

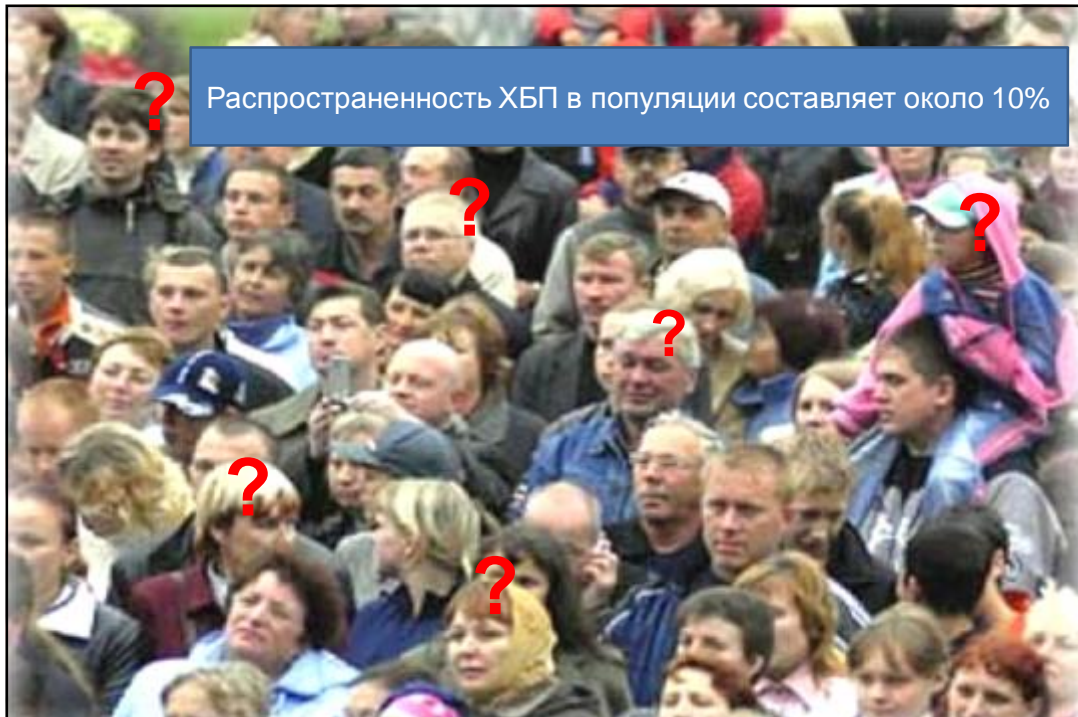
Первый московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова  
Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ

## Хроническая болезнь почек и беременность

Н.Л. Козловская

XII Северо-Западная нефрологическая школа-семинар  
Российского диализного Общества

Великий Новгород  
12-15 июня 2013г.



## Приказ МЗ РФ №736 от 3.12.07г.

Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности:

Класс XIV: болезни мочеполовой системы

- Острый гломерулонефрит - N 00.0
  - Любая форма хронического гломерулонефрита в стадии обострения - N 03:
    - нефротический синдром
    - артериальная гипертензия, резистентная к адекватной антигипертензивной терапии
    - нарушение функции почек (сКр  $\geq 200$  мкмоль/л)
  - ХПН любой этиологии - N 18.9
- Уровень сКр крови до зачатия при любом диагнозе не должен превышать 200 мкмоль/л; прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки крови в любой срок беременности

## Хроническая болезнь почек (ХБП) и беременность

- Влияние ХБП на исход беременности для матери и потомства
- Взаимоотношения ХБП и преэклампсии

**Хроническая болезнь почек (ХБП)** – это любое поражение почек, независимо от его характера и природы, которое может прогрессировать вплоть до терминальной почечной недостаточности

Критерии определения хронической болезни почек:

- Поражение почек в течение  $\geq 3$  месяцев, выявляемое наличием их структурных и/или функциональных нарушений (с или без уменьшения СКФ), которое может вести к стойкому снижению СКФ
- СКФ  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> в течение  $\geq 3$  месяцев с наличием (или отсутствием) признаков почечного повреждения

*Am J Kidney Dis, 2002*

## Классификация ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 кв. м)	Подход к лечению
<b>1</b>	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	$\geq 90$	Терапия основного заболевания
<b>2</b>	Начальное снижение СКФ	60-89	Замедление прогрессирования
<b>3</b>	Умеренное снижение СКФ	30-59	Профилактика осложнений ХБП
<b>4</b>	Выраженное снижение СКФ	15-29	Подготовка к диализу
<b>5</b>	Терминальная почечная недостаточность	$< 15$	Диализ, трансплантация

## Распространенность ранних стадий ХБП

Страна	ХБП 1ст (%)	ХБП 2 ст (%)	ХБП 3ст (%)
Япония	-	-	40
Австралия	0,9	2,0	10,9
Испания	3,5	3,5	5,0
США	3,3	3,0	4,3

M.S. MacGregor, NDT 2007

## Факторы риска ХБП

### Устранимые:

- Артериальная гипертония
- Курение
- Ожирение
- Сахарный диабет 2 типа
- Нарушения липидного обмена
- Метаболический синдром
- Гиперурикемия
- Заболевания сердечно-сосудистой системы
- Прием некоторых лекарственных препаратов
- HBV, HCV и ВИЧ-инфекция

### Неустранимые:

- ХБП у родственников
- Низкая масса тела при рождении (абсолютная олигонефрония)
- Раса
- Пожилой возраст
- Низкий социально-экономический статус
- **Перенесенная преэклампсия**

## Наиболее частые заболевания почек у беременных

- Диабетическая нефропатия  
(у 10% беременных с сахарным диабетом)
- Волчаночный нефрит
- Ig-A нефропатия
- Хронический гломерулонефрит (другие морфологические варианты, кроме Ig-A нефропатии)
- Поликистозная болезнь почек

*Munkhaugen J, Vikse BE Nephrol Dial Transplant Advance Access, pub. July 15, 2009*

Распространенность ХБП при беременности до настоящего времени точно не установлена.

Диагностика ХБП во время беременности представляет значительные трудности.

Причины диагностических трудностей:

- На ранних сроках беременности – увеличение почечного клиренса креатинина как проявления процессов физиологической адаптации
- Начиная с 20й недели гестации – возможность развития преэклампсии, клинические проявления которой аналогичны признакам ХБП

## Адаптационные изменения мочевой системы при беременности

- Увеличение размеров почек на 1,5 – 2 см
- Расширение ЧЛС, преимущественно справа
- Увеличение почечного кровотока на 25-35% и СКФ на 35-50%
- Снижение сывороточной концентрации продуктов азотистого метаболизма (креатинин, мочевины, мочевая кислота)
- Появление физиологических протеинурии (не более 300мг/с) и глюкозурии

Беременные женщины с ХБП плохо адаптируются к гестационному увеличению почечного кровотока. Это может ускорить имеющееся нарушение функции почек и привести к неблагоприятному исходу беременности

*Williams D, Davison J. BMJ 2008;336:211-215*

## Функция почек во время беременности

Беременность, вероятно, единственное физиологическое состояние, которое может вызывать глубокие изменения функции почек адаптационного характера

Наличие ХБП приводит к нарушению процессов физиологической адаптации при развитии беременности

Женщины с недиагностированной ренальной дисфункцией могут продемонстрировать первые ее симптомы во время беременности

«Золотым стандартом» определения СКФ при беременности остается проба Реберга. Расчётные методы либо завышают (ф-ла Кокрофта-Гоулта, на 40мл/мин), либо занижают (ф-ла MDRD, на 20мл/мин) СКФ

*Castellano G et al, Kidney Blood Press Res 2011;34:253-260, Smith MC et al. BJOG 2008;115:109-112, Maynard SE & Thadhani R J Am Soc Nephrol 2009;20:14-22, Apler AB et al Am J Perinatol 2007;24:569-574*

## Основные эпидемиологические данные, касающиеся ХБП при беременности

Распространенность ранних стадий ХБП (1-2ст.) у женщин детородного возраста (20-39 лет) составляет около 3%

Поздние стадии ХБП (3-5ст.) выявляют приблизительно у 1 из 150 женщин детородного возраста. Сниженная фертильность и высокая частота ранних потерь плода приводят к крайне малому числу развивающихся беременностей в этой популяции женщин. По-видимому, только 1 из 750 беременностей приходится на 3-5ст. ХБП

У ряда женщин признаки ХБП впервые обнаруживают во время беременности.  
Около 20% женщин, у которых развивается ранняя преэклампсия (<34 нед. гестации), особенно при наличии массивной протеинурии, имеют своевременно не распознанную ХБП

*Williams D, Davison J. BMJ 2008;336:211-215*

## Основные лабораторные и клинические данные больных с ХБП, родивших одного ребенка (N=176)

	ХБП 1 ст (N=127)	ХБП 2ст (N=28)	ХБП 3ст (N=17)	ХБП 4ст (N=4)
АГ, %	28 (22%)	9 (33,3%)	12 (70,6%)	1 (25%)
Креатинин, мг/дл (сред.)	0,60 (0,3-1,10)	0,88 (0,70-1,68)	1,40 (1,23-1,99)	2,82 (2,0-3,8)
СКФ, мл/мин (m±σ)	139,4 42,6	77,6 9,0	50,3 6,3	22,8 3,3
Протеинурия, г/сут (сред.)	0,11 (0-8,28)	0,13 (0-6,80)	0,63 (0-2,25)	0,56 (0,3-0,65)
Протеинурия ≤0,3г/сут, %	93 (73,2%)	18 (64,3%)	5 (29,4%)	0
Протеинурия >0,3г/сут, %	20 (15,8%)	4 (14,3%)	8 (47,1%)	4 (100%)
Протеинурия >1г/сут, %	14 (11%)	6 (21,4%)	4 (23,5%)	0
Основной диагноз: ГН	21 (16,5%)	7 (25%)	4 (23,5%)	0
<b>ХБП до беременности</b>	<b>72 (56,7%)</b>	<b>19 (67,9%)</b>	<b>14 (82,4%)</b>	<b>3 (75%)</b>
<b>ХБП, выявленная во время беременности</b>	<b>55 (43,3%)</b>	<b>9 (32,1%)</b>	<b>3 (17,6%)</b>	<b>1 (25%)</b>

*Piccoli GB et al. Nephrol Dial Transplant 2012*

## Основные исходы беременности для матери и потомства при ХБП в сравнении со здоровыми женщинами

	КОНТРОЛЬ N = 267	ХБП 1ст N=127	ХБП 2ст N=28	ХБП 3 ст N=17	ХБП 4 ст N=4	Вся ХБП N=176
Кесарево сечение, %	66 (24,7%)	59 (46,4%)	17 (60,7%)	11 (64,7%)	3 (75%)	90 (51,1%)
Прежд. роды до 37нед, %	13 (4,9%)	36 (28,3%)	12 (42,9%)	14 (82,4%)	4 (100%)	66 (37,5%)
Прежд. роды до 34 нед, %	4 (1,5%)	13 (10,2%)	5 (17,9%)	7 (41,2%)	2 (50%)	27 (15,3%)
Срок гестации, сред.	39,2 1,9	37,3 2,8	36 3,7	34,5 2,3	32 3,2	36,7 3,1
Вес новорожденного, сред.	3268 500,4	2855,1 694	2543 782,7	2180,6 572	1246 397,1	2703,7 755
Гипотрофия, %	28 (10,5%)	18 (14,2%)	4 (14,3%)	5 (29,4%)	3 (75%)	30 (17%)
Необходимость ОРИТ для новорожденного, %	3 (1,1%)	18 (14,2%)	7 (25%)	8 (47,1%)	4 (100%)	37 (21%)

\*ХБП1ст vs контрр P=0,000; \*ХБП1ст vs ХБП 2-4ст P=0,000

Piccoli GB et al, Nephrol Dial Transplant Advance Access , July 20, 2012;0:1-8

## Беременность при ХБП 3-5ст: прогноз для матери и потомства (1)

### Цели исследования:

1. Установить, может ли беременность ускорить темп снижения функции почек при исходной СКФ менее 60мл/мин независимо от других факторов риска
2. Выявить критерии неблагоприятного исхода беременности для матери и потомства

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



## Беременность при ХБП 3-5ст: прогноз для матери и потомства (2)

- 49 женщин, средний возраст  $28,6 \pm 5,5$  лет, ХГН – 41%
- СКр  $2,1 \pm 1,0$  мг/дл; СКФ  $35 \pm 12$  мл/мин.
- Срок наблюдения 3 мес. до зачатия и год после родов

N= 16

СКФ  $\geq 40$ мл/мин,  
СПУ < 1г/сут

N=6,

СКФ  $\geq 40$ мл/мин,  
СПУ  $\geq 1$ г/сут

N=12

СКФ < 40мл/мин,  
СПУ < 1г/сут

N=15

СКФ < 40мл/мин,  
СПУ  $\geq 1$ г/сут

При СКФ более 40мл/мин и СПУ менее 1г/сут темп снижения СКФ после родов составил  $0,55 \pm 0,38$  мл/мин/мес vs  $0,50 \pm 0,3$ мл/мин/мес до зачатия

При СКФ менее 40 мл/мин и СПУ более 1г/сут темп снижения СКФ после родов составил  $1,17 \pm 1,23$  мл/мин/мес vs  $0,55 \pm 0,39$ мл/мин/мес. до зачатия

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

## Беременность при ХБП 3-5ст: прогноз для матери и потомства (3)

У женщин с почечной недостаточностью предикторами неблагоприятного акушерского и нефрологического прогноза являются выявленные до зачатия:

- СКФ менее 40 мл/мин /1.73 м<sup>2</sup>
- СПУ более 1г/сут

У женщин с умеренным снижением СКФ (60-40мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) беременность может завершиться успешно и не сопровождаться ускоренным темпом снижения функции почек

Прогноз для потомства тесно связан с обоими неблагоприятными прогностическими факторами матери. Их наличие увеличивает риск перинатальной смертности, ВУЗР и гипотрофии плода

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

## Влияние ХБП на прогноз беременности для матери и потомства

3 основных фактора риска:

- Стадия ХБП
- Наличие и величина протеинурии (>1г)
- Наличие и тяжесть АГ

Риски для матери

- Ухудшение функции почек
- Преэклампсия/АГ
- Рост протеинурии

Риски для потомства

- Преждеврем. роды
- ВУЗР
- Необходимость интенсивной терапии

*Piccoli G.B. et al. J Nephrol 2011; 24(03): 282-299, Imbasciati E et al. Am J Kidney Dis 2007;49:753-762*

## Факторы неблагоприятного прогноза беременности у женщин с ХБП. Многофакторный анализ

Риск неблагоприятных исходов беременности возрастает, начиная уже с 1-й стадии ХБП: OR для преждевременных родов у женщин с ХБП 1 ст составляет 8.5 (95% CI 4.11-17.57), OR для потребности новорожденного в ОРИТ – 16.1(4.42-58.66)

Факторы	Кесарево сечение (N=125)	Роды до 37 нед (N=66)	Потребность в ОРИТ (N=37)
ХБП 2-3-4 ст	1.51 (0.71-3.21)	2.84 (1.3-6.2)	2.59 (1.1-6.06)
АГ	2.68 (1.2-5.95)	2.84 (1.26-6.38)	1.31 (0.5-3.29)
Протеинурия > 1г/сут	2.73 (0.89-8.4)	2.58 (0.85-7.86)	4.4 (1.38-14.07)

*Piccoli GB et al, Nephrol Dial Transplant Advance Access, July 20, 2012;0:1-8*

## Беременность и болезни почек: исходы для матери и плода

Диагноз	Влияние на беременность	Течение беременности	Отдаленные результаты
IgA нефропатия	Потери плода 10%, реже при нормальной функции почек	Снижение функции почек в 24% случаев	Доказанное влияние отсутствует
Мембранозный гломерулонефрит	Потери плода 15%, чаще ранние, исход лучше при меньшей ПУ	Случаи снижения функции почек редки	2% со снижением СКФ
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	Потери плода -20%, Преждевременные роды - 30%	Снижение функции почек у половины, особенно если она снижена в начале беременности	5% со снижением СКФ
Волчаночный нефрит	Потери плода 17%, Преждевременные роды ~ 50%	Обострение или нарастание активности СКВ при отсутствии полной ремиссии до зачатия	Нарушение функции почек в случае активности СКВ при беременности
АФС	Потери плода без антикоагулянтов ~87%	Тромбозы сосудов плаценты и «экстраплацентарные»	Восстановление зависит от тяжести тромбоза и некроза

## Заключение

- ХБП является фактором неблагоприятного прогноза беременности как для матери, так и для потомства
- Риск неблагоприятных исходов беременности у женщин с ХБП увеличивается по сравнению с общепопуляционным уже на 1 ст. и нарастает по мере прогрессирования ХБП, даже на ст. 2 превышая таковой у пациенток с ХБП 1 ст.
- У значительного числа женщин (более 40% на 1 ст.) диагноз ХБП впервые устанавливается во время беременности.
- Для выработки единого подхода к ведению беременности у пациенток с ХБП необходимо проведение серьезных многоцентровых исследований с включением большого числа женщин, которых необходимо наблюдать длительно

## Хроническая болезнь почек (ХБП) и беременность

- Влияние ХБП на исход беременности для матери и потомства
- Взаимоотношения ХБП и преэклампсии

## Возможные варианты ассоциации преэклампсии и ХБП

- ❖ Заболевания почек могут быть факторами риска преэклампсии
- ❖ У преэклампсии и ХБП могут быть общие факторы риска
- ❖ Преэклампсия может вызвать прогрессирование заболевания почек, в том числе и протекающего субклинически
- ❖ Преэклампсия может быть причиной развития заболевания почек в будущем

## Хроническая болезнь почек и преэклампсия

- Крупное ретроспективное исследование:  
При сравнении исходов беременности у 911 женщин с заболеванием почек и 4606 здоровых риск преэклампсии составил 3,68 (2,7-5,0)

### Частота преэклампсии:

*Fisher, Am J KD 2004*

- Диабетическая нефропатия

6% МАУ < 30мг/сут  
42% МАУ 30-300мг/сут  
64% ПУ > 300мг/сут

*Ekbom, Diabetes Care, 2001*

- Волчаночный нефрит

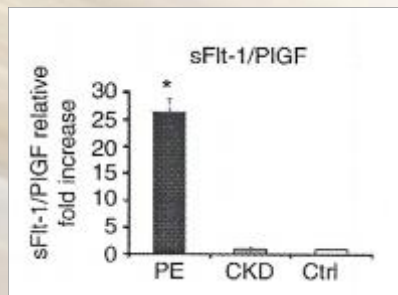
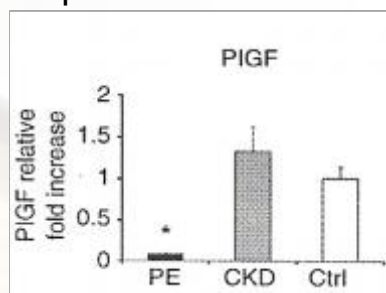
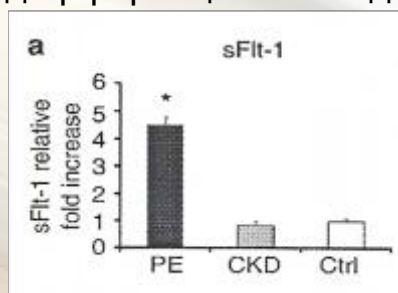
13 - 22%

- IgA-нефропатия

10 -20%

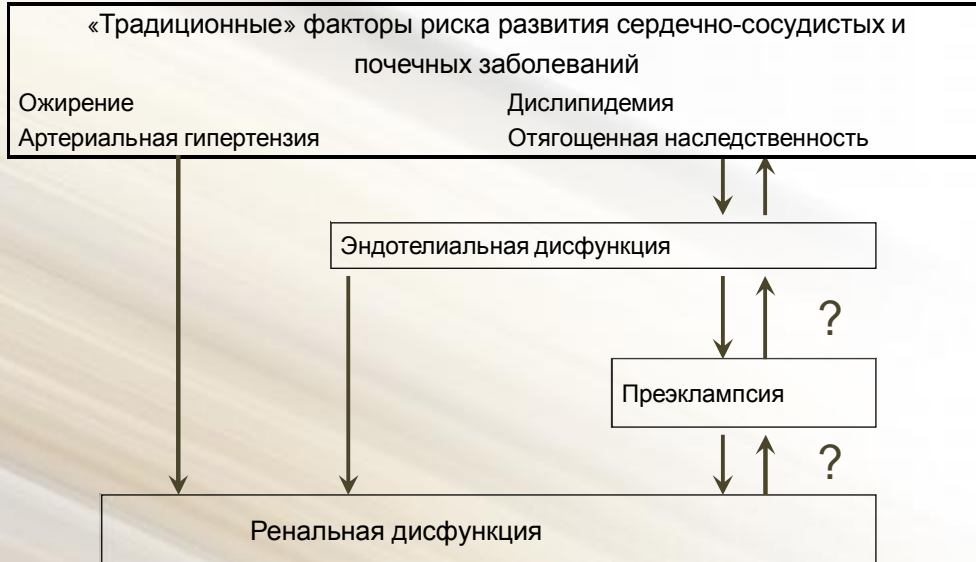
*Koido Takai, J Clin Exp Med, 1998*

## Значение маркеров ангиогенеза для дифференциальной диагностики преэклампсии и ХБП



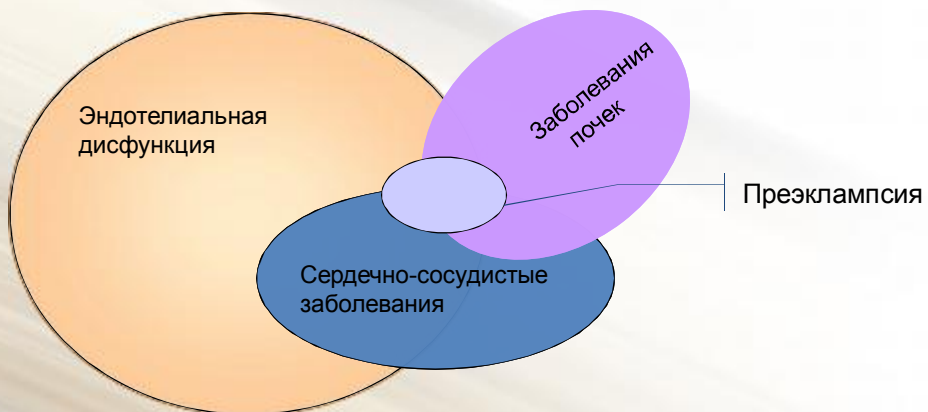
Rolfo A et al, Kidney International online publication, 26 September 2012; doi:10.1038

## Преэклампсия – промежуточная стадия развития хронической болезни почек



Munkhaugen J., Vikse B.E. *Nephrol Dial Transplant* Advance Access, 2009

## Эндотелиальная дисфункция – общая основа сердечно-сосудистой, почечной патологии и преэклампсии



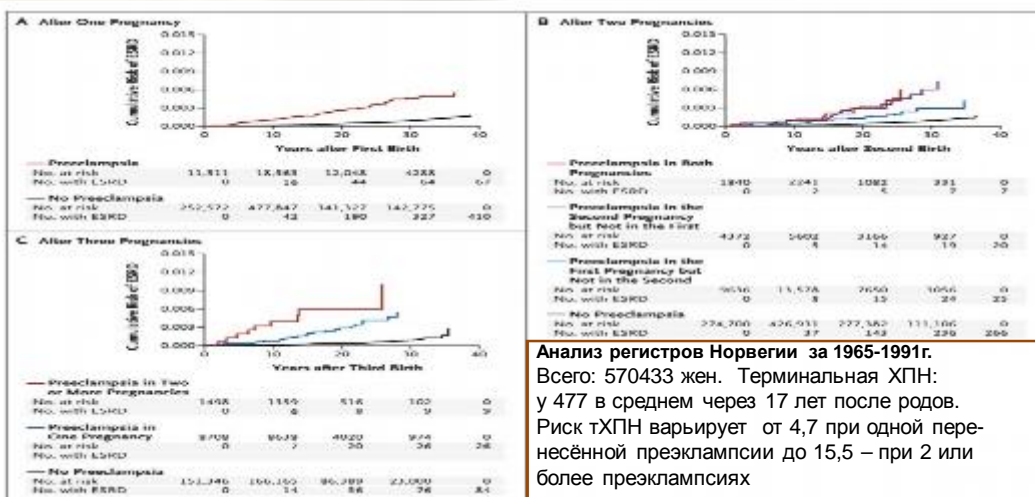
Garovic VD, Haymann SR *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:613-622

# Преэклампсия и ХБП

- ❖ Преэклампсия может быть манифестацией бессимптомно протекающей болезни почек
  - 86 женщин, перенесших преэклампсию (Япония)
  - После родов у всех выполнена биопсия почки
  - У 19 (21%) выявлена картина гломерулонефрита
  - У 12 из них диагностирована IgA-нефропатия
- ❖ Преэклампсия – важный предиктор ХБП
  - Особенно при раннем развитии (до 30 нед.)

Murakami, Obstet Gynecol 2000

## Риск развития терминальной ХПН в зависимости от количества перенесенных преэклампсий



Анализ регистров Норвегии за 1965-1991г.  
 Всего: 570433 жен. Терминальная ХПН:  
 у 477 в среднем через 17 лет после родов.  
 Риск тХПН варьирует от 4,7 при одной пере-  
 несённой преэклампсии до 15,5 – при 2 или  
 более преэклампсиях

Vikse B., Lorentz M. Irgens et al Engl. J. Med., 2008; 359: 800 - 809.

## Преэклампсия как предиктор ХБП в будущем

Риск развития ХБП после перенесённой преэклампсии, возможно, выше, чем риск сердечно-сосудистых заболеваний

Преэклампсия ассоциирована с высоким риском выполнения биопсии почки в первые 5 лет после родов, который, уменьшаясь в последующие годы, сохраняется длительно

У 40% женщин, перенесших преэклампсию, в течение 5 лет после родов выявляется микроальбуминурия

У женщин, перенесших преэклампсию, риск развития тХПН в 4-5 раз выше, чем в популяции, и не зависит от наличия или отсутствия предшествующего заболевания почек, а также его характера

*Bar J et al Nephrol Dial Transplant 1999, Vikse BE et al. J Am Soc Nephrol 2006, Munkhaugen J, Vikse BE, Nephrol Dial Transplant 2009, Vikse BE et al N Engl J Med 2008*

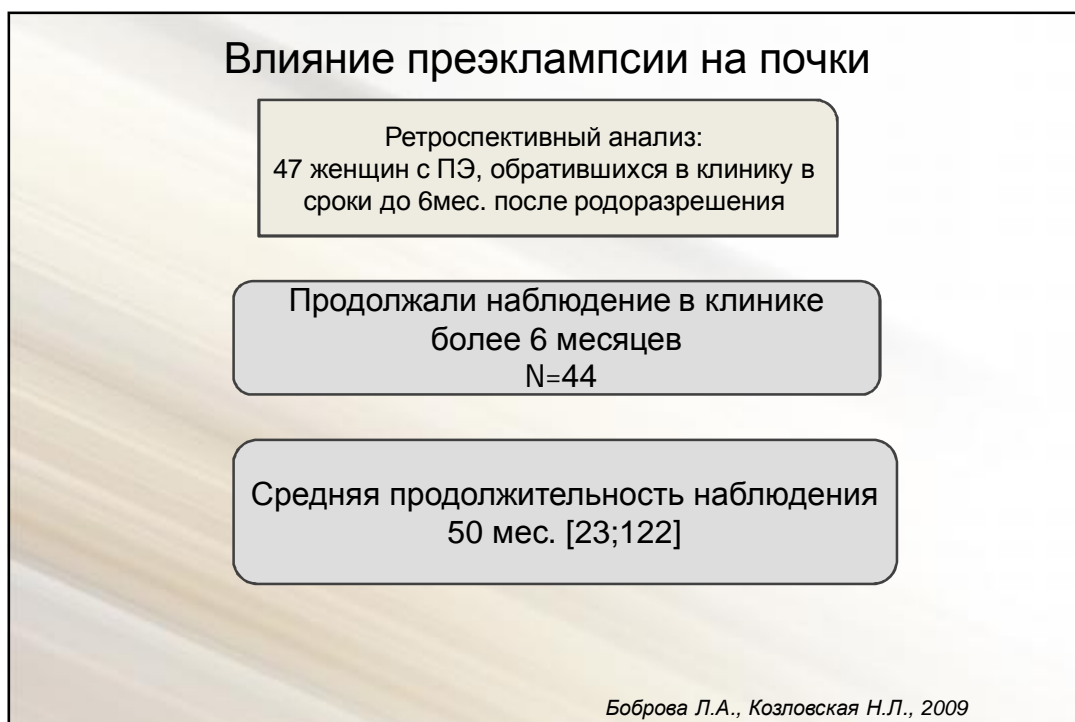
## Влияние преэклампсии на почки

Ретроспективный анализ:  
47 женщин с тромбофилиями, перенесших преэклампсию  
Ср.возраст на момент последнего обследования в клинике  $35 \pm 8$  лет



*Боброва Л.А., Козловская Н.Л., 2009*

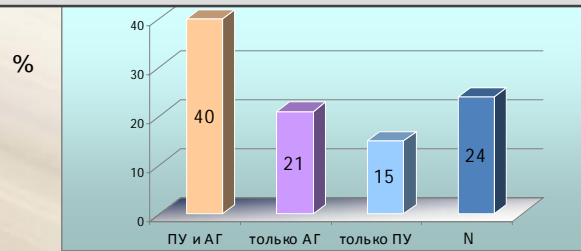




## Динамика клинико-лабораторных показателей преэклампсии после родоразрешения

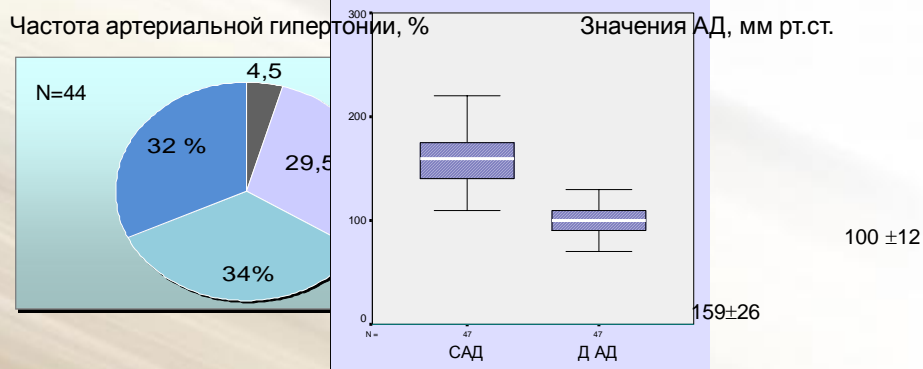
Ретроспективный анализ  
47 женщин с ПЭ

Нормализация АД и исчезновение мочевого синдрома в сроки до 6 месяцев отмечена у 8 пациенток (24%)



Боброва Л.А., Козловская Н.Л., 2009

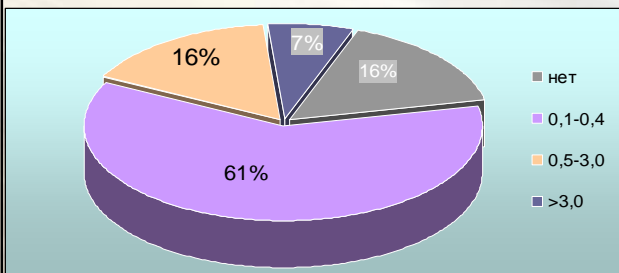
## Характеристика артериальной гипертензии на момент последнего обследования в клинике



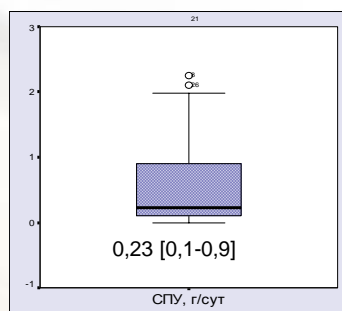
Боброва Л.А., Козловская Н.Л., 2009

## Характеристика мочевого синдрома

Частота протеинурии, %



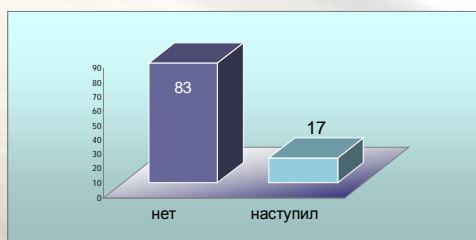
Уровень СПУ, г/сут



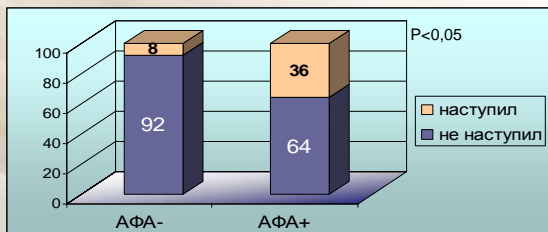
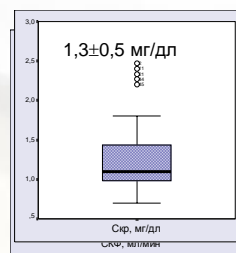
Боброва Л.А., Козловская Н.Л., 2009

## «Почечный исход» (ХБП 3)

Частота достижения «почечного исхода»



Показатели функции почек



57±24,мл/мин

Боброва Л.А., Козловская Н.Л., 2009

## Заключение

- Преэклампсия – специфический гендерный фактор риска ХБП
- Необходимы научные исследования, направленные на уточнение механизмов взаимосвязи между преэклампсией и последующим развитием хронической почечной недостаточности с целью выработки подходов к ее профилактике у женщин с отягощенным акушерским анамнезом