

Первый Московский Государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Клиника нефрологии им. Е.М. Тареева

Дифференциальный диагноз при протеинурии у беременных

Н.Л. Козловская

VIII Московская научно-практическая конференция, посвященная
Всемирному дню почки 2018 «Женское здоровье и почки»
Москва, 15 марта 2018г.

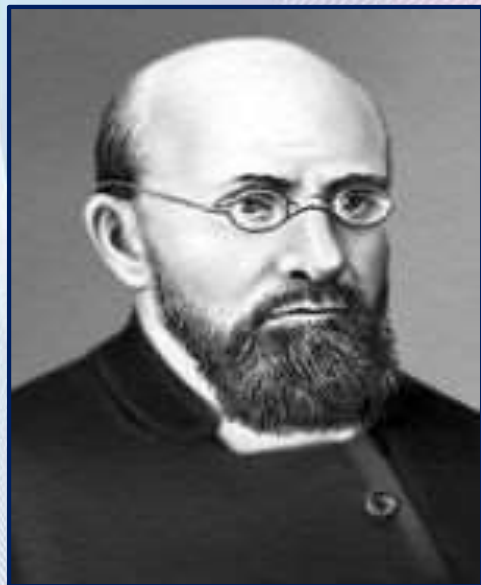


Преэклампсия: актуальность проблемы

- ❖ Ежегодно в мире регистрируется **более 8 млн. случаев преэклампсии**
- ❖ Преэклампсия - основная причина материнской смертности: ежегодно в мире от преэклампсии/эклампсии **умирает 60 000 женщин**

*Noris M. et al. Nat Clin Pract Nephrol 2005;1:98-114,
James PR, Nelson-Piercy C. Heart 2004;90:1499-1504*

Преэклампсия: общая проблема акушеров и нефрологов



Захарьин Г.А. 1829 – 1897гг.

- «Взаимоотношение белковой мочи и родимца беременных» Диссертация, 1853г.
- «Учение о послеродовых болезнях» Московский врачебный журнал, 1853г.

Сегодня:

- ❑ Преэклампсия, осложняющая от 5 до 10 % беременностей, является наиболее частой формой поражения клубочков почек
- ❑ Расшифрован механизм протеинурии при преэклампсии
- ❑ Предложена концепция развития вторичного ФСГС в исходе преэклампсии
- ❑ Имеются доказательства роли преэклампсии как фактора риска ХБП

Noris M. et al. Nat Clin Pract Nephrol 2005;1:98-114, Saritas T & Moeller MJ, Nat Rev Nephrol, 2014, Garovich V Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:1337-1340, Penning ME et al Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:1377-1385, Vikse B. et al N Engl. J. Med., 2008; 359: 800 - 809.



Хроническая болезнь почек и беременность. Немного эпидемиологии

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

- 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
- Гломерулярные болезни почек (особенно хронический гломерулонефрит и волчаночный нефрит) во время беременности могут развиваться впервые, рецидивировать (обострение) или прогрессировать

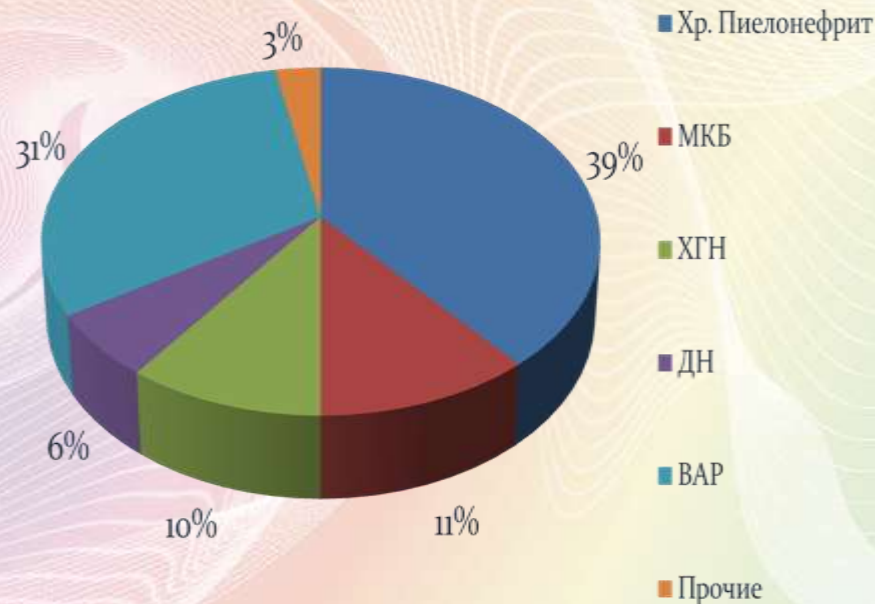


Заболевания почек в акушерской практике

Наиболее частые заболевания почек у беременных

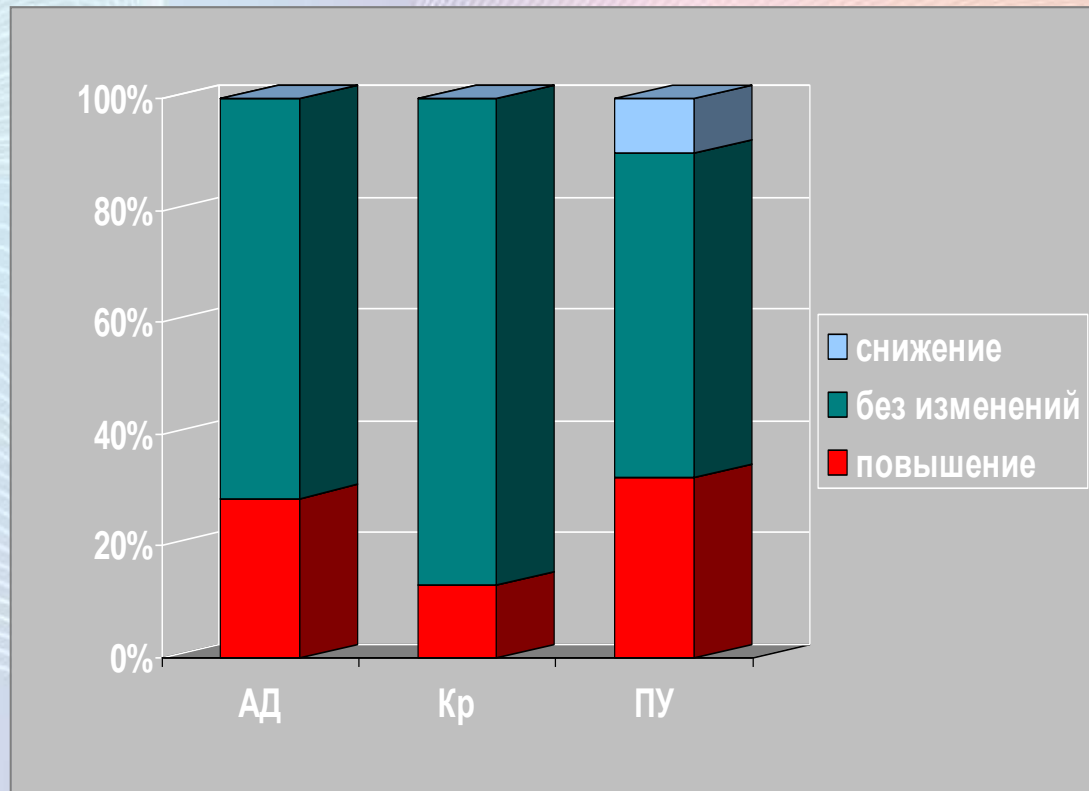
- ❖ Диабетическая нефропатия (у 10% беременных с сахарным диабетом)
- ❖ Волчаночный нефрит
- ❖ Ig-A нефропатия
- ❖ Хронический гломерулонефрит (другие морфологические варианты, кроме Ig-A нефропатии)
- ❖ Поликистозная болезнь почек

Спектр заболеваний почек у пациенток, родоразрешенных в МОНИАГ в 2009-11гг





Динамика основных клинических проявлений ХГН во время беременности



Среди беременных пациенток с ХГН (n=82), наблюдавшихся в клинике нефрологии 1МГМУ им. И.М. Сеченова в 90х годах XX века,

- частота преэклампсии составила 10%;
- частота обострения ХГН составила 12%



Возможные варианты ассоциации преэклампсии и ХБП

- ❖ Заболевания почек могут быть факторами риска преэклампсии
- ❖ У преэклампсии и ХБП могут быть общие факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, тромбофилии и т.п.)
- ❖ Преэклампсия может вызвать прогрессирование заболевания почек, в том числе и протекающего субклинически
- ❖ Преэклампсия может быть причиной развития заболевания почек в будущем



Преэклампсия и ХБП: заболевания почек – фактор риска преэклампсии

- При сравнении исходов беременности у 911 женщин с заболеваниями почек и 4606 здоровых беременных у пациенток с ХБП риск преэклампсии составил 3,68 (2,7-5,0)

Fisher MJ, Am J Kidney Dis, 2004

Частота преэклампсии:

- Диабетическая нефропатия

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

- Волчаночный нефрит

13 - 22%

- IgA-нефропатия

10 -20%

Ekbom, Diabetes Care, 2001

Koido Takai, J Clin Exp Med, 1998



Обострение ХГН vs Преэклампсия: сходство и различие

Обострение ХГН

- Нарастание ПУ с развитием НС* или без него
- Нарастание гематурии
- Развитие остроснефритического синдрома
- Развитие АГ** de novo или прогрессирование существующей
- Повышение креатинина крови
- Гипотрофия плода

Преэклампсия

- Бурное нарастание ПУ, в большинстве случаев сочетающееся с нарастанием АГ. Редко – НС*
- Развитие тяжелой АГ de novo в отсутствие выраженной ПУ
- Отсутствие гематурии
- Повышение креатинина крови
- Признаки HELLP-синдрома
- Задержка внутриутробного развития плода

**Нефротический синдром: отёки, ПУ $\geq 3,5$ г/сут, альбумин < 30 г/л, \uparrow холестерин*

*** АГ – артериальная гипертензия*



Приказ МЗ РФ №736 от 3.12.07г.

Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности:

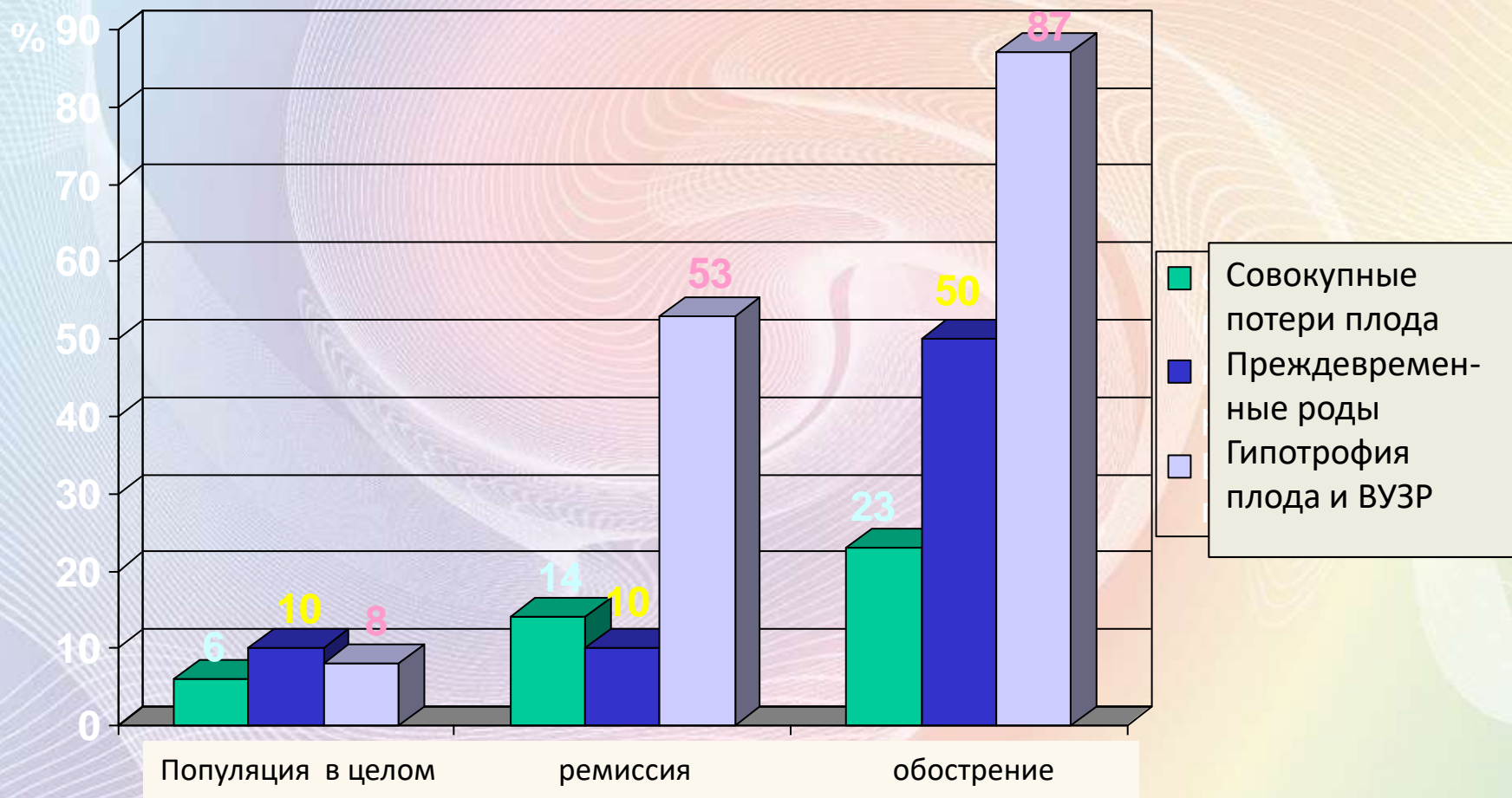
Класс XIV: болезни мочеполовой системы

- 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 ≥ 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



Частота акушерских осложнений у беременных с обострением и ремиссией ХГН





Влияние ХБП на прогноз беременности для матери и потомства

Факторы риска неблагоприятного прогноза:

Наличие ХБП

Наличие и величина протеинурии:
СПУ > 1г/сут

Наличие и тяжесть АГ

для матери

- Ухудшение функции почек
- Преэклампсия/АГ
- Рост протеинурии

для плода

- Преждевременные роды
- ВУЗР
- Необходимость интенсивной терапии



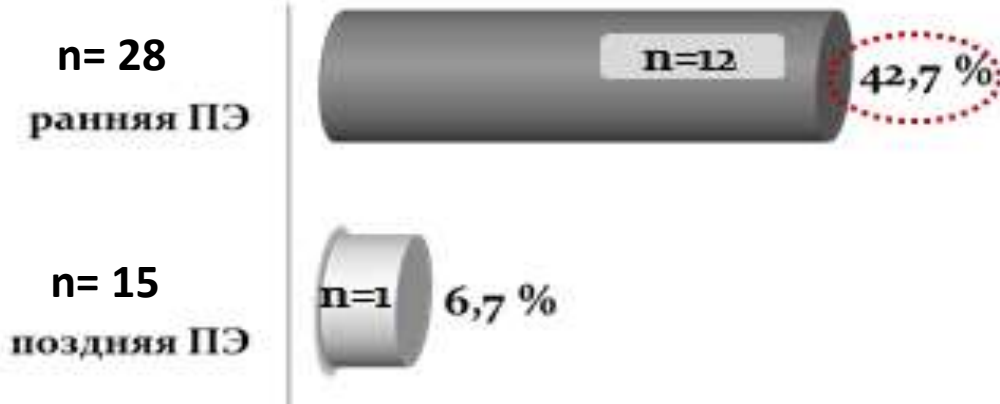
Факторы неблагоприятного прогноза беременности у женщин с ХБП. Многофакторный анализ

Риск неблагоприятных исходов беременности возрастает, начиная уже с 1-й стадии ХБП: OR для преждевременных родов у женщин с ХБП 1ст 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) |

Преэклампсия и нефротический синдром

Частота нефротического синдрома в зависимости от срока развития преэклампсии, n=13



Частота нефротического синдрома при беременности составляет 0,012 – 0,025%
Coen A, Burton H. Obstet Gynaecol 1979

Характеристика нефротического синдрома, n=13:

СПУ - $5,86 \pm 2,8$ г/сут

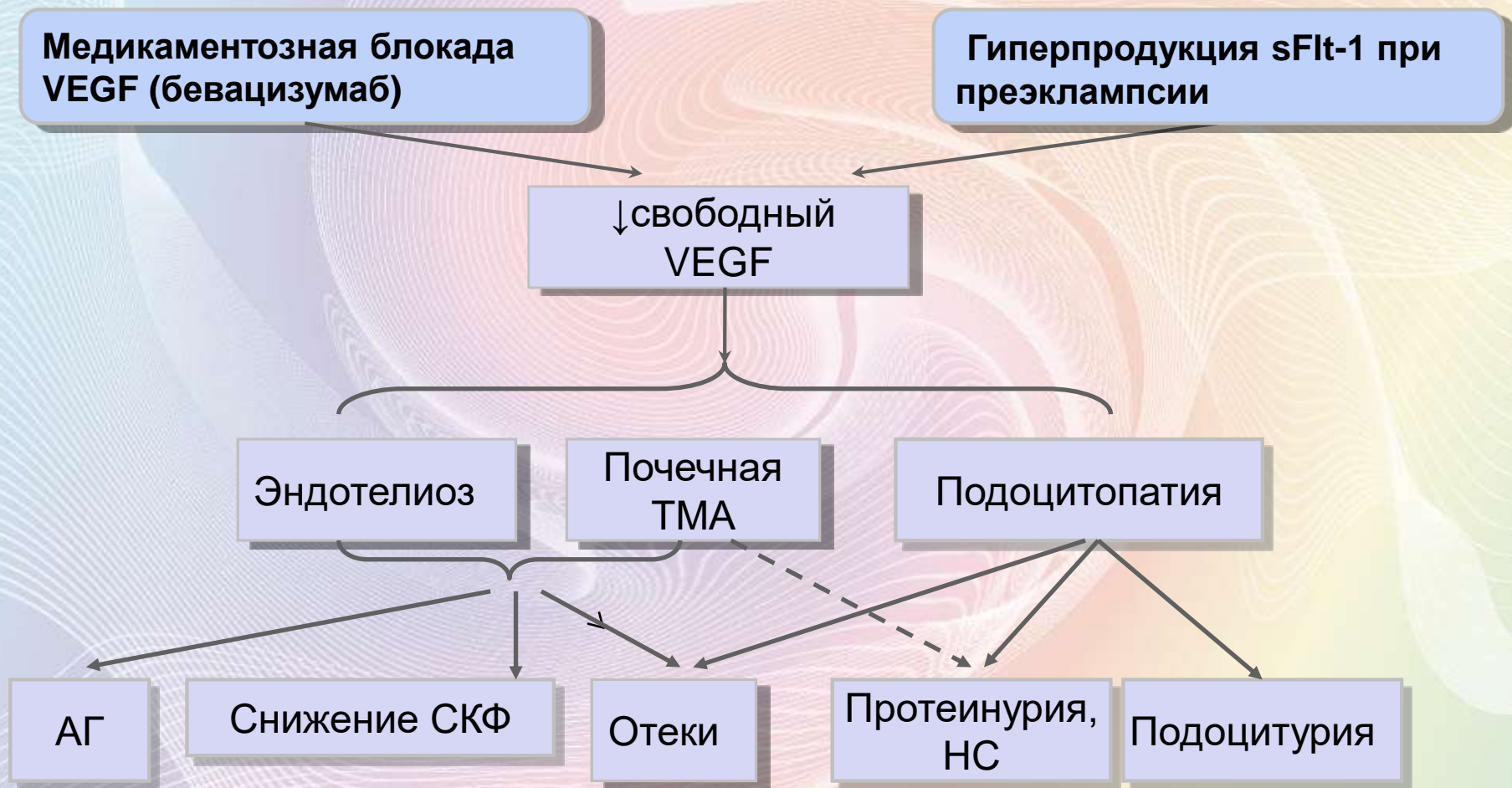
Сыв. альбумин - $22,6 \pm 4,3$ г/л

Динамика СПУ у пациенток с ранней ПЭ и нефротическим синдромом в течение 12 месяцев после родов, n=12





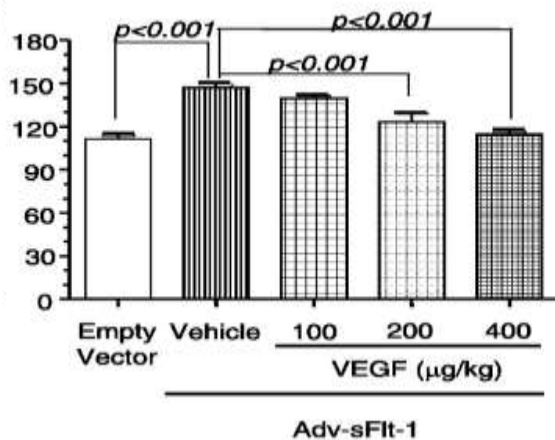
Преэклампсия - аналог медикаментозной блокады VEGF



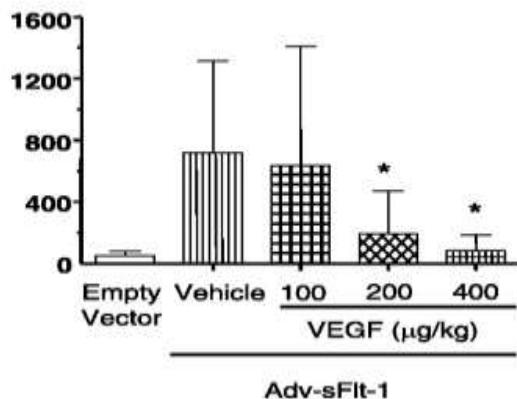


Эффект введения VEGF-121 крысам с преэклампсией, развившейся после инфузии sFlt-1

1е сутки введения VEGF-121

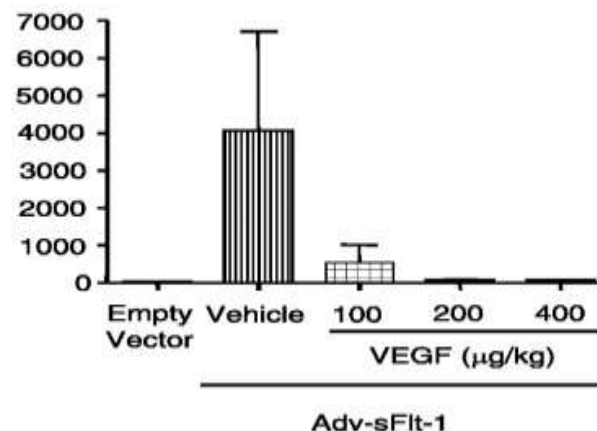
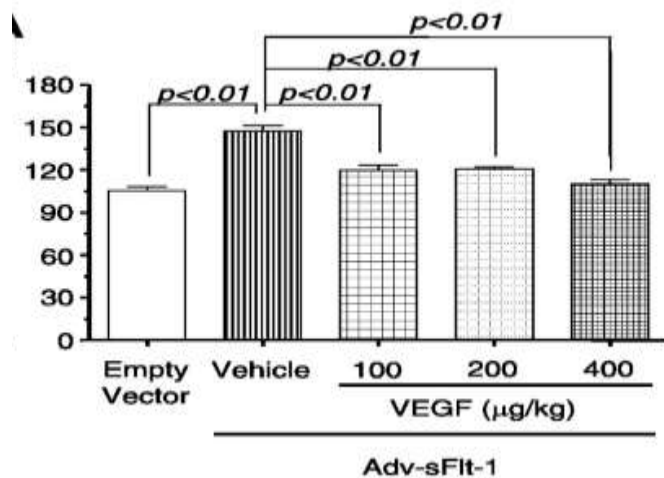


Артериальное давление, мм рт. ст.



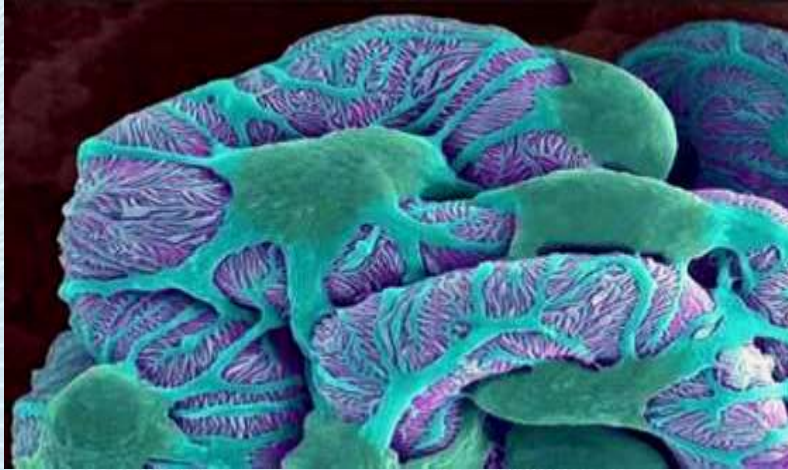
Протеинурия, г/л

2е сутки введения VEGF-121



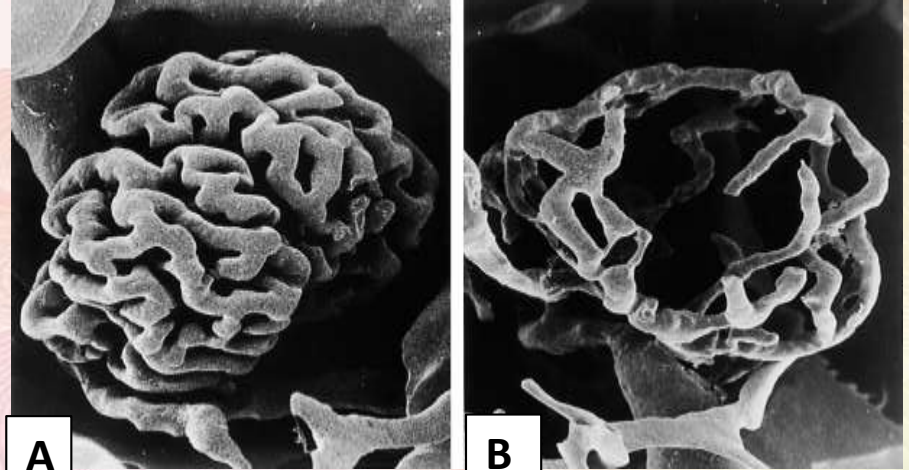


Подоцитопатия при ПЭ. Причины и следствия



Здоровый подоцит

- Подоцит – источник VEGF в клубочке
- Паракринная и аутокринная функции VEGF обеспечивают:
 - Регуляцию проницаемости клубочкового фильтра
 - Поддержание фенестрации эндотелия
 - Поддержание цитоскелета подоцитов
 - Регуляцию экспрессии нефрина ЩД



Электронные микрофото почечного клубочка:
(A) контроль; (B) anti-VEGF терапия

- Блокада VEGF анти- VEGF-AT (противоопухолевая терапия) или антиангиогенным фактором sFlt-1 (преэклампсия) нарушает экспрессию нефрина, приводя к повреждению подоцита (**подоцитопатия**)
- Снижение экспрессии нефрина вызывает ПУ
- Подоциты слущиваются и попадают мочу (**подоцитурия**)
- В моче определяются белки подоцитов



Маркеры преэклампсии

- **Подоцитурия** предшествует клинической манифестации преэклампсии
- У пациенток с ПЭ **подоциты** в моче появляются в конце II триместра
- У беременных, не имеющих ХБП, скрининг на **подоцитурию** в этом сроке позволит выделить пациенток с риском развития ПЭ
- У беременных с ХГН, ВН, ДН **подоцитурия** может быть проявлением заболевания почек

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
Научно-диагностическая лаборатория
117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Карта № 48914/16 Пациент:
Дата рождения: 11.11.1980, возраст 35, пол: женский
Отделение пациента: Амб
Отделение взятия биоматериала: ООМП

| Параметр | Значение | Ед.измерения | Референсные значения |
|-------------|----------|--------------|----------------------|
| PLGF | 92.64 | пг/мл | 170 - 950 |
| SFLT-1 | 14581 | пг/мл | 1500 - 4500 |
| SFLT-1/PLGF | 157.4 | | 2 - 21 |

Примечание:

- ✓ PLGF – плацентарный фактор роста (ФР)
- ✓ VEGF – сосудистый эндотелиальный ФР
- ✓ sFLT-1 – растворимый рецептор VEGF
- ✓ Дисбаланс sFlt-1/PlGF появляется за 5 нед. до манифестации ПЭ



История заболевания

Пациентка 29 лет, г. Москва

С детства – избыточная масса тела, в 29 лет ИМТ 31,6 кг/м²

С 19 лет (2003 г.) – транзиторная АГ (максимально до 180/100 мм рт.ст.).

Антигипертензивная терапия – нерегулярно.

С 25 лет (2009 г.) – протеинурия до 0,4 г/л, без изменений мочевого осадка

В 28 лет (2012г.) – креатинин крови 115 мкмоль/л, рСКФ 56 мл/мин

Диагноз: ХГН; **Биопсия почки не выполнялась**

В 29 лет (2013 г) – первая (настоящая) беременность, многоплодная (монохориональная моноамниотическая двойня).

5-6 недель: АД 140/90 мм.рт.ст. Антигипертензивная терапия (*амлодипин 10мг/с., конкор 10 мг/с*)

13-14 недель Креатинин 120 мкмоль/л, СКФ-81 мл/мин

Протеинурия 1,2-1,4 г/л, Фибриноген 8,3 г/л

Госпитализирована в Клинику нефрологии им. Е.М. Тареева



• 14-15 недель

- ✓ АД 150/90 мм рт.ст. (добавлен допегит 1500 мг /сут)
- ✓ Протеинурия 0,75-0,8 г/сутки
- ✓ Общий белок 68,6 г/л
- ✓ ЛДГ 287 ед/л (норма 240-480ед/л)
- ✓ Фибриноген 7.82 г/л (норма 2,0-4,0г/л)
- ✓ Креатинин 130 мкмоль/л
- ✓ СКФ 64-62 мл/мин

УЗДГ сосудов почек

снижение почечного кровотока

Гены гемостаза

- РАI-1 +/-
- гликопротеин Gp1a +/-
- метионин синтаза редуктаза MTRR +/-

Начата терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ): клексан 80 мг/с

• 24-25 недель

Госпитализирована в отд. патологии роддома

- ✓ Протеинурия 5,6 г/сутки
- ✓ Общий белок 68 г/л
- ✓ Креатинин 135 мкмоль/л

АД 120/80 мм рт.ст

К терапии добавлен преднизолон per os 30 мг/сут..

• 25-26 недель

- ✓ Протеинурия 11,2 г/сутки
- ✓ Креатинин 140 мкмоль/л

УЗДГ:

Признаки фетоплацентарной недостаточности, синдром внутриутробной задержки развития обоих плодов II степени

Диагноз: ПЭ? ХГН, обострение?



ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Научно-диагностическая лаборатория

Ф.И.О. _____

Дата 29.04.13

№ и/б 12119/13

Ф. врача _____

Возраст 29 лет

Срок берем. 27 нед.

| наименование | результат | нормативы |
|-----------------|-----------|------------------|
| PLGF | 30,2 | 150 - 1400 пг/мл |
| SFLT - 1 | 11590 | 650 - 3800 пг/мл |
| SFLT - 1 / PLGF | 383,8 | 1,0 - 6,3 |

Врач/лаб. _____

A

Точная информация!

Фл./лаб. _____

R

03.05.2013 г. проведена операция кесарева сечения, извлечены живые глубоко недоношенные мальчики с экстремально низкой массой тела – 480 г. и 510 г., длиной 28 см и 29 см. соответственно. Один ребёнок выжил, второй умер через месяц.

В течение 2 недель после родоразрешения:

- ✓ ↓ креатинина крови до 129 мкмоль/л.
- ✓ ↓ протеинурии до 4,8 г/сутки
- ✓ Общий белок 66 г/л.

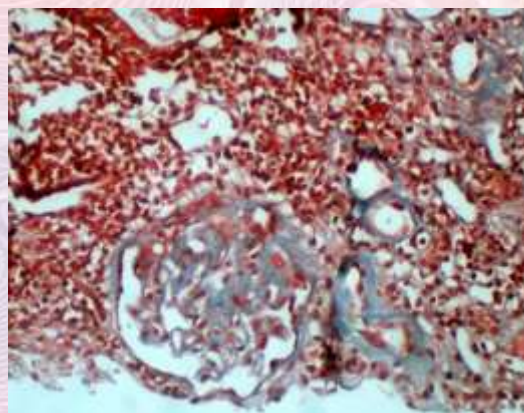
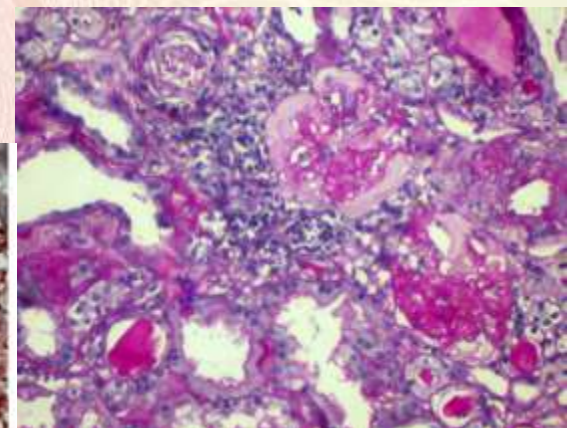
Через месяц проведена биопсия почки

Морфологическое исследование ткани почки:

В препарате 10 клубочков, 5 из них полностью склерозированы, еще в 3 клубочках имеются участки сегментарного склероза капиллярных петель с отложениями гиалина в этих зонах и грубыми сращениями с капсулой Боумена, диффузно-очаговый склероз и атрофия канальцев, занимающие 25-30% паренхимы. Артерии – гипертрофия мышечного слоя. Артерии малого калибра и артериолы без особенностей.

Иммунофлюоресцентное исследование неинформативно в связи с отсутствием в присланном материале ткани почки (препарат представлен мышечной и жировой тканью).

Заключение: фокально-сегментарный гломерулосклероз



Лечение:

- *Пренизолон отменен*
- *Нефропротективная терапия*
- *НМГ*

2015 г. АД 120-130/80 мм рт.ст., СКр 187 мкмоль/л, рСКФ 30 мл/мин.

2017г., июнь, АД 130/80 мм рт.ст, СКр 500 мкмоль/л, рСКФ 9мл/мин.

Сформирована а-в фистула. 2017г., август – начато лечение ПГД

История заболевания



Пациентка 26 лет, г. Москва

С 18 лет – рецидивирующая мочевиная инфекция (о.циститы 1 -2 раза в год)

В 26 лет – первая (настоящая) беременность

22-23 недели:

Отеки нижних конечностей; АД 140/90 мм.рт.ст.

✓ *Протеинурия 1,3 г/л*

Диагноз: ХГН

Лечение: НМГ (клексан 40 мг/с)

• **29-30 недель**

Гестационный пиелонефрит (антибактериальная терапия, катетер-стент в правом мочеточнике)

✓ *Креатинин 89 мкмоль/л*

✓ *Протеинурия 1,8 г/л*

• **35-36 недель**

Острый флегмонозный аппендицит. 19.05.17 аппендэктомия

✓ *Протеинурия 3,8 г/л*

23.05.17 операция кесарева сечения (ребенок 2940 г)

Маркеры преэклампсии

PLGF

SFLT-1

SFLT-1/PLGF

} в пределах нормы

После родоразрешения:

- ✓ креатинин крови 77 мкмоль/л.
- ✓ ↑ протеинурии до 7,4 г/л
- ✓ ↓ общего белка до 50 г/л.

Лечение: нефропротективная терапия, НМГ

3 месяца после родоразрешения:

- ✓ креатинин крови 74 мкмоль/л.
- ✓ Протеинурия 2,3 г/л
- ✓ О.белок 55 г/л.

Проведена биопсия почки:

В препарате 13 клубочков, клубочки не увеличены в размерах, в части из них отмечается мезангиальная пролиферация до 4-5 клеток на зону мезангия. В 2 клубочках определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сращений с капсулой Боумена. В одном из этих клубочков участок сегментарного склероза, расположен в области сосудистого полюса. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Небольшой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 10-15% почечной паренхимы. Имеются интерстициальные «пенистые клетки».

Артерии-нет в препарате. Артериолы – артериолосклероз.

Иммунофлюоресценция: в препарате почечная ткань отсутствует

Заключение: ФГС (наиболее вероятно, вторичный)

Через месяц после родоразрешения:

- ✓ креатинин крови 76 мкмоль/л.
- ✓ Протеинурия 6 г/л
- ✓ О.белок 65 г/л.



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 |

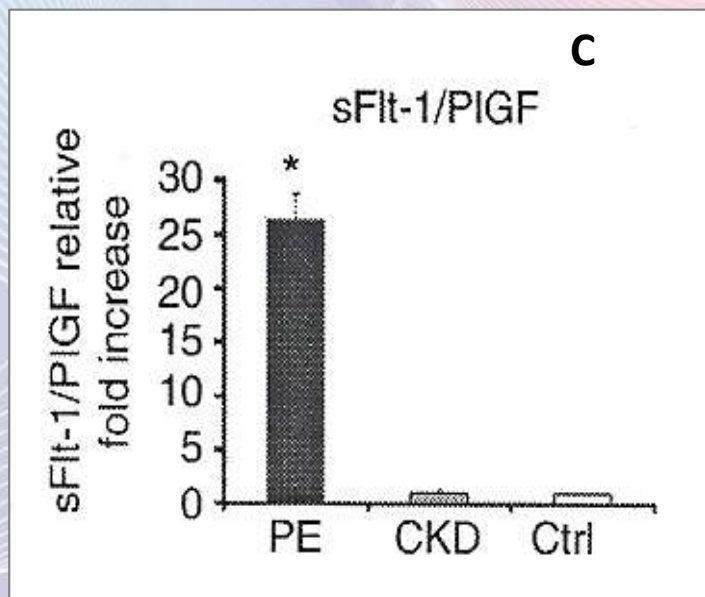
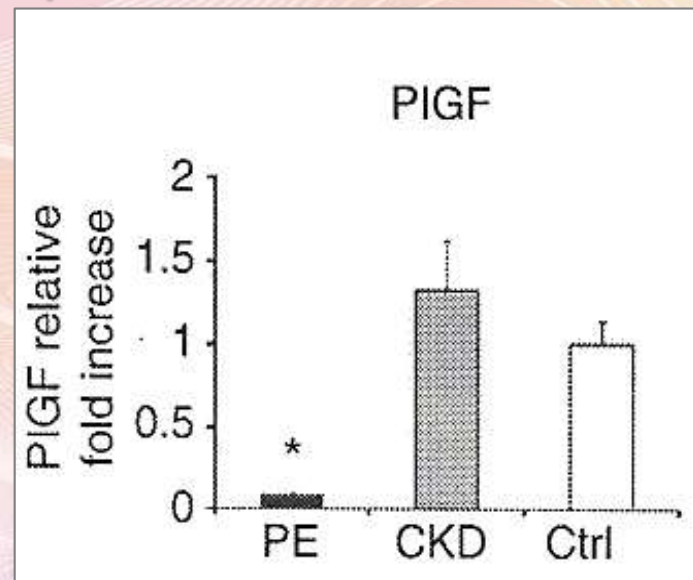
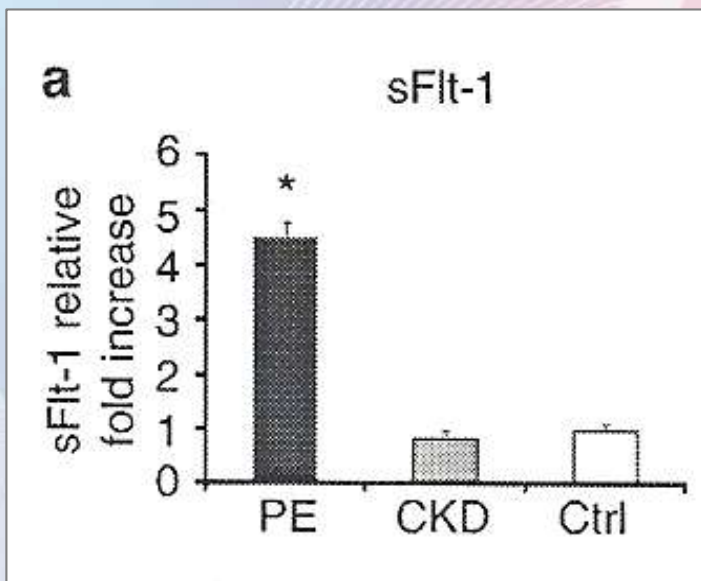


Роль плацентарных факторов ангиогенеза в формировании клинических проявлений нефропатии беременных





Маркеры ангиогенеза в дифференциальной диагностике преэклампсии и ХБП



А Значения sFlt-1

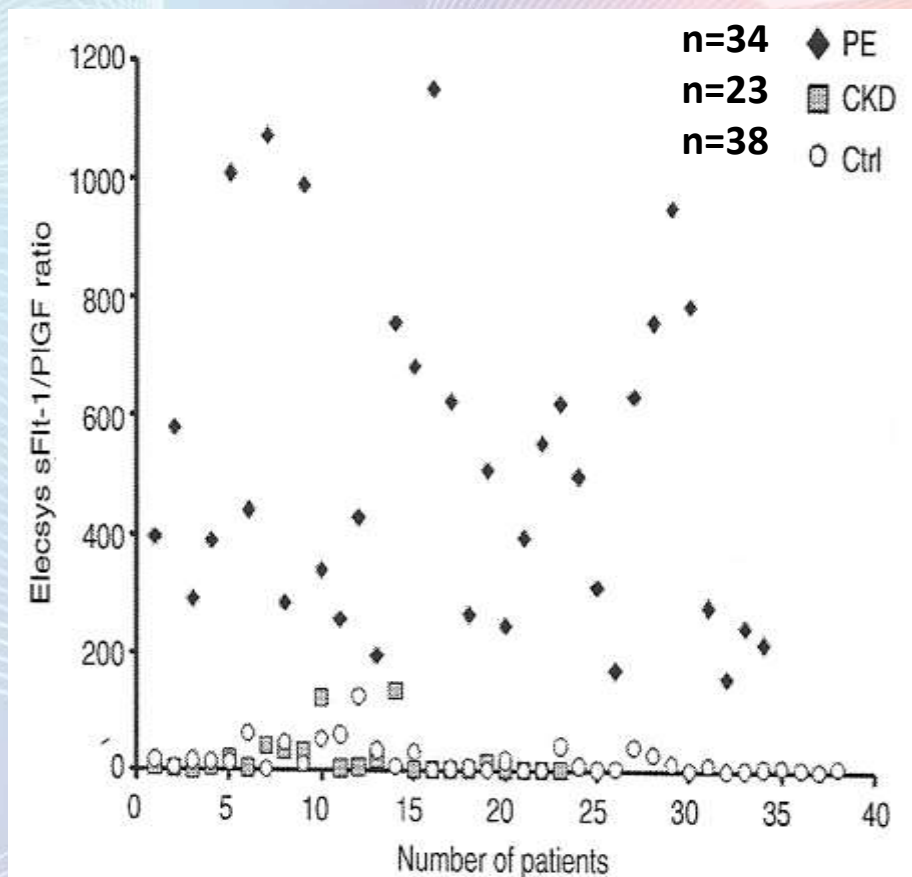
В Значения PlGF

С Отношение sFlt-1/PlGF

| | |
|-------|------|
| ПЭ, | n=34 |
| ХБП, | n=23 |
| Контр | n=38 |



Отношение sFlt-1/PLGF у пациенток с преэклампсией, хронической болезнью почек и здоровых беременных



| sFlt-1/PLGF | ПЭ | ХБП | Контр. |
|-------------|-------|-----|--------|
| | 436,0 | 4,1 | 9,4 |

- 130 беременных с ХБП 1-5 ст.
- С ПЭ n= 37, без ПЭ n=93, к. n=8

Результаты:

- ✓ У пациенток с ХБП и ПЭ значения коэффициента sFlt-1/PLGF возрастают от II триместра к III, составляя 9,9 и 15,5 соответственно
- ✓ У пациенток с ХБП без ПЭ отношение sFlt-1/PLGF было значимо ниже, чем у женщин с ПЭ, составляя в III тр. 4,3
- ✓ Наибольших значений коэффициент sFlt-1/PLGF достиг у пациенток с ХБП и ранней ПЭ, составив 30,1 vs 4,66 у женщин без ПЭ
- ✓ При значениях sFlt-1/PLGF >6,3 риск ПЭ возрастал, при значениях > 20,7 ПЭ развивалась неизбежно



Заключение:

- ❖ У пациенток с ХГН нарастание ПУ во время беременности требует проведения дифференциальной диагностики между обострением нефрита и преэклампсией
- ❖ Сочетание нарастающей протеинурии с медленным нарастанием креатининемии при контролируемой артериальной гипертензии может наблюдаться при обоих видах патологии
- ❖ Определение баланса sFlt/PLGF необходимо для разграничения обострения ХГН от преэклампсии: последняя сопровождается повышением sFlt при снижении PLGF. При ХГН показатели ангиогенеза не изменяются
- ❖ Женщинам с ранее установленным диагнозом ХГН желательно мониторировать sFlt/PLGF, начиная с 14-15 нед. гестации для своевременной диагностики преэклампсии



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

