



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

НИИ Нефрологии ПСПБГМУ им.акад.И.П.Павлов



А.В.Смирнов

**Почки и беременность:
актуальность проблемы**

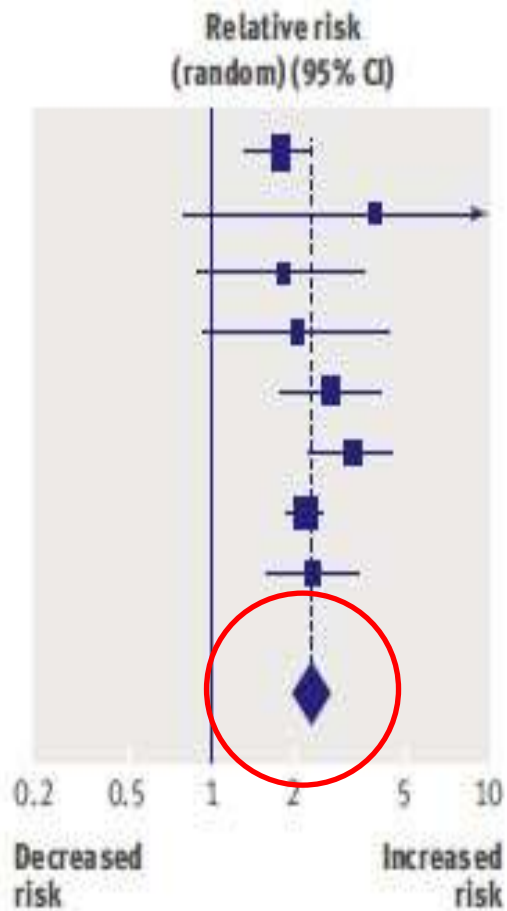
**Международный день почки
Санкт-Петербург 15 марта 2018 г.
Городской центр медицинской профилактики**

«Беременность – «стресс-тест» для
материнских гломерул и в особенности
для гломерулярных эндотелиальных
клеток и подоцитов»

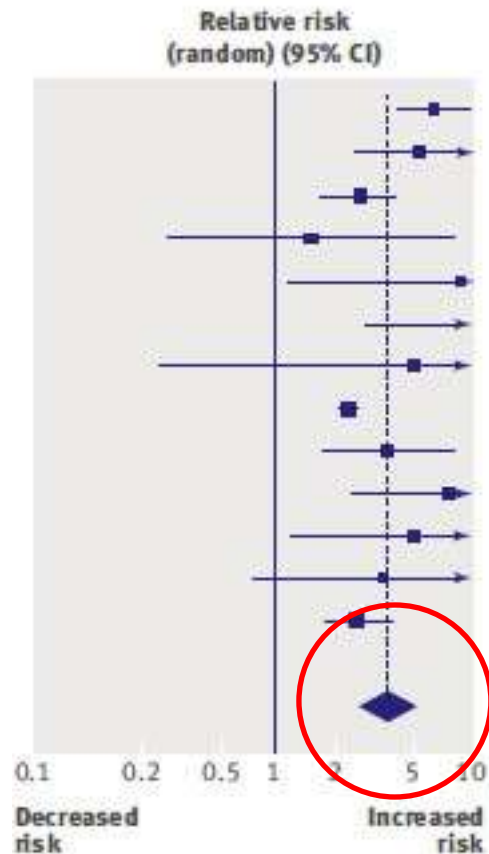
Hertig A. et al. NCP Nephrology 2008; 4(9): 503-509

Преэклампсия и относительный риск в последующие годы:

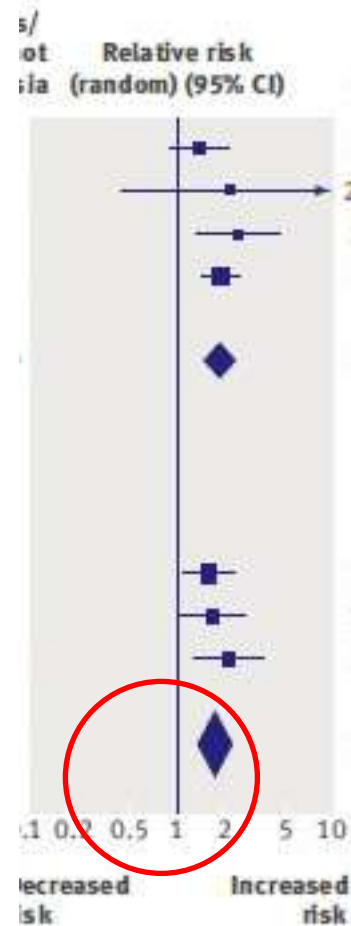
Артериальной
гипертензии



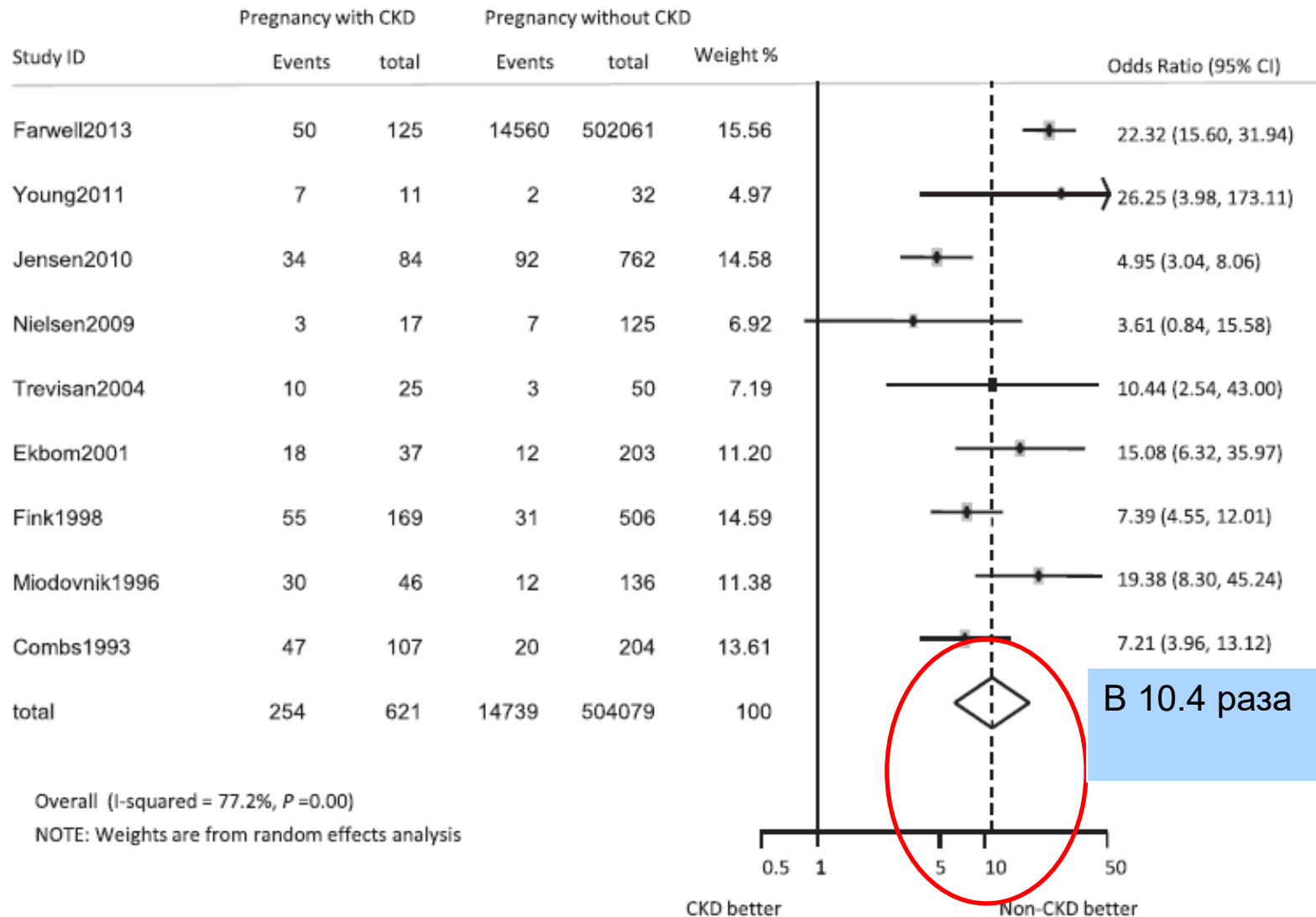
ИБС



Инсульта и венозных
тромбоэмболий



Относительный риск развития преэклампсии у беременных с ХБП



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\сут>40 мл\мин и ПУ <1 г\сут

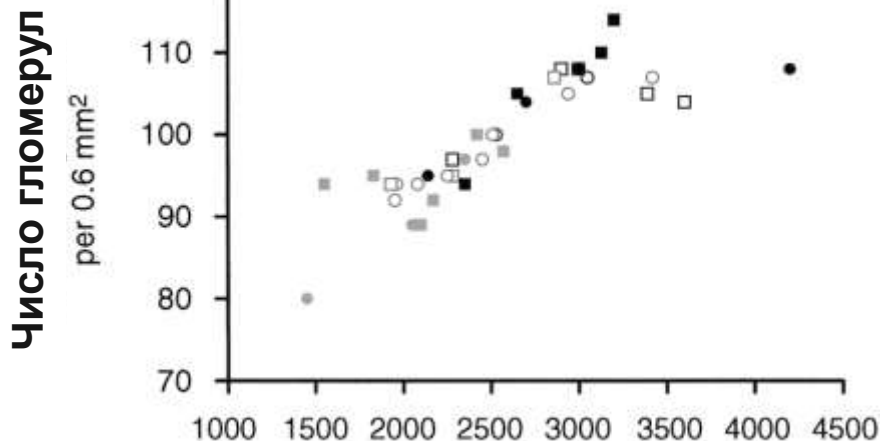
Роды:36.7±2.5 недель, вес новорожденного:2519±670 г

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

Число и объем гломерул в зависимости от величины веса при рождении

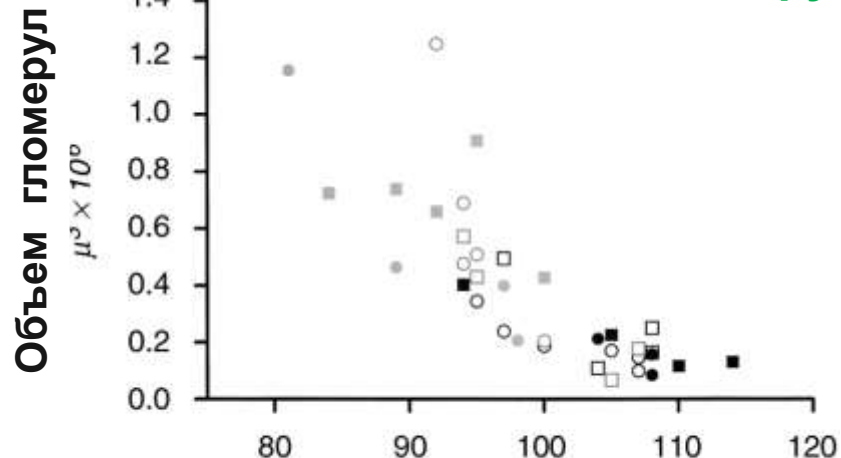
Manalich et al. KI 2000; 58: 770-773

Число гломерул



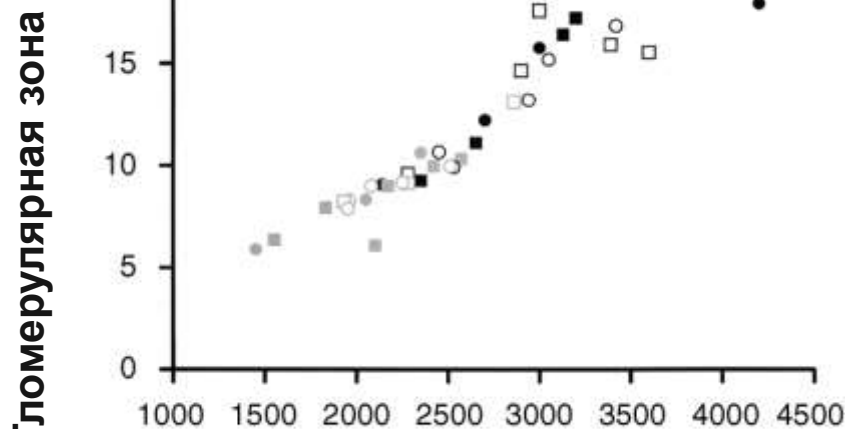
Вес при рождении в г

Объем и число гломерул



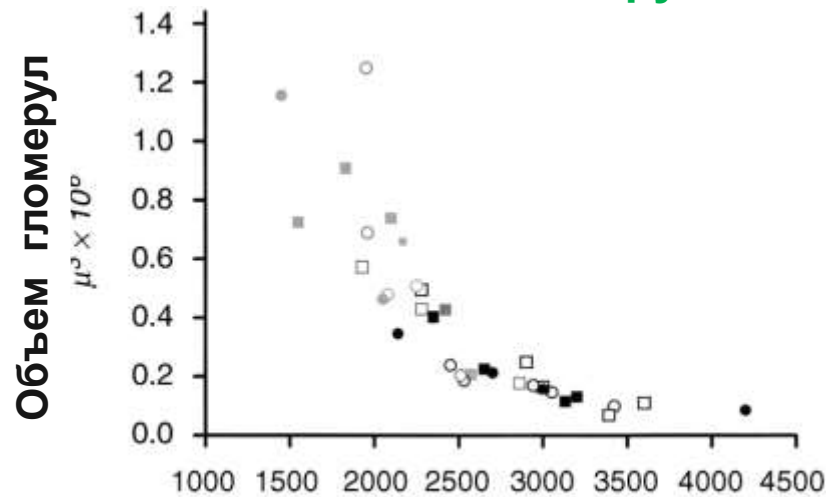
Число гломерул

% гломерулярной зоны кортикального слоя



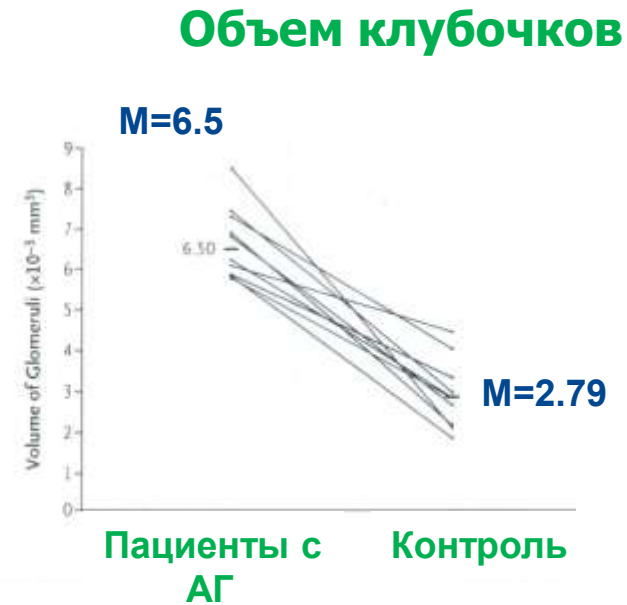
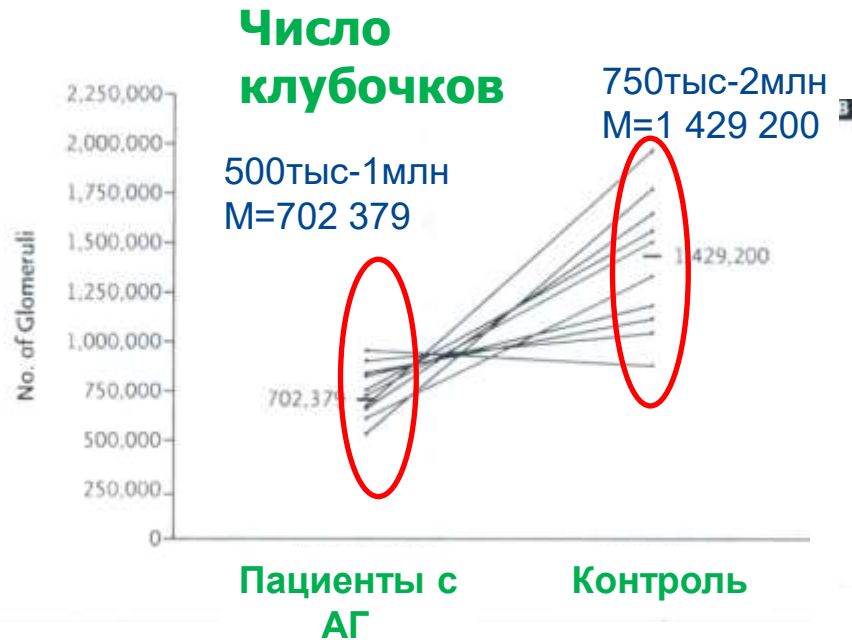
Вес при рождении в г

Объем гломерул



Вес при рождении в г

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



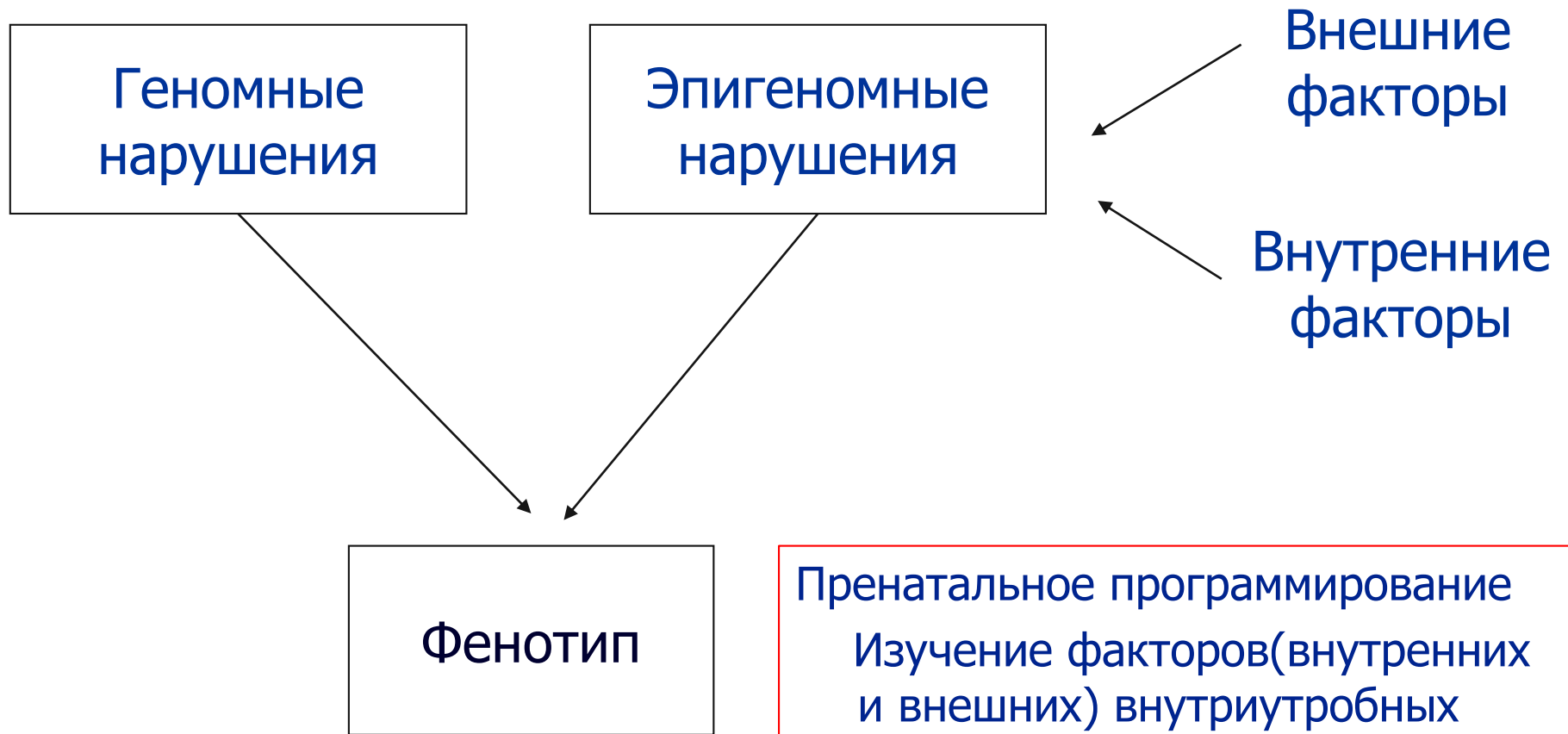
Keller G. et al. NEJM 2003; 348:101-108

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

Факторы, определяющие развитие фенотипа



Пренатальное программирование
Изучение факторов (внутренних и внешних) внутриутробных нарушений развития плода и их роли в патогенезе заболеваний взрослого населения

Факторы внешней среды, ассоциирующиеся с нарушением нефрогенеза у плода

- Нарушения питания во время беременности
 - ↓белка
 - ↓метионина и глицина в диете
 - ↓витамина А
 - Очень высокое или низкое потребление соли
- Гипергликемия у матери
- Любая патология почек у матери
- Курение, в том числе пассивное
- ↓перфузии маточных артерий
- ↓ИПФР-1 (↑ИПФР-связующего протеина)
- Медикаменты
 - В-лактамы
 - Глюкокортикоиды
 - Гентамицин
 - Циклоспорин
- Матери, родившиеся сами с весом <2.5 кг
- Многоплодная беременность (для одного из близнецов)

- Hershkovitz D. et al. 2007; Ritz E. et al. 2011; Kaleganova N. et al. 2011

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 :
 - Инфекция мочевыводящих путей
 - Гестозы
- Беременность при почечной патологии

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 (диллюция)
Мочевая кислота	↓ с макс. к 22-24-й нед, затем ↑ и к концу 3 сем. достигает базального уровня
Na ⁺	↓ на 4-5 мэкв/л (диллюция). Гипернатриемия может указывать на несахарный диабет, ассоциированный с беременностью (секреция вазопрессины плацентой)
осм 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. Суточная протеинурия < 0.3 г/сут

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 :
 - Инфекция мочевыводящих путей
 - Гестозы
- Беременность при почечной патологии

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 мочевой к-ты > 5.5 мг/дл

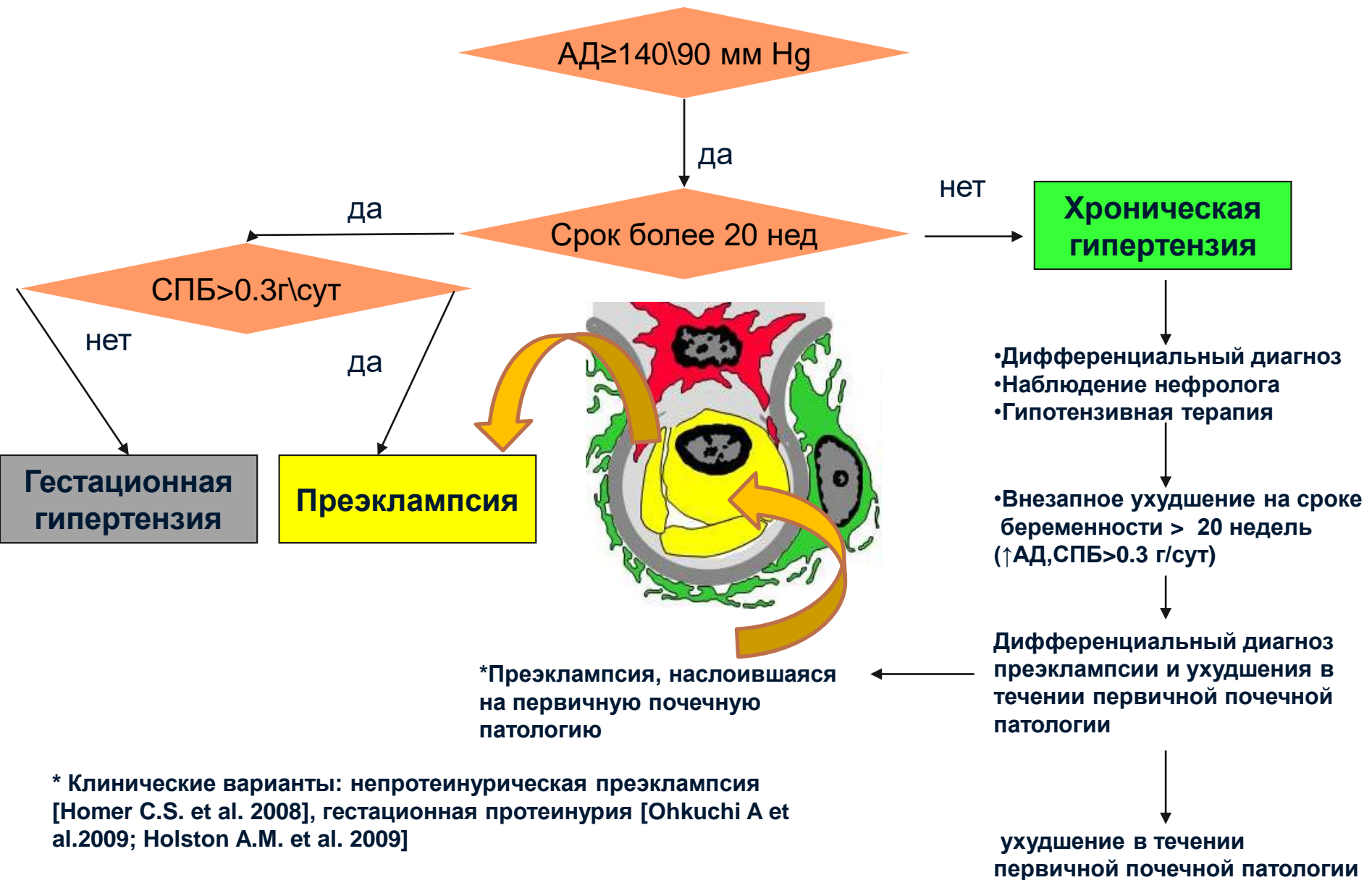
■ Преэклампсия, наложившаяся на заболевание почек (первичную или вторичную почечную патологию)

- 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

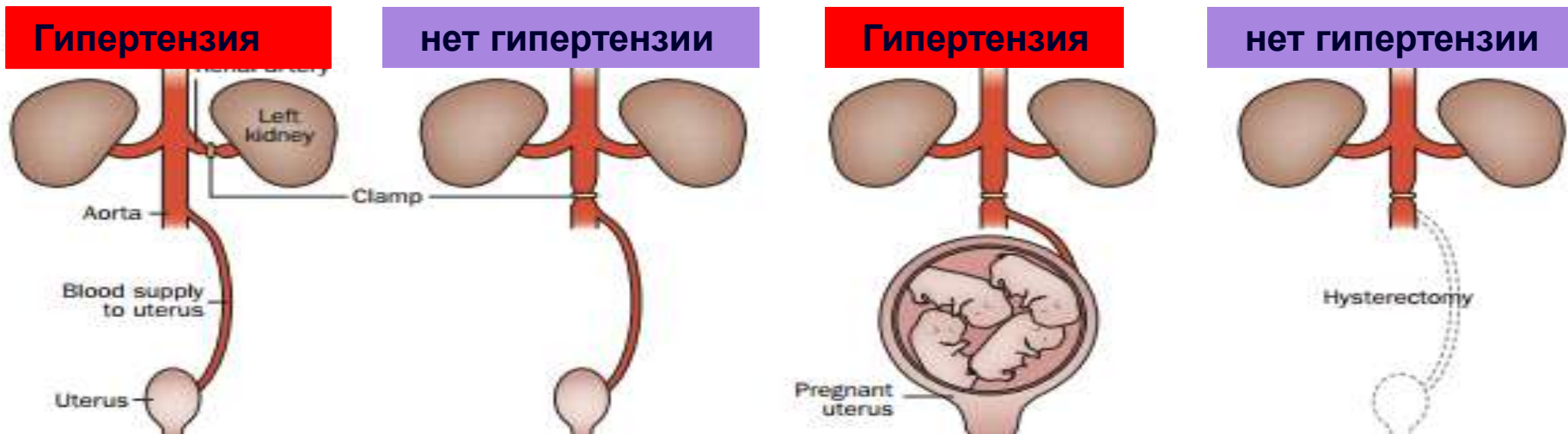


* Клинические варианты: непротеинурическая преэклампсия [Homer C.S. et al. 2008], гестационная протеинурия [Ohkuchi A et al. 2009; Holston A.M. et al. 2009]

Почки при патологии беременных

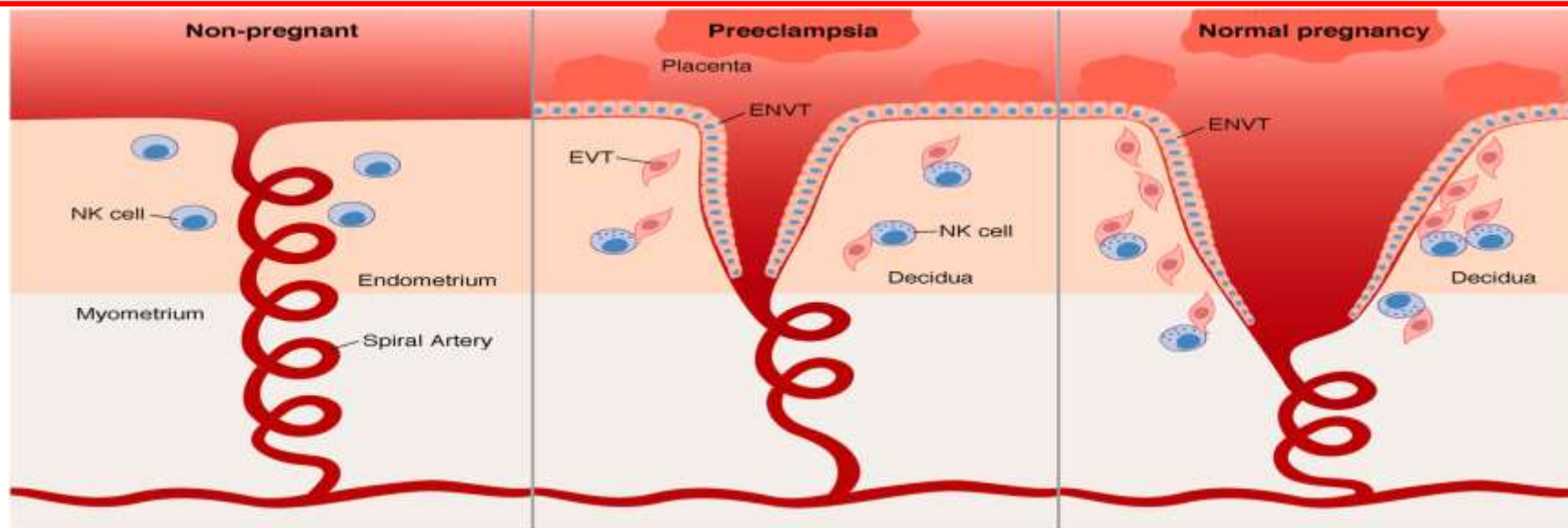
- Инфекции мочевыводящих путей (40% в структуре инфекционных осложнений при беременности)
- Острое повреждение почек (ОПП):
 - Гипоперфузионные синдромы
 - Преренальное ОПП
 - Острый ишемический тубулярный некроз
 - Острый кортикарный некроз
 - Гломерулярное ОПП
 - Преэклампсия
 - Тромботические микроангиопатии
 - HELLP-синдром
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

Ишемия плаценты – инициальный фактор развития ПЭ



Nat. Rev Nephrol 2014

Нарушение процесса ремоделирования спиральных артерий миометрия при ПЭ



Perham P. 2004

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

PIGF-плацентарный фактор роста

Ишемия плаценты

преэклампсия

s-Flt-1 и s-эндоглина

Нормальная беременность

sFLT-1

TGF-β1
sEng

VEGF
sFLT-1

клеточная мембрана эндотелиоцита

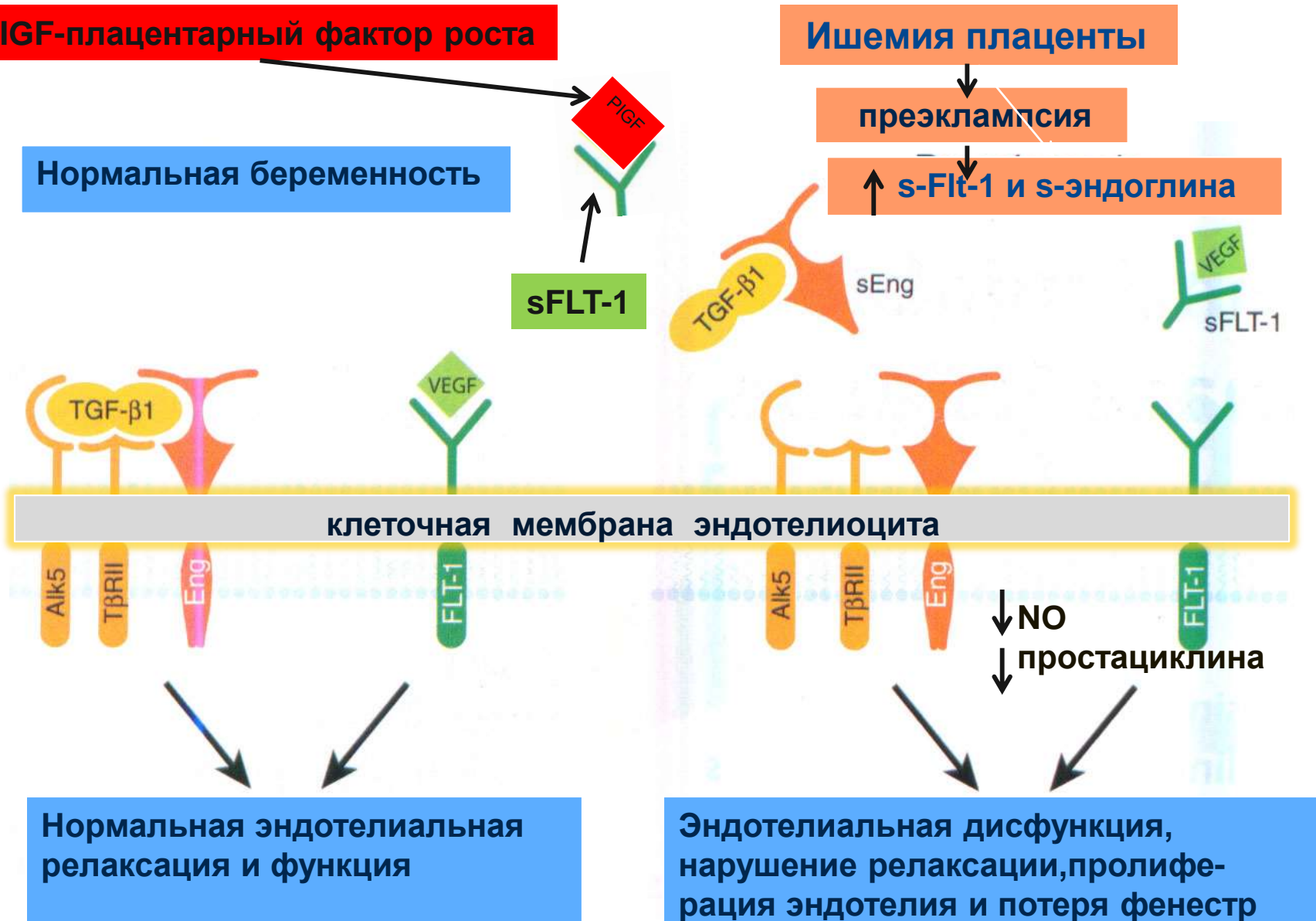
Alk5
TβRIII
Eng
FLT-1

Alk5
TβRIII
Eng
FLT-1

↓ NO
↓ простациклина

Нормальная эндотелиальная релаксация и функция

Эндотелиальная дисфункция, нарушение релаксации, пролиферация эндотелия и потеря фенестр

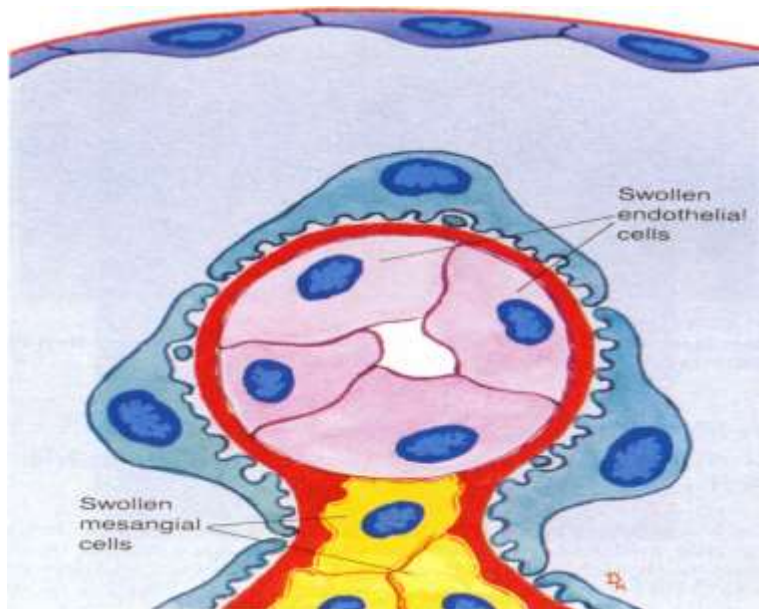


Патогенез преэклампсии

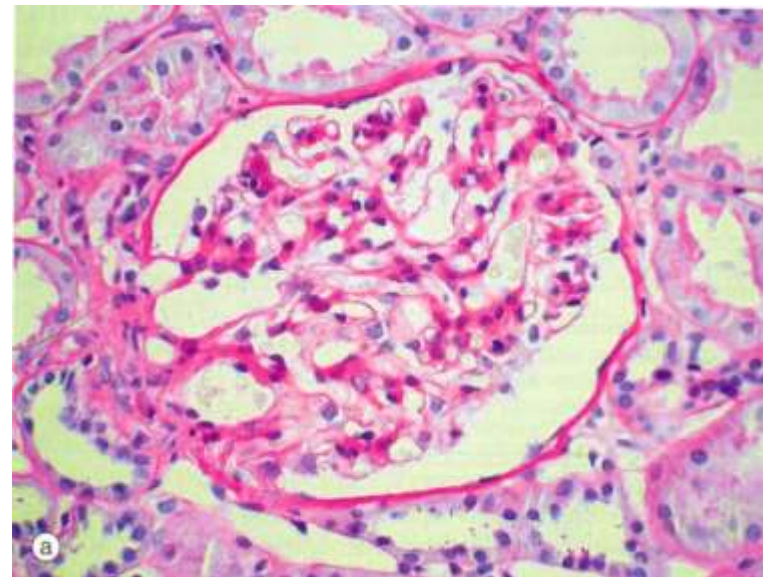


Преэклампсия – гломерулярный эндотелиоз

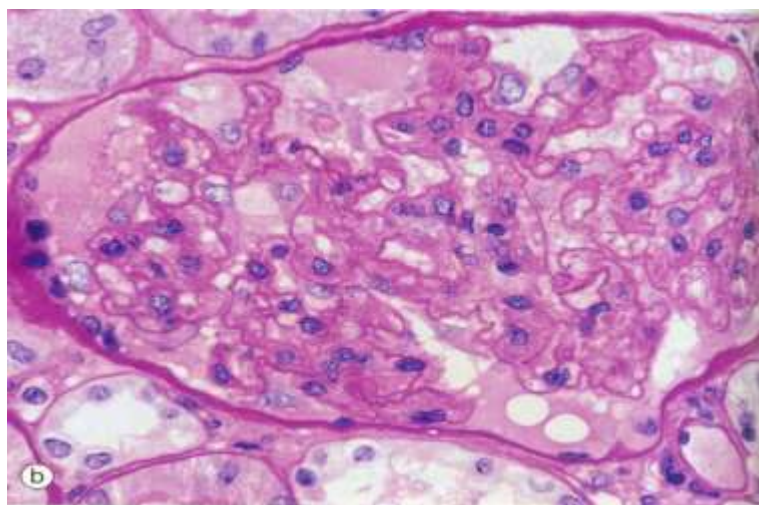
схема



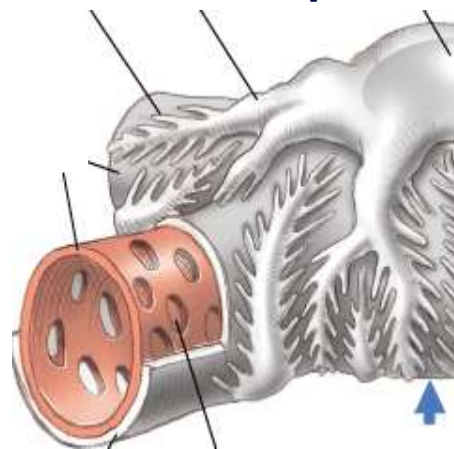
норма



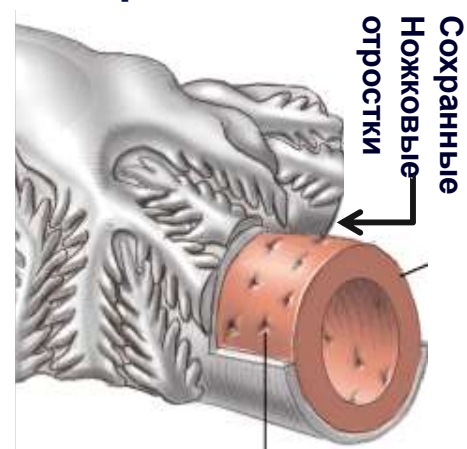
преэклампсия



Норма



Преэклампсия



Набухание эндотелия и потеря фенестр

Лечение гестационной гипертензии

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 50мл(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

Хроническая гипертензия (АД \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
 - празосин: 1-10 мг/сут per os
 - нифедипин SR: 40-100 мг/сут per os

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-1 противопоказаны

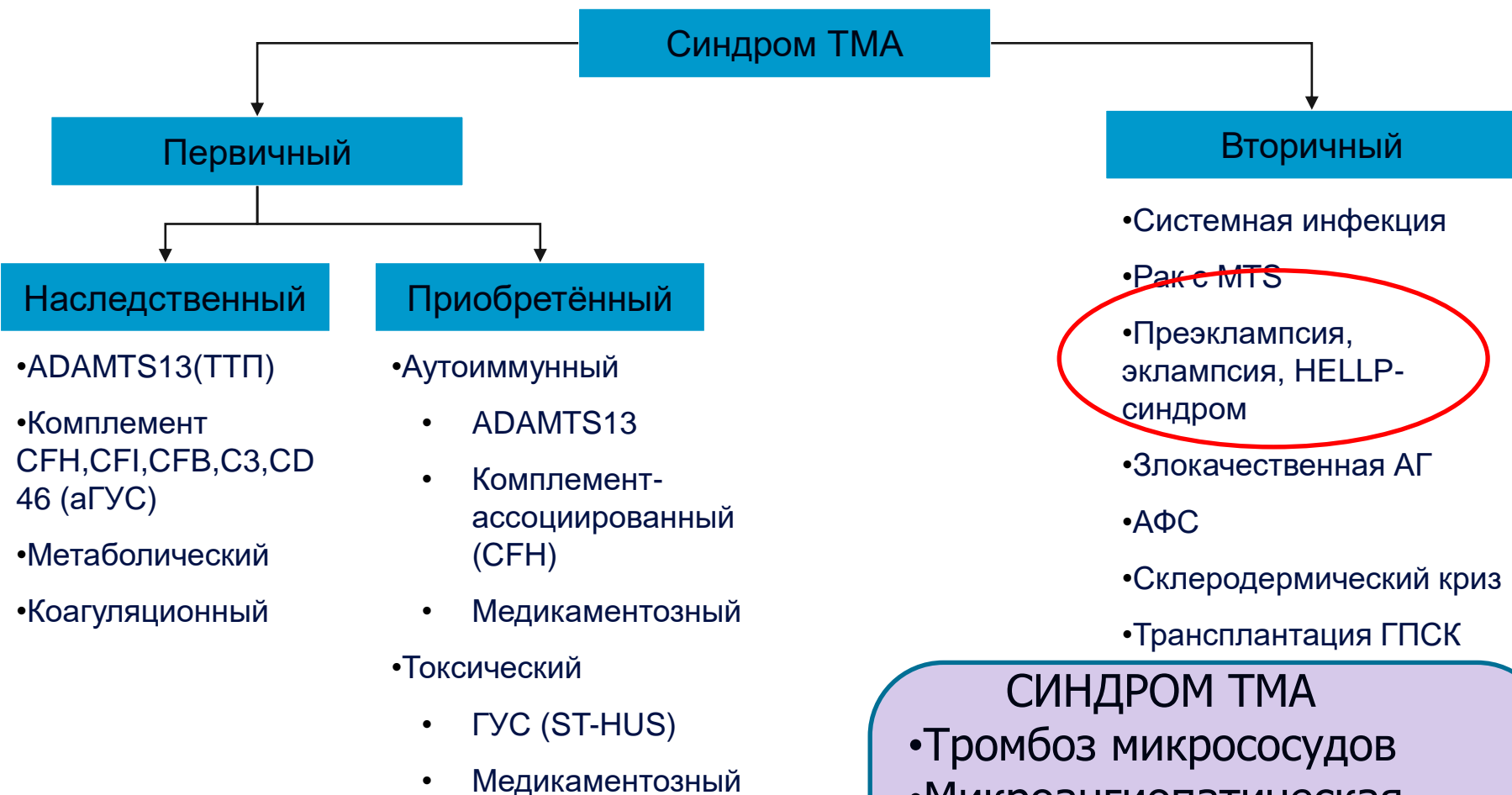
Лечение преэклампсии

- 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 $\downarrow Tr < 20-40 \times 10^9 / л$ – 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 кортикарный некроз
 - Гломерулярное ОПП
 - Преэклампсия
 - Тромботические микроангиопатии
 - HELLP-синдром
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

Синдром тромботической микроангиопатии



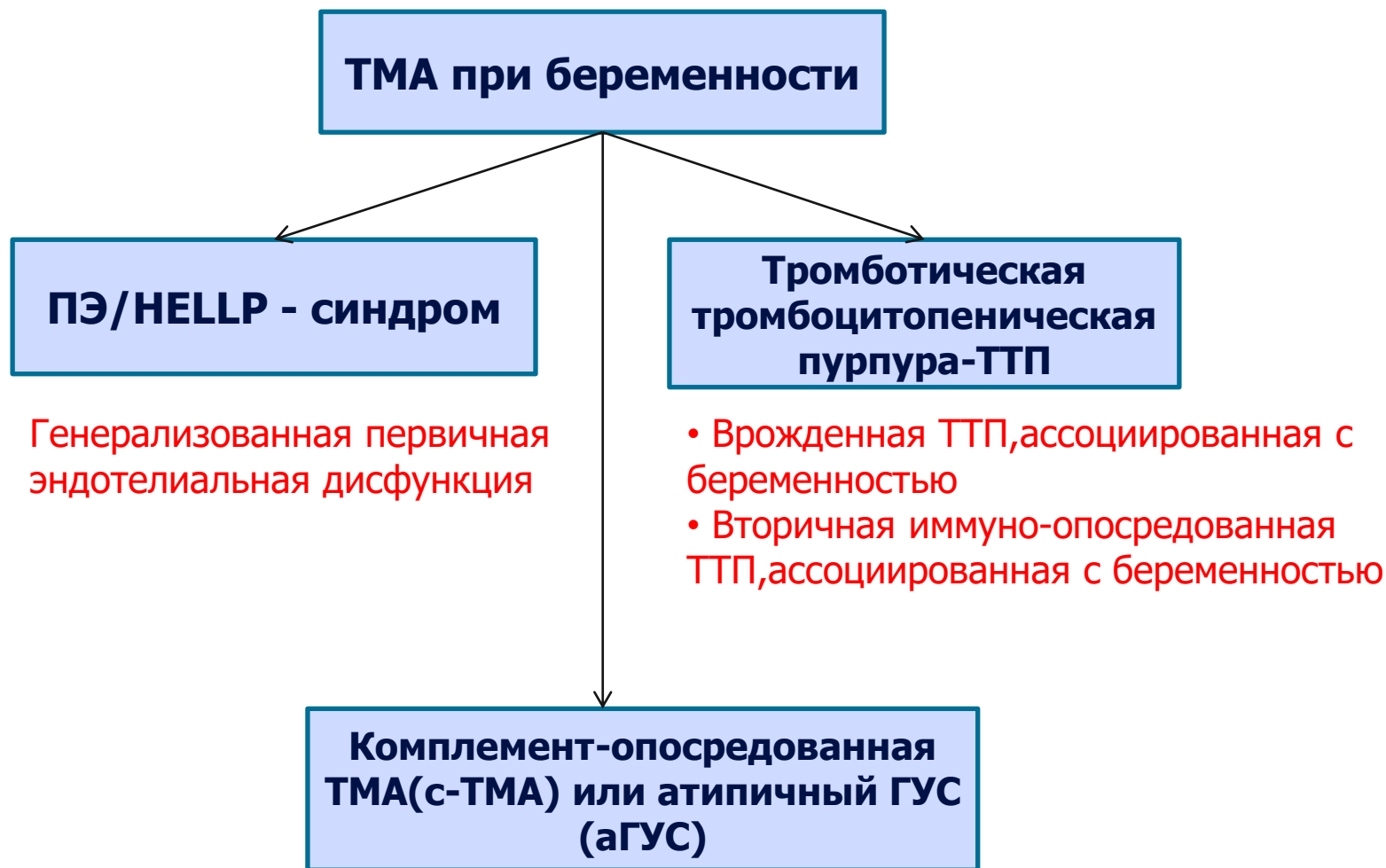
МАГАТ отмечается также при ДВС:

- Сепсис
- Отслойка плаценты
- Геморрагии

СИНДРОМ ТМА

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

Синдром тромботической микроангиопатии при беременности



Междисциплинарный алгоритм оценки АГ при сроке беременности более 20 недель



Лабораторные критерии HELLP-синдрома (Weinstein L 1982)

- Гемолиз (**H**emolysis):
 - ↓Hb; шистоциты (шлемовидные клетки)
 - ↑билирубина > 21 мкмоль/л
 - ↑ЛДГ > 600U/л
 - Снижение уровня гаптоглобина
- ↑печеночных энзимов (**E**levated **L**iver enzymes)
 - ↑АСТ (гемолиз + гепатоцеллюлярный некроз)
 - ↑АЛТ (гепатоцеллюлярный некроз)
- ↓тромбоцитов (**L**ow **P**latelet) 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

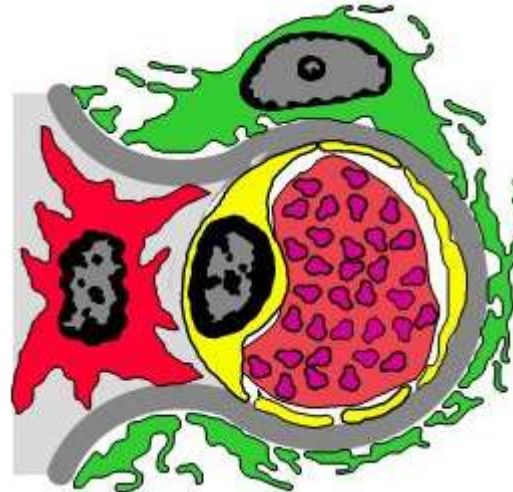
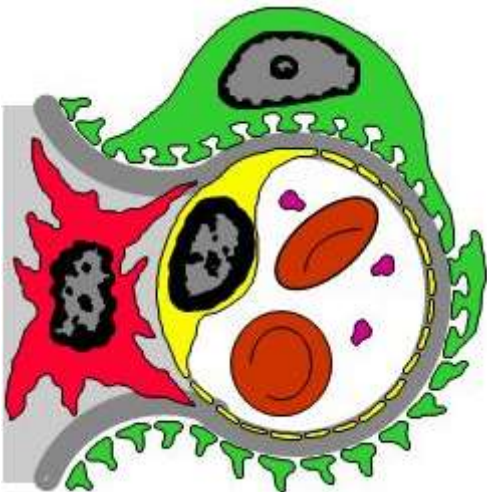
HELLP-синдром

ТПП, ассоциированная с беременностью

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

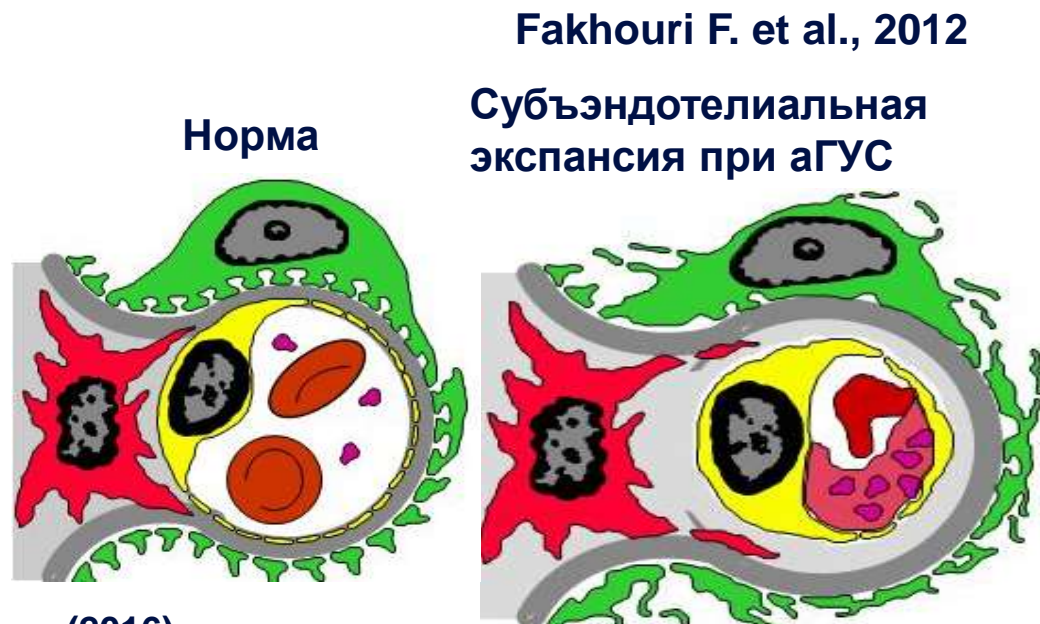
Норма

ТПП: тромбоцитарные тромбы
гломерулярных капилляров



ГУС, ассоциированный с беременностью

- Возникает в послеродовой период (до 6 мес) (примерно 80% всех случаев)
- Патогенез: врожденные мутации генов (CFH или CFI) факторов, регулирующих активацию альтернативного пути активации компонента (C₃-конвертазы). Провоцирующие факторы: беременность, инфекции, кровотечение
- В 50-80% ТПН
- Лечение: плазмаферез и переливание плазмы крови, экулизумаб (моноклональное C₅-антитело)



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)

Исходы беременности при ХБП

Уровень креатинина крови до беременности	Вероятные почечные исходы	Вероятные последствия для плода\новорожденного
<p>< 130 мкмоль\л (0,130 ммоль\л)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Необратимое снижение СКФ у 10% женщин •Главная причина прогрессии ХБП – артериальная гипертензия и протеинурия 	<ul style="list-style-type: none"> •У 90%- жизнеспособный плод и новорожденный,но в целом неблагоприятные последствия для ребенка (низкий вес)отмечаются чаще (ОР=1.88;95%ДИ1.27-2.79)
<p>130-220 мкмоль\л (0,130-0,220 ммоль\л)</p>	<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 осложнений(ПЭ,задержка роста плода)
<p>>220 мкмоль\л (0,220 ммоль\л)</p>	<p>Очень вероятно прогрессирующее снижение СКФ вскоре после родов с формированием ТПН</p>	<p>Часто самопроизвольный выкидыш,Кесарево с.-70%, Родоразрешение <37нед.89% <34 нед.-44% Снижение веса у75%, РО для нов.- в 70% случ.</p>

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-ой до 36-ой недели) + фолиевая кислота 5 мг/сут + кальций 1г/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., мочевая кислота – ежемесячно, посев мочи – ежемесячно, общий анализ мочи 1 раз/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

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. Еро ↑ на 50-100%)
 - Контроль уровня фосфатов, кальция и вит. D в крови (доза вит. D и фосфат-биндеров может 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 $< 500 \text{ мг/сут}$, артериальное давление менее $140/90 \text{ мм.рт.ст.}$
- Отменить: микофенолат (замена на азатиоприн), сиролимус, такролимус (замена на циклоспорин)
- C_0 циклоспорина – $80-100 \text{ рг/ml}$ (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!

