика развития неуправляемой АГ, требующей преждевременного прерывания беременности)
- Иммуносупрессивная терапия - кортикостероиды (преднизолон, большие дозы нежелательны), ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус)
- Профилактика гиперкоагуляции - гепарин, аспирин

Показания к биопсии почки у больных с гломерулонефритом во время беременности:

- Внезапное и необъяснимое ухудшение функции почек задолго до окончания срока беременности (при ранней диагностике быстро прогрессирующего гломерулонефрита может оказаться эффективной агрессивная терапия - «пульсы» кортикостероидов, плазмаферез)
- Нефротический синдром, развившийся de novo на сроке до 24 недель гестации (назначение кортикостероидов)
- В обоих случаях при сроке > 30 недель биопсия противопоказана - экстренное родоразрешение

Мониторинг

- Протеинурия
- АД
- Функция почек (креатинин)

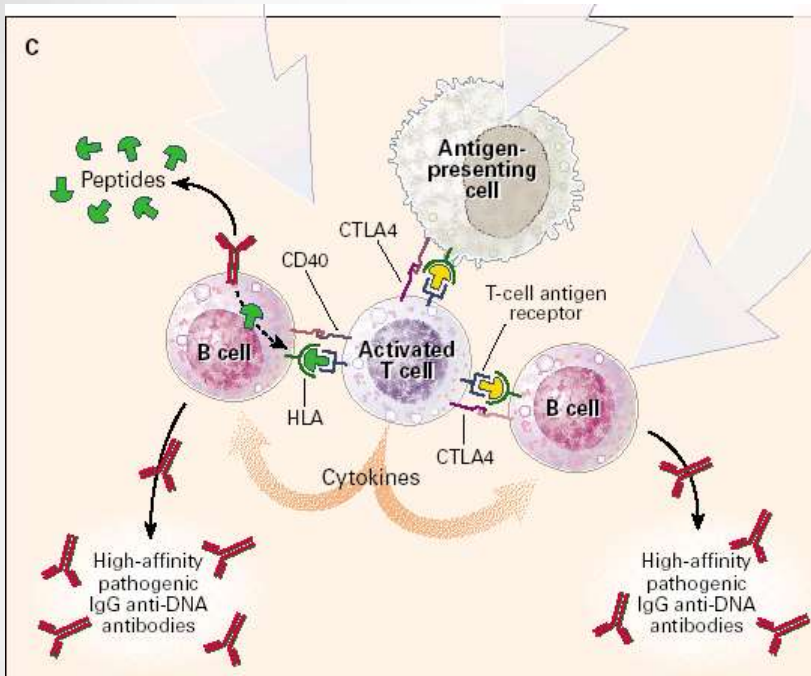
Досрочное родоразрешение

- Некорригируемое обострение/быстрое прогрессирование
- Усугубление артериальной гипертензии

Тактика в зависимости от сроков гестации

- I триместр - прерывание беременности
- III триместр (срок > 34 недель) - досрочное родоразрешение
- II-III триместр (срок < 34 недель) - решение на основании клинических +/- морфологических данных

Как сама беременность, так и ее прерывание, могут являться провоцирующими факторами развития заболевания de novo или его обострения, наличие СКВ может ухудшать прогноз беременности



B.H.Hahn, NEJM 1998

Влияние уровня 17β эстрадиола на иммунокомпетентные клетки при беременности

Макрофаги/
дендритные клетки

Стимуляция IL-10
Подавление TNFα, IL-6, IL-1β

T-лимфоциты

Стимуляция IL-4, IFNγ, TGFβ, IL-10
Подавление TNFα

B-лимфоциты

Стимуляция синтеза антител

M. Pierdominici et E. Ortona, Int Trends in Imm, 2013

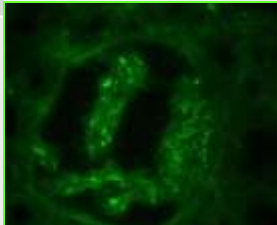
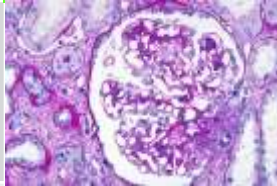
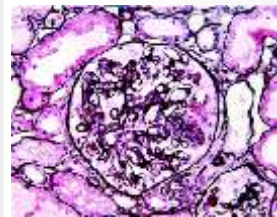
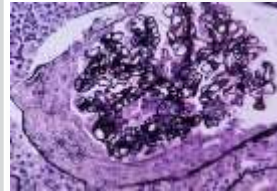

- TReg клетки абсолютно необходимы для обеспечения иммунной толерантности при поддержании нормальной беременности
- количество TReg клеток при СКВ снижено, а количество провоспалительных Th17 клеток повышено

Tower C, Crocker I, Chirico D, Baker P, Bruce IN. Nat Rev Rheumatol 2011
Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Am J Reproduc Immunol 2013

Симптомы поражения почек при СКВ

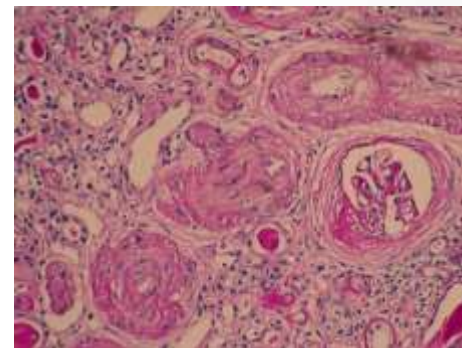
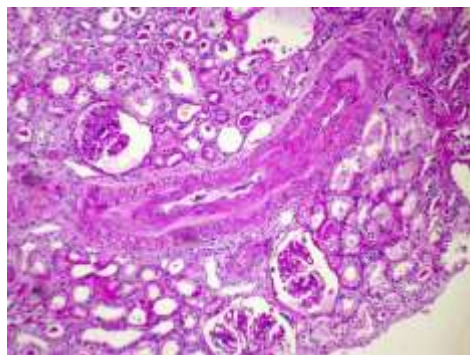
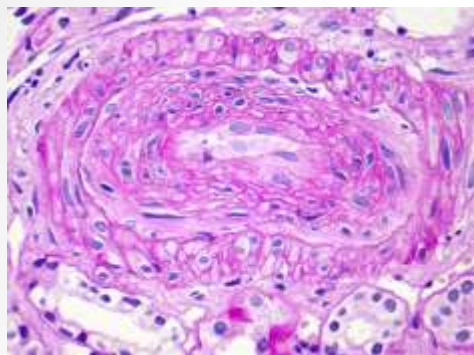
Проявления	Распространенность
Протеинурия • Нефротический синдром	100% 45-65%
Гематурия • Микрогематурия • Эритроцитарные цилиндры • Макрогематурия	80% 10% 1-2%
Нарушение функции почек • Быстро прогрессирующий ГН • Острая почечная недостаточность	40-80% 10-20% 1-2%
Артериальная гипертензия	15-50%
Гиперкалиемия	15%
Канальцевые расстройства	60-80%

Классификация ВН 2004г.(ISN/RPS)

Класс	Описание	
I	Минимальный мезангиальный (нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные депозиты при иммунофлуоресценции)	
II	Мезангиальный пролиферативный (расширение и/или гиперклеточность мезангия+мезангиальные депозиты)	
III	Очаговый (< 50% клубочков) пролиферативный, активный (A) и/или хронический (C) (сегментарная эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, возможны участки некроза и полулуния)	
IV	Диффузный (> 50% клубочков) пролиферативный с сегментарными (S) или глобальными (G) изменениями, A, A/C, C (эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, проволоочные петли, кариорексис, некрозы, полулуния)	
V	Мембранозный (субэпителиальные депозиты)+/- изменения III или IV класса	
V	Склерозирующий (> 90% клубочков)	

СКВ с АФС, ПАФС и беременность:

❑ Тромботическая микроангиопатия (АФС-ассоциированная нефропатия)



❑ Осложнения беременности, связанные с АФС:

- Бесплодие
- Выкидыши
- Преждевременные роды
- Преэклампсия
- ВУЗР
- Тромбозы
- Тромбоцитопения
- КАФС

Дебют СКВ или ее обострение в период беременности иногда ошибочно принимается за пиелонефрит беременных или преэклампсию

	Преэклампсия	Волчаночный нефрит
АД	↑↑	↑↑
Протеинурия	+++	+++
Гематурия	±	+++
Эритроцитарные цилиндры	-	++
АЛТ	↑	В норме
Титр комплемента	В норме	↓
Титр антител к ДНК	В норме	↑
Экстраренальные симптомы СКВ	-	++
Ответ на стероиды	-	+

Биопсия почки - ? (до 30 недель)

Беременность у больных с СКВ - «обычное явление», в US Database зарегистрировано 13555 беременностей при СКВ

Частота всех осложнений выше при наличии волчаночного нефрита:

- Выкидыши
- Внутриутробная задержка развития плода
- Преждевременные роды
- Артериальная гипертензия
- Преэклампсия
- Эклампсия
- Смерть матери

Факторы риска:

- Гипокомплементемия
- Артериальная гипертензия
- Протеинурия
- Класс III-IV волчаночного нефрита
- АФС
- Отмена аспирина

Оптимально - не менее 12 месяцев ремиссии с поддерживающей дозой преднизолона <20 мг/сутки +/-плаквенил, сохранная почечная функция, нормальный уровень АД

Более 100 больных, 49% - полная ремиссия, 27% частичная ремиссия

- Большая частота преждевременных родов, родоразрешения кесаревым сечением
- 17 эпизодов обострения во время беременности и 17 - после родоразрешения
- Предикторы обострения - отсутствие полной ремиссии, протеинурия > 1 г/с, и/или рСКФ < 60мл/мин

- У больных с активной СКВ контрацепция должна проводиться механическими средствами или гормональными контрацептивами, содержащими только прогестерон
- Поддерживающая терапия во время беременности
 - Разрешенные препараты: плаквенил, азатиоприн (допустимы при грудном вскармливании), преднизолон (малые дозы), циклоспорин-А, аспирин, гепарин
 - Не разрешенные препараты: циклофосфамид, микофенолаты, ритуксимаб (?), непрямые антикоагулянты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина
- Усиление кортикостероидной терапии с профилактической целью у больных СКВ в период беременности не оправдано, активное лечение проводится только при обострениях или впервые возникшем заболевании
- При обострении или при развитии СКВ de novo во время беременности - увеличение дозы/назначение преднизолона + азатиоприн
- Такролимус может быть использован в качестве стероид-сберегающего препарата у беременных с СКВ - безопасен, в т.ч. при грудном вскармливании в отличие от ЦсА, м.б. также использован в комбинации с азатиоприном при обострениях (*ASN 2011 [FR-OR288], A. Wardle, ASN 2011*)
- При наличии циркулирующих аФЛ в случае наступления беременности показано назначение аспирина в дозе 80-325 мг/сутки
- Применение комбинации гепарина с аспирином рекомендуется для пациенток с АФС или с высокими титрами аФЛ



12.11: Системная красная волчанка и беременность

12.11.1: Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН

12.11.2: Мы рекомендуем не использовать циклофосфамид, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности

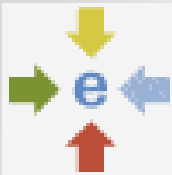
12.11.3: Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности

12.11.4: При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн

12.11.5: При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном

12.11.6: При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения

12.11.7: Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода



9. Волчаночный нефрит и беременность

9.1.

- Беременность можно планировать у пациенток со стабильным течением волчаночного нефрита и коэффициентом белок/креатинин мочи $< 50 \text{ мг/ммоль}$ в течение предшествующих 6 месяцев, желательно с СКФ $> 50 \text{ мл/мин}$
- Допустимо применение таких препаратов как гидроксихлорохин, и, при необходимости, преднизолона в небольших дозах, азатиоприна и/или ингибиторов кальцинейрина
- Если планируется беременность, объем терапии снижать не следует
- В период беременности следует рассмотреть применение ацетилсалициловой кислоты для снижения риска пре-эклампсии
- Пациенток следует наблюдать не реже 1 раза в 4 недели, желательно чтобы наблюдение осуществляли специалисты - терапевты и акушеры

9.2. Лечение обострений волчаночного нефрита, развившихся в период беременности, следует осуществлять указанными выше разрешенными препаратами, в зависимости от тяжести обострения

Артериит Такаясу

- ❑ Поражает в основном женщин детородного возраста
- ❑ 3 сообщения, суммарно 76 беременностей
 - Активность заболевания во время беременности не только не нарастает, но даже снижается
 - Из 76 беременностей 65 (86%) закончились рождением живых детей, 26% - внутриутробная задержка развития плода
 - 1 материнская смерть от острого инфаркта миокарда на 14 сутки после родов, 35% случаев преэклампсии, 41% случаев артериальной гипертензии, единичные случаи тяжелой сердечной недостаточности, прогрессирующей почечной недостаточности, геморрагического инсульта в родах со смертельным исходом
- ❑ Лечение: кортикостероиды, азатиоприн, контроль АД (критически важно - допегит, нифедипин, бета-блокаторы, гидралазин)
- ❑ Общие принципы:
 - Ремиссия заболевания до наступления беременности (наличие активности ассоциировано с неблагоприятными исходами для матери и плода)
 - МРТ-контроль до наступления беременности
 - Информирование пациенток о неблагоприятных исходах беременности при наличии активности и при вовлечении брюшной аорты
 - Мониторинг АД и признаков сердечной и почечной недостаточности, особенно во время родов - риск геморрагического инсульта

ANCA-ассоциированные васкулиты

- ❑ У женщин детородного возраста встречаются редко
- ❑ Имеется небольшое количество сообщений о беременности у женщин с ААВ, и в большинстве случаев беременности были ассоциированы с осложнениями
- ❑ Общие принципы при гранулематозе Вегенера:
 - Необходимо консультирование до наступления беременности
 - Заболевание может представлять угрозу для жизни, любое обострение в период беременности требует агрессивного лечения во избежание смерти матери и гибели плода (в том числе тератогенными препаратами)
 - Беременность может увеличивать риск обострения
 - Заболевание ассоциировано с риском материнской смертности, спонтанных аборт и преждевременных родов, или же потребовать прерывания беременности или родоразрешения кесаревыми сечением
 - Следует настоятельно советовать пациенткам не беременеть при наличии активности заболевания
 - Если женщина настаивает на беременности, следует перевести ее с тератогенных препаратов (циклофосфамид, метотрексат) на альтернативные - такие как азатиоприн, возможно в сочетании с преднизолоном
 - Антенатальный мониторинг с самых ранних сроков беременности должен осуществляться мультидисциплинарно, с участием ревматологов
 - Критически важно тщательное мониторирувание состояния почек (мочевина, электролиты, протеинурия, АД), а также клинического анализа крови, СОЭ, СРБ, титров ANCA
 - Лечение обострений должно проводиться с применением агрессивных режимов, но при возможности - безопасными для беременных препаратами

R. Foster, D. P. D'Cruz, Exp Rev Obstetrics&Gynecology 2007

- ❑ 14 женщин с ААВ (с преимущественным поражением ЛОР-органов и почек) в стадии ремиссии к моменту зачатия, 22 беременности
 - 2 случая преэклампсии, 2 преждевременных родов, 2 кесаревых сечения
 - 8 обострений при медиане наблюдения 21 месяц (1 во время беременности и 7 после родоразрешения)
 - У 1 ребенка гипотиреоз, и у 1 - «волчья пасть», в остальном исходы для плода благополучные

J. Tuin et al, Arthr Care Res 2012

Узелковый полиартериит

- ❑ Редко встречается у женщин детородного возраста, имеются лишь единичные сообщения о беременностях
- ❑ Если заболевание находится в стадии ремиссии на момент наступления беременности, беременность вероятно не оказывает влияния на его течение
- ❑ Если заболевание впервые диагностируется на поздних сроках беременности - высок риск материнской смертности (тяжелая почечная недостаточность, ЖКК, дыхательная недостаточность, кома)
- ❑ Имеется информация всего о 15 беременностях, из них 11 закончились рождением здоровых детей (2 спонтанных и 2 медицинских аборта)
- ❑ Лечение: при жизнеугрожающем течении - кортикостероиды и цитостатики
- ❑ У 10% больных имеется гепатит В (до наступления беременности следует решить вопрос о противовирусной терапии)
- ❑ Поскольку исходы при развитии заболевания во время беременности неблагоприятные, следует предлагать пациенткам прерывание беременности
- ❑ В случаях, если беременность наступает в период ремиссии - поддерживающая терапия кортикостероидами
- ❑ Общие принципы:
 - Исходы более благоприятны при наступлении беременности в период ремиссии, об этом женщин следует информировать заранее
 - Узелковый полиартериит может поражать все основные органы и системы
 - В целом, исходы беременности хуже при наличии следующих факторов - выраженная протеинурия, повышение креатинина, кардиомиопатия, поражение ЖКТ и нервной системы
 - В период беременности необходимо тщательное мониторирование этих факторов

Системная склеродермия

- ❑ Беременность у женщин, страдающих системной склеродермией с поражением почек, как правило протекает катастрофично, главным образом вследствие АГ, приобретающей злокачественный характер
- ❑ Прогноз неблагоприятен для плода, материнская смертность также высока, даже при применении ингибиторов ИАПФ
- ❑ Количество наблюдений по данным литературы крайне мало, в настоящее время считается показанным прерывание беременности у таких пациенток на максимально ранних сроках

Класс	Группа	Возможность использования у беременных
Гипотензивные/нефропротективные	Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	нет
	Бета-блокаторы	да
	Блокаторы кальциевых каналов	да
	Диуретики	в отдельных случаях с осторожностью
Иммуносупрессанты/цитостатики	Кортикостероиды	да, в малых и средних дозах
	Циклофосфамид	нет
	Циклоспорин/Такролимус	да
	Азатиоприн	да
	Препараты микофеноловой кислоты	нет
	Гидроксихлорохин (плаквенил)	да
	Ритуксимаб/Белимумаб	да, в исключительных случаях
Антикоагулянты/дезагреганты	Гепарин/НМГ	да
	Препараты кумаринового ряда	нет
	Аспирин	да

Оценка риска для матери и плода при ХБП

Риск для матери

- Ухудшение функции почек, возможно – потребность в диализе во время беременности или в короткие сроки после родов
- Тяжелая артериальная гипертензия
- Наслоение преэклампсии - риски связанные с повреждением почек, печени, ЦНС, тромбоцитопенией, кровотечениями
- Нефротический синдром – риск тромбозов и сепсиса

Риск для плода

- ВУЗР или внутриутробная гибель плода вследствие плацентарной недостаточности
- Преждевременные роды
- Побочные эффекты лекарственной терапии

Почечные исходы у матерей и исходы для плода в зависимости от фонового функционального состояния

Креатинин < 1,5 мг/дл (<130 μмоль/л)	Снижение СКФ у 10% женщин Основная причина прогрессирования до тХПН - артериальная гипертензия	Рождение живых детей у > 90% женщин
Креатинин 1,5-2,5 мг/дл (130-220 μмоль/л)	Снижение СКФ у 30% женщин При неконтролируемой АГ - у 50% тХПН в короткие сроки - у 10%	Рождение живых детей у 85% женщин, кроме случаев неконтролируемой АГ (СрАД >105 мм рт.ст.) на момент зачатия 60% преждевременных родов - в основном ятрогенных (преэклампсия/задержка развития плода)
Креатинин > 2,5 мг/дл (>220 μмоль/л)	Очень высокая вероятность тХПН во время беременности или в короткие сроки после родов	Высокая вероятность потери плода

Терминальная ХПН

- 1-я успешно завершившаяся беременность у пациентки на диализе - 1970г.
- До настоящего времени беременность у пациенток с тХПН на диализе считается редким явлением
- Лишь менее половины беременностей заканчиваются родами, причем часто преждевременными, отмечается многоводие
- Решающее значение имеет «доза диализа» - не < 20 часов в неделю, поддержание уровня мочевины < 15 ммоль/л
- Данные Клиники Беременности при Заболеваниях Почек в Торонто, Канада (2000-2013, 22 случая) и данные Американского Регистра Беременных на Диализе (1990-2011, 70 случаев):
 - Длительность гестации 36 vs 27 недель
 - Рождение живых детей всего 86,4% vs 61,4%
 - Рождение живых детей в зависимости от дозы диализа < 20 час/нед - 48% vs >36 час/нед - 85% (ежедневный ночной гемодиализ)

Беременность и трансплантация почки

- В мировой литературе описано несколько тысяч беременностей у женщин с почечным трансплантатом, более 90% из них завершились благополучно
- Для женщин - реципиенток трансплантированной почки рекомендуется дифференцированный подход
- Осложнения как у матери, так и у плода, связаны преимущественно с иммуносупрессией
 - гипергликемия
 - тяжелая АГ
 - инфекция мочевых путей
 - сепсис
 - эктопическая беременность
 - разрыв матки
 - преждевременные роды
 - ВУЗР
 - врожденные аномалии развития
 - надпочечниковая и печеночная недостаточность у плода
 - тромбоцитопения у плода
- Беременность не противопоказана пациенткам с почечным трансплантатом, удовлетворяющим следующим критериям:
 - стабильная функция трансплантата в течение 1-2 лет
 - отсутствие протеинурии или минимальная протеинурия
 - отсутствие артериальной гипертензии или управляемая АГ
 - отсутствие нарушений уродинамики трансплантата
 - креатинин < 2,0 мг/дл, желательнее < 1,4 мг/дл (<127 мкмоль/л)
 - низкие дозы иммуносупрессантов: преднизолон ≤ 15 мг/сутки, азатиоприн ≤ 2 мг/кг/сутки, циклоспорин < 5 мг/кг/сутки

Заключение

1. Само по себе наличие заболеваний почек, в т.ч. хронического гломерулонефрита и системных заболеваний с поражением почек далеко не является противопоказанием к вынашиванию беременности
2. Необходимо предгравидарное консультирование и мультидисциплинарный подход, наблюдение как во время беременности так и в послеродовом периоде
3. Основными предикторами неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода являются активность основного заболевания, артериальная гипертензия и нарушение функции почек
4. Как поддерживающую терапию, так и лечение обострений и контроль АД следует осуществлять безопасными препаратами
5. Профилактику преэклампсии и тромбозов следует осуществлять назначением аспирина с момента наступления беременности, а при наличии АФС или высоких титров аФЛ - в сочетании с гепарином