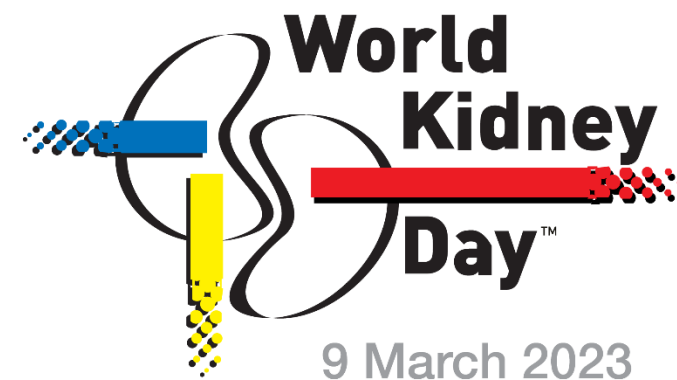


ЖЕНЩИНЫ С ХБП – ДВОЙНАЯ УЯЗВИМОСТЬ



Конференция РДО посвященная Всемирному Дню Почки

Санкт-Петербург

10 марта 2023

Е.В. Захарова

Раскрытие конфликта интересов – конфликт интересов отсутствует



Kidneys & Women's Health

Include, Value, Empower

8 March 2018



World Kidney Day
is a joint initiative of



International Federation
of Kidney Foundations

© World Kidney Day 2006 - 2018



Хронической болезнью почек страдают около **195 миллионов** женщин во всем мире, причем ХБП является **8-й основной причиной смерти** у женщин - от нее ежегодно умирает **600,000** женщин.

Риск развития ХБП у женщин по меньшей мере столь же высок, сколь и у мужчин, если не выше. Некоторые заболевания почек, такие как волчаночная нефропатия или инфекция мочевых путей более характерны для женщин

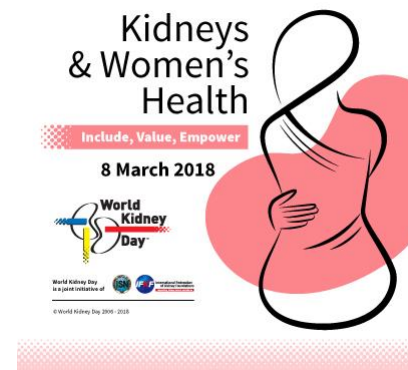
Заболевания почек и беременность взаимосвязаны: женщины, страдающие ХБП, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода; осложнения беременности, в свою очередь, повышают риск заболеваний почек

Гендерные различия в доступе к медицинской помощи и недостаток данных для оценки степени этих различий

Частота специфических аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, СС) у женщин выше. Беременность представляет особую проблему и сопровождается повышенным риском ОПП, ХБП и обострения аутоиммунных заболеваний

Меньше женщин, чем мужчин на диализе; меньше АВФ у женщин, чем у мужчин на диализе; причины недостаточно изучены

Женщины с меньшей вероятностью станут реципиентами почечного трансплантата (от живого или трупного донора); женщины с большей вероятностью станут живыми донорами почки



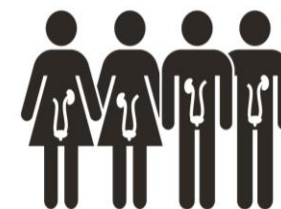
Доступ к медицинской помощи



Хроническая болезнь почек (ХБП)



Хронический диализ



Трансплантация почки

Controversies Conference on Women and Kidney Health

ATHENS, GREECE FEBRUARY, 2023

[BACK TO ALL CONTROVERSIES CONFERENCES](#)

Согласительная конференция по вопросам здоровья почек у женщин

The KDIGO Controversies Conference on Women and Kidney Health took place in Athens, Greece on February 2-5, 2023. This KDIGO Controversies Conference convened a global panel of individuals with multidisciplinary clinical and scientific expertise (i.e., nephrology, obstetrics, reproductive health, pediatrics/neonatology, etc.) and patients to identify key gender and sex issues in kidney care and to optimize reproductive care of women with CKD and women who have developed hypertensive disorders of pregnancy or pregnancy-related AKI.

With the support of an in-depth review of the most relevant literature, this conference described current best practices and identified areas of uncertainty, addressed ongoing controversial issues, and outlined research needed to move the field forward.

Drs. Giorgina Piccoli (Centre Hospitalier Le Mans, France) and Christina Wyatt (Duke University, United States) co-chaired this conference.

Мультидисциплинарная команда клиницистов и экспертов (нефрологи, акушеры, педиатры/неонатологи и другие) и пациенты объединились чтобы определить основные проблемы, касающиеся половых и гендерных различий в оказании помощи при заболеваниях почек, и оптимизировать медицинскую помощь при репродуктивных проблемах у женщин с ХБП и помощь женщинам, перенесшим гипертензивные осложнения беременности или острое повреждение почек во время беременности

RESOURCES



[SCOPE OF WORK](#)



[CONFERENCE AGENDA](#)



[CONFERENCE ROSTER](#)



[DISCUSSION QUESTIONS](#)



[CONFERENCE PROGRAM](#)



- Болезни почек, как и многие другие хронические заболевания, с различной частотой встречаются и могут по-разному протекать у мужчин и женщин
- Ярким примером различий в заболеваемости и прогнозе является системная красная волчанка; другой пример – различия в риске смерти и начале диализной терапии при поздних стадиях ХБП
- Для женщин с ХБП проблемы репродуктивного здоровья имеют большое значение, а осложнения беременности могут оказывать негативное влияние на здоровье почек как у самих женщин, так и у их потомства
- Приблизительно 3% женщин детородного возраста имеют ХБП, причем в развивающихся странах распространенность может быть даже выше
- Пре-эклампсия осложняет до 3-5% всех беременностей, а все гипертензивные осложнения беременности - до 10%
- У женщин с ХБП, особенно с далеко зашедшими стадиями или получающих заместительную почечную терапию, снижена фертильность и вероятно ранее наступление менопаузы
- Трансплантация почки частично восстанавливает репродуктивное здоровье, а интенсивный гемодиализ позволяет добиться значительных успехов в улучшении исходов беременности, однако и то и другое не является повсеместно доступным; остается ряд нерешенных вопросов, таких как оптимальное время начала диализа, диализный доступ, роль перитонеального диализа и другие



- У здоровых женщин – доноров почки – масса почечной ткани снижена, и они имеют повышенный риск осложнений беременности даже при нормальной функции и отсутствии протеинурии и гипертензии; даже при ранних стадиях ХБП риск осложнений беременности повышен, но причины этого пока остаются неясными
- При обследовании женщин с гипертензивными осложнениями беременности, особенно перенесших пре-эклампсию или HELLP-синдром, у 20% диагностирует ХБП, и, независимо от диагноза, у женщин, перенесших один и более эпизодов пре-эклампсии, риск развития конечной стадии болезни почек в течение жизни повышен в 4-20 раз
- Пре-эклампсия и осложнения беременности являются наиболее частой причиной острого повреждения почек у молодых женщин
- Риски для потомства – дети с малым весом при рождении, и дети, маленькие для своего гестационного возраста, имеют повышенный риск развития гипертензии, ХБП и метаболического синдрома во взрослом возрасте; если женщина родилась с малым весом или маленькой для гестационного возраста, риск развития у нее пре-эклампсии или других осложнений беременности повышен в 4-10 раз



Основные вопросы конференции:

- ❑ **Половые различия в распространенности, заболеваемости и исходах**
 - Диагностика и прогрессирование ХБП
 - Осложнения ХБП и наиболее частые коморбидные состояния
 - Половые и гендерные различия и ХБП

- ❑ **Репродуктивное здоровье женщин с ХБП не на диализе**
 - Эпидемиология и исходы различных стадий ХБП
 - Медицинская помощь, консультирование и наблюдение при беременности на различных стадиях ХБП

- ❑ **Репродуктивное здоровье женщин с ХБП на диализе и после трансплантации почки**
 - Эпидемиология и исходы на диализе и после трансплантации
 - Медицинская помощь, консультирование и наблюдение при беременности на ЗПТ

- ❑ **Пре-эклампсия, ОПП, и здоровье матерей и детей**
 - Эпидемиология и исходы пре-эклампсии и гипертензивных осложнений беременности и ОПП при беременности
 - Медицинская помощь, консультирование и наблюдение во время и после беременности, осложненной ОПП или пре-эклампсией

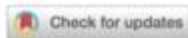
Что мы знаем в настоящее время



Половые различия в распространенности, заболеваемости и исходах и ХБП

- Среди детей распространенность ХБП у мальчиков (ВАРМС) выше, чем у девочек, а в подростковом возрасте – наоборот (аутоиммунные заболевания - СКВ)
- Больше мужчин, чем женщин, получают ЗПТ, и это касается и диализа и трансплантации во всем мире
- Неравная доступность ЗПТ для девочек и женщин более отчетливо прослеживается в странах с низким и средним доходом
- По сравнению с мальчиками, у девочек выше риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний и ниже качество жизни
- У женщин на ЗПТ риск смерти выше
- У женщин на диализе риск смерти в течение 5 лет после начала диализа может быть выше, чем у мужчин – в основном из-за инфекционных осложнений и прекращения диализа
- Пол реципиента, пол донора и возраст реципиента оказывают влияние на потерю трансплантата

CKD—Where Have All the Women Gone?



Amy Crosthwaite¹ and Peter G. Kerr²

¹Department of Nephrology, Austin Health, Melbourne, Australia; and ²Department of Nephrology, Monash Health and Monash University, Clayton, Australia

Kidney Int Rep (2022) 7, 375–377; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.032>

ХБП – куда делись женщины?

Выводы: Для мужчин больше вероятность начать лечение диализом, чем умереть, и это не объясняется одним лишь прогрессированием ХБП. Причины не ясны, но полученные данные указывают на преобладание мужчин в диализной популяции



Sex-Specific Differences in Mortality and Incident Dialysis in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps)

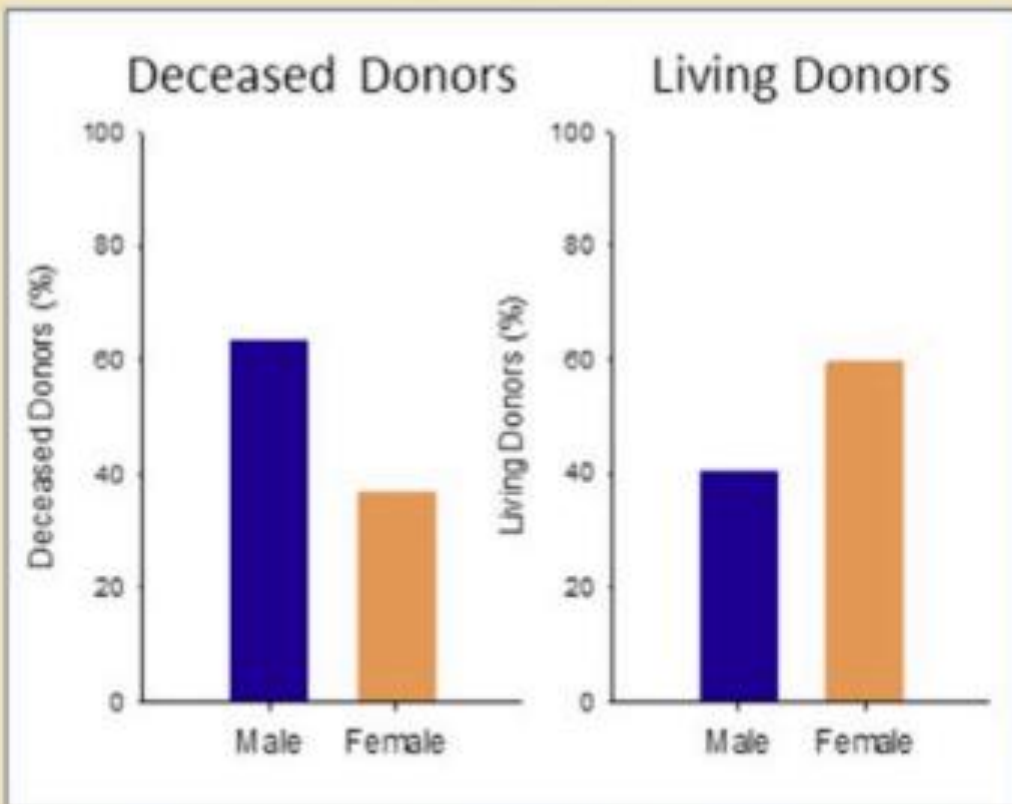


Cohort	At baseline	On follow-up (2.57 yr) hazard ratio in Men vs Women
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Adjusted for age, black race, diabetes, cardiovascular disease, albuminuria, and eGFR (slope during the first 12 months after enrolment and first eGFR after enrollment)
 CKDopps N = 8237	 58% Men 28.9 ± 11.5	Dialysis initiation aHR [95% CI] 1.50 [1.25 – 1.80]
 CKD stage 3-5	 42% women 27.0 ± 10.8	Transplantation aHR [95% CI] 1.53 [0.79 – 2.94]
		Pre - KRT death aHR [95% CI] 1.15 [0.93 – 1.42]

KRT - kidney replacement therapy

Conclusion Men had a higher probability of commencing dialysis before death, unexplained by CKD progression alone. Although the causal mechanisms are uncertain, this finding helps interpret the preponderance of men in the dialysis population

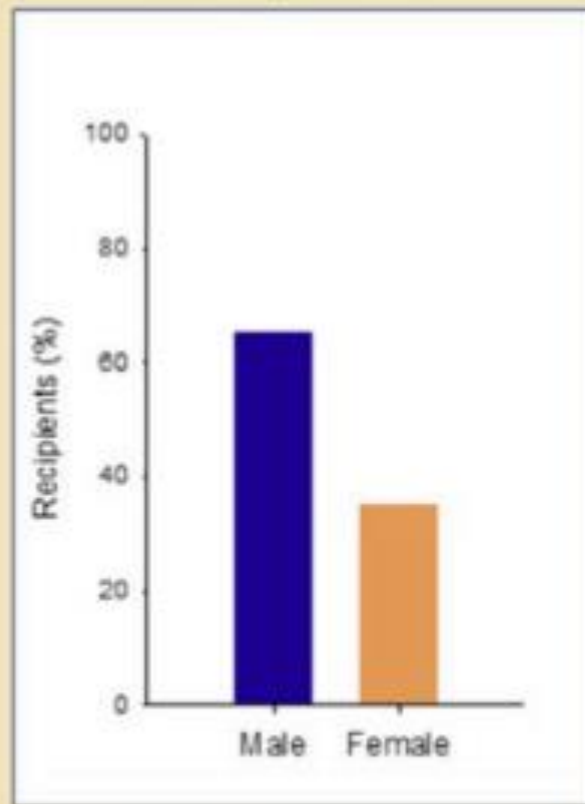
Donors



♂ **Men** are the prevalent source of deceased donors

♀ **Women** are the leading source of organs from living donors

Recipients



♂ Most recovered organs are transplanted into **men**

В Европе:

- Трансплантация от трупного донора – доноры чаще мужчины
- Трансплантация от живого донора – доноры чаще женщины
- Реципиенты – чаще мужчины



**KIDNEY
HEALTH**
AUSTRALIA

CARI
GUIDELINES

Pregnancy and early chronic kidney disease

Date written: July 2012
Author: David Johnson



J Nephrol (2016) 29:277–303
DOI 10.1007/s40620-016-0285-6



POSITION PAPERS AND GUIDELINES

A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy

Gianfranca Cabiddu¹ · Santina Castellino² · Giuseppe Gernone³ · Domenico Santoro⁴ · Gabriella Moroni⁵ · Michele Giannattasio⁶ · Gina Gregorini⁷ · Franca Giacchino⁸ · Rossella Attini⁹ · Valentina Loi¹ · Monica Limardo¹⁰ · Linda Gammaro¹¹ · Tullia Todros⁹ · Giorgina Barbara Piccoli^{12,13}

Wiles et al. *BMC Nephrology* (2019) 20:401
<https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>

BMC Nephrology



GUIDELINES

Open Access

Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease



Kate Wiles^{1*}, Lucy Chappell², Katherine Clark³, Louise Elman⁴, Matt Hall⁵, Liz Lightstone⁶, Germin Mohamed⁴, Durba Mukherjee⁴, Catherine Nelson-Piercy⁷, Philip Webster⁸, Rebecca Whybrow⁹ and Kate Bramham¹⁰

GebFra Science | Guideline/Leitlinie



Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Guideline of the DGGG, OEGGG, DGfN (S2k Level, AWMF Registry No. 015–090)

Authors

Markus Schmidt¹, Sylvia Stracke², Uwe Schneider³, Bettina Kuschel⁴, Thorsten Feldkamp⁵, Sandra Habbig⁶, Karoline Mayer-Pickel⁷, Andreas Hartung⁸, Birgit Bader⁹, Julia Weinmann-Menke¹⁰, Uwe Korst¹¹, Frank Vom Dorp¹², Ute Margaretha Schäfer-Graf¹³

KI REPORTS
KIReports.org

GUIDELINES

Summary of the Dutch Practice Guideline on Pregnancy Wish and Pregnancy in CKD



Margriet F.C. de Jong¹, Henk W. van Hamersvelt², Inge W.H. van Empel³, Ellen J.W. Nijkamp⁴, A. Titia Lely⁴ and on behalf of the Dutch Guideline Working Group on Pregnancy in CKD⁵

Осложнения беременности в зависимости от стадии ХБП

Mean SCr before conception	Stable loss of >25% kidney function after childbirth	The need of RRT one year after pregnancy	Preeclampsia
Scr < 140 $\mu\text{mol/l/L}$, eGFR > 45 ml/min/1.73 m ²	0-6%	0 – 1%	15 – 25%
Scr 140 – 240 $\mu\text{mol/l/L}$, eGFR 30 – 44 ml/min/1.73 m ²	33 – 55%	0 – 10%	20 – 60%
Scr > 240 $\mu\text{mol/l/L}$, eGFR < 30 ml/min/1.73 m ²	50 – 67%	10 - 35%	40 – 75%

Риск преждевременных родов до 34 недель у женщин с ХБП

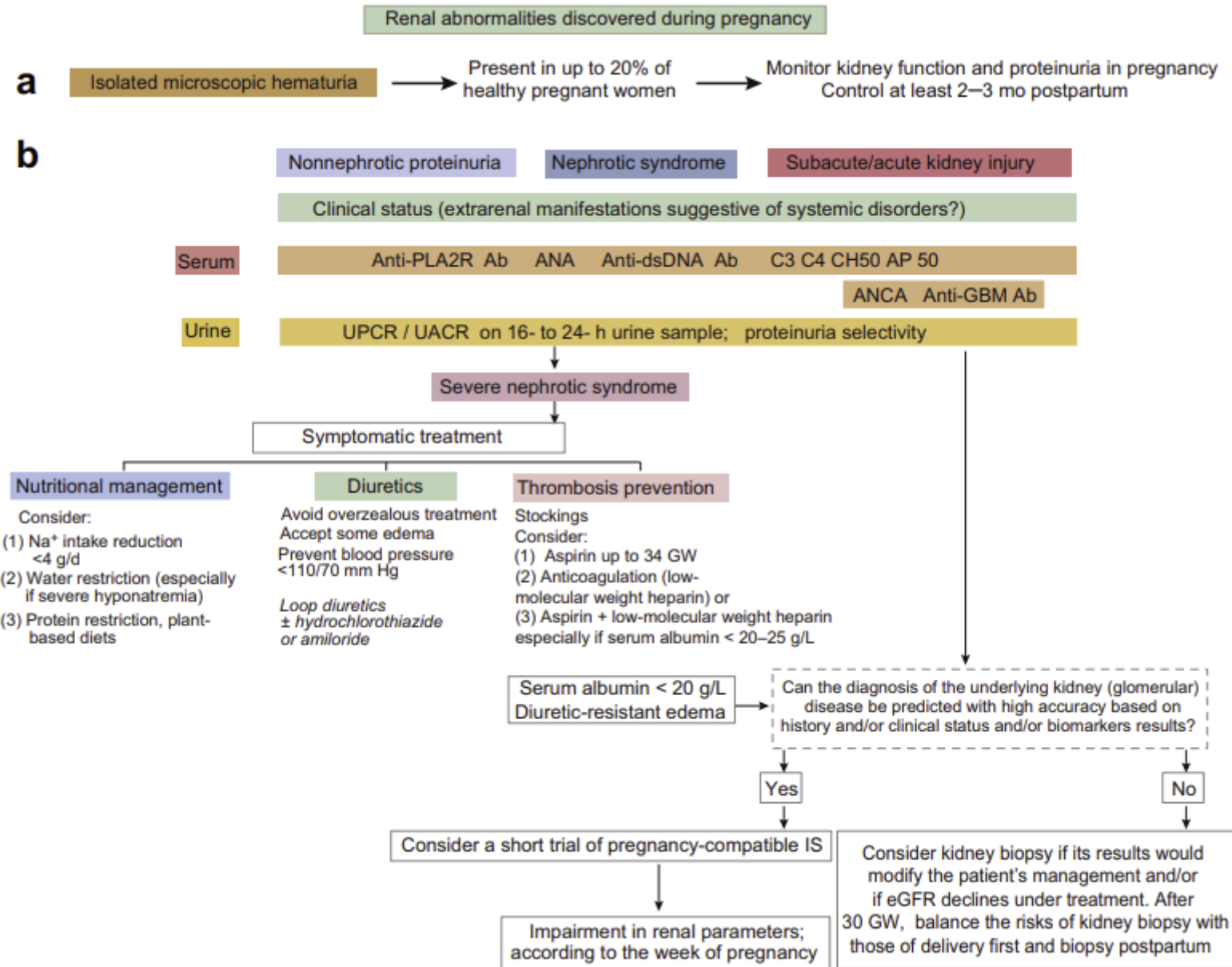
Variable	Unadjusted odds ratio in all women (<i>n</i> = 121) ^a (95% CI)	P-value	Unadjusted odds ratio in women with chronic hypertension (<i>n</i> = 96) ^a (95% CI)	P-value
Chronic hypertension	16.45 (2.74–∞) ^b	<0.001		
Gestational fall in serum creatinine <10% ^c			2.67 (1.00–7.09)	0.049
uPCR ⁺ >100 mg/mmol ^d			2.22 (0.86–5.74)	0.101
CKD Stages 4 and 5 ^e			1.89 (0.62–5.78)	0.267
Maternal age			0.97 (0.89–1.05)	0.430
Renal transplantation			1.36 (0.52–3.59)	0.529
Black ethnicity			0.80 (0.28–2.31)	0.680
CKD Stage 3b ^e			0.96 (0.36–2.61)	0.943
Glomerulonephritis			1.00 (0.40–2.49)	0.996

Нижние границы норма альбумина и верхние границы нормы креатинина в зависимости от срока беременности

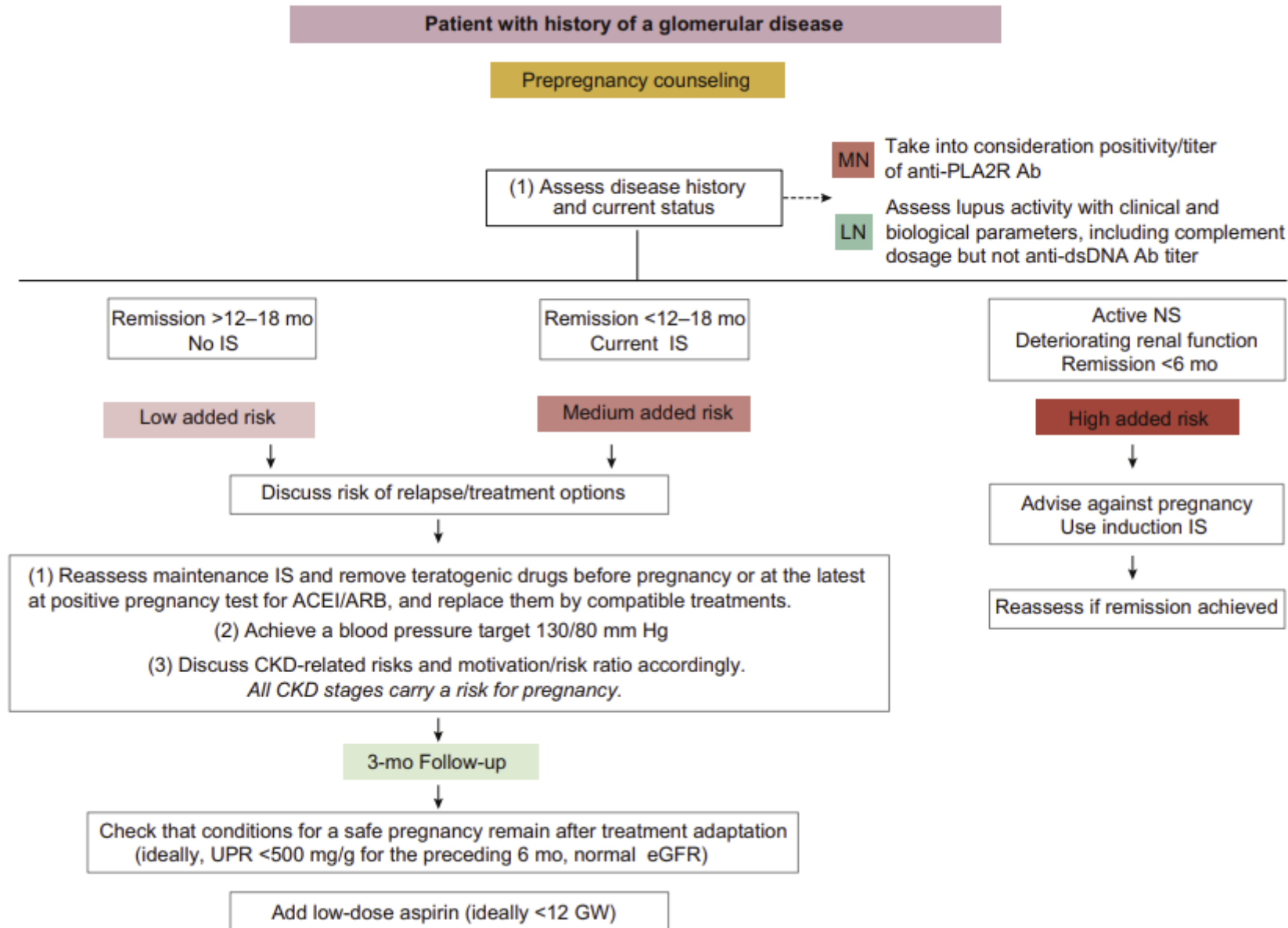


Albumin (g/L)	Lower limit of normal
Week 7–17	32.2 (30.9–33.5)
Week 17–24	27.9 (27.4–28.4)
Week 24–28	27.0 (26.5–27.4)
Week 28–31	25.1 (24.3–25.9)
Week 31–34	24.4 (23.5–25.3)
Week 34–38	23.1 (21.9–24.4)
Predelivery	24.0 (23.0–24.9)
Post-partum	37.0 (36.4–37.6)
Serum creatinine (mmol/L)	Upper limit of normal
Week 7–17	62 (61–63)
Week 17–24	58 (57–59)
Week 24–28	62 (60–63)
Week 28–31	56 (55–58)
Week 31–34	58 (57–60)
Week 34–38	60 (56–64)
Predelivery	72 (67–78)
Postpartum	86 (79–93)

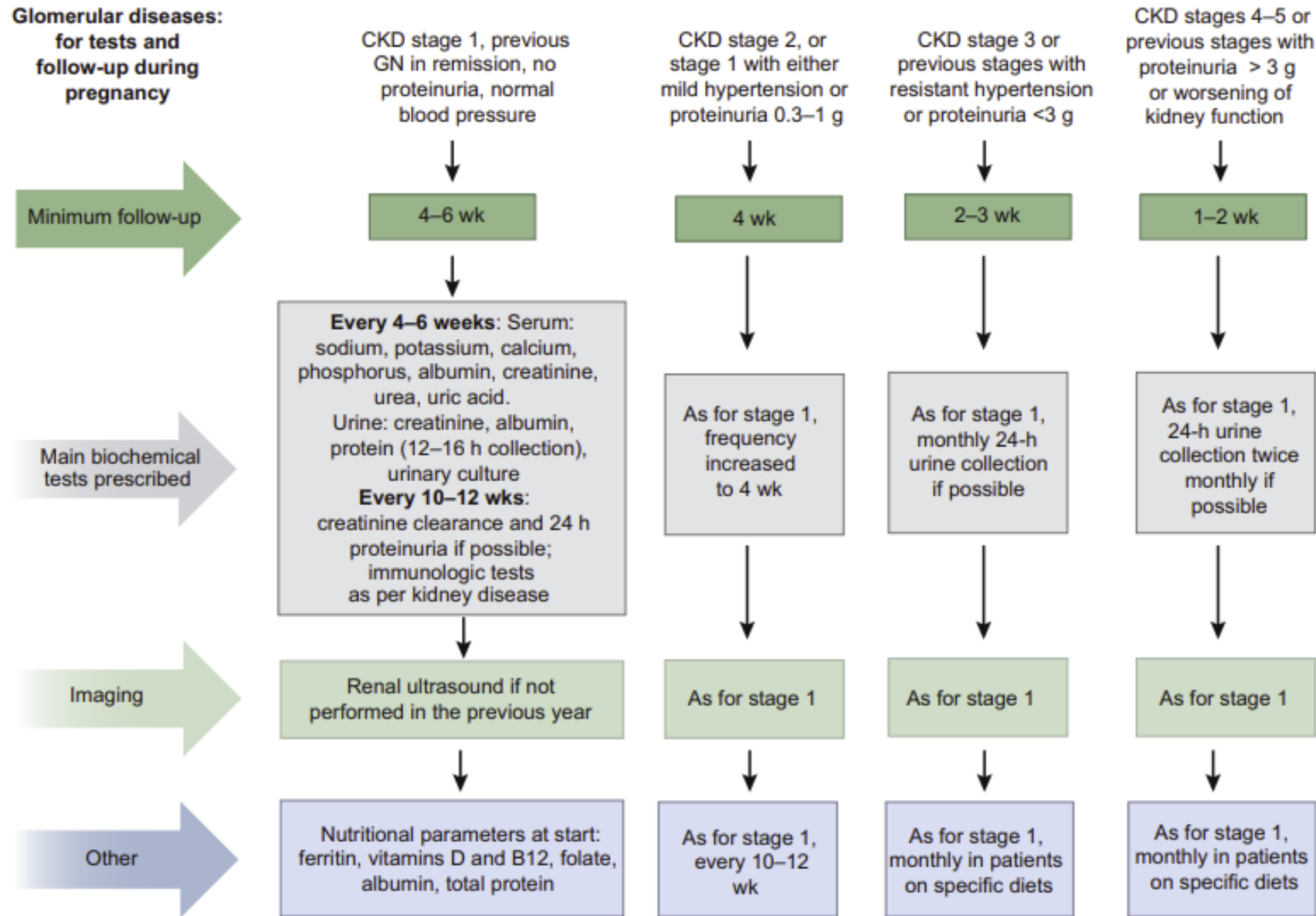
Ведение пациенток с подозрением на гломерулярное заболевание во время беременности



Предгравидарное консультирование женщин с гломерулярными болезнями

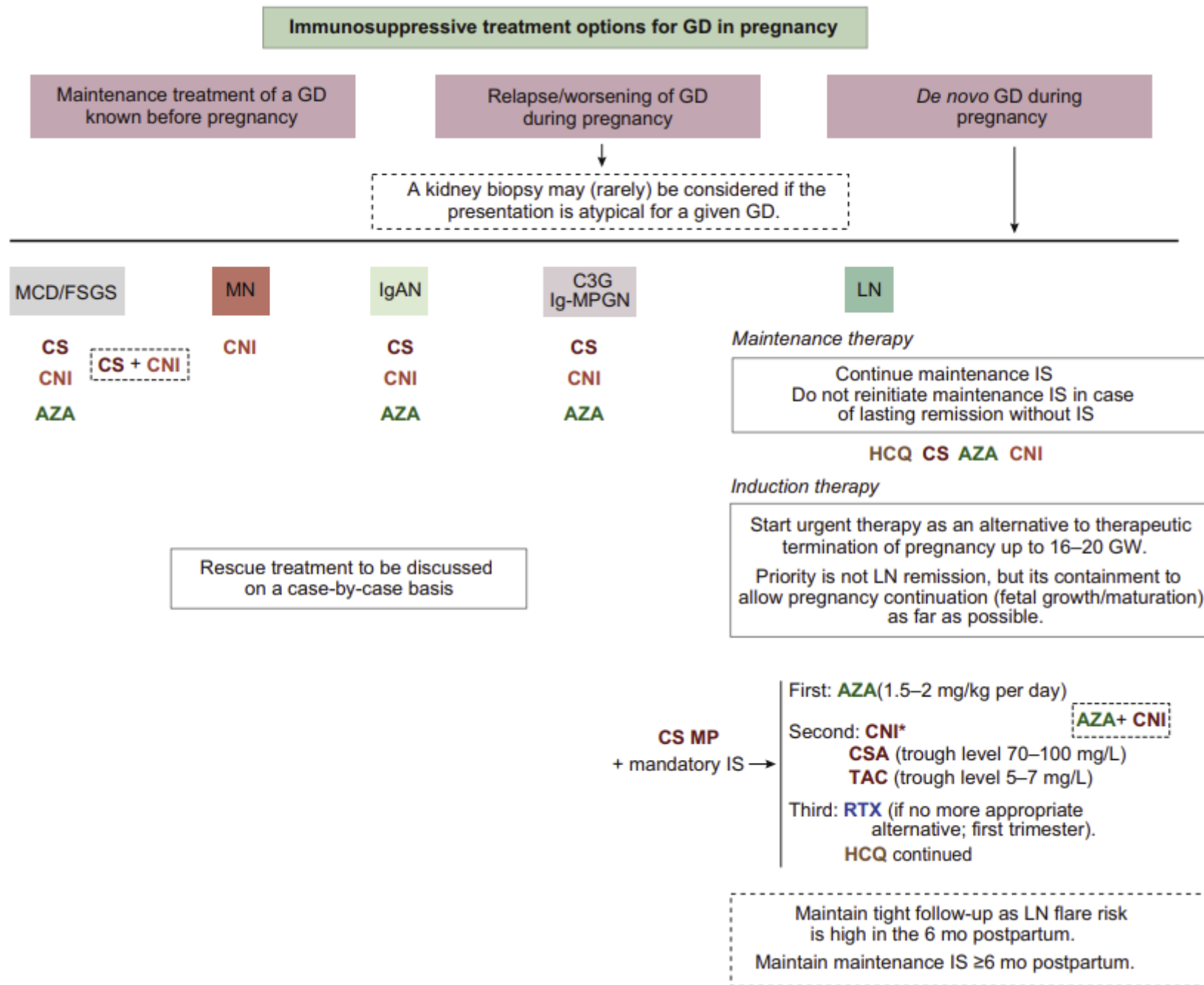


Алгоритм наблюдения за женщинами с гломерулярными болезнями во время беременности



Гипотензивные препараты, применяемые во время беременности

Setting	Drug	Route	Dose	Contraindications	Adverse effects
Emergency	Labetalol	I.v.	10–20 mg initially, then 20–80 mg every 10–30 min to a maximum cumulative dose of 300 mg; infusion: 1–2 mg/min	Second- or third-degree AVB Systolic heart failure Asthma bradycardia	Bronchoconstriction Fetal bradycardia
	Urapidil	I.v.	12.5–25 mg as bolus injection; 5–40 mg/h as continuous infusion		
	Hydralazine	I.v.	5 mg, then 5–10 mg every 20–40 min		
No emergency	Labetalol	Oral	100 mg bid to 800 mg tid	Second- or third-degree AVB Systolic heart failure Asthma Bradycardia	Bronchoconstriction Fetal bradycardia
	Nifedipine	Oral	20–30 mg bid		
	α -Methyldopa	Oral	250 mg bid to 1000 mg tid; titrate every 48 h		

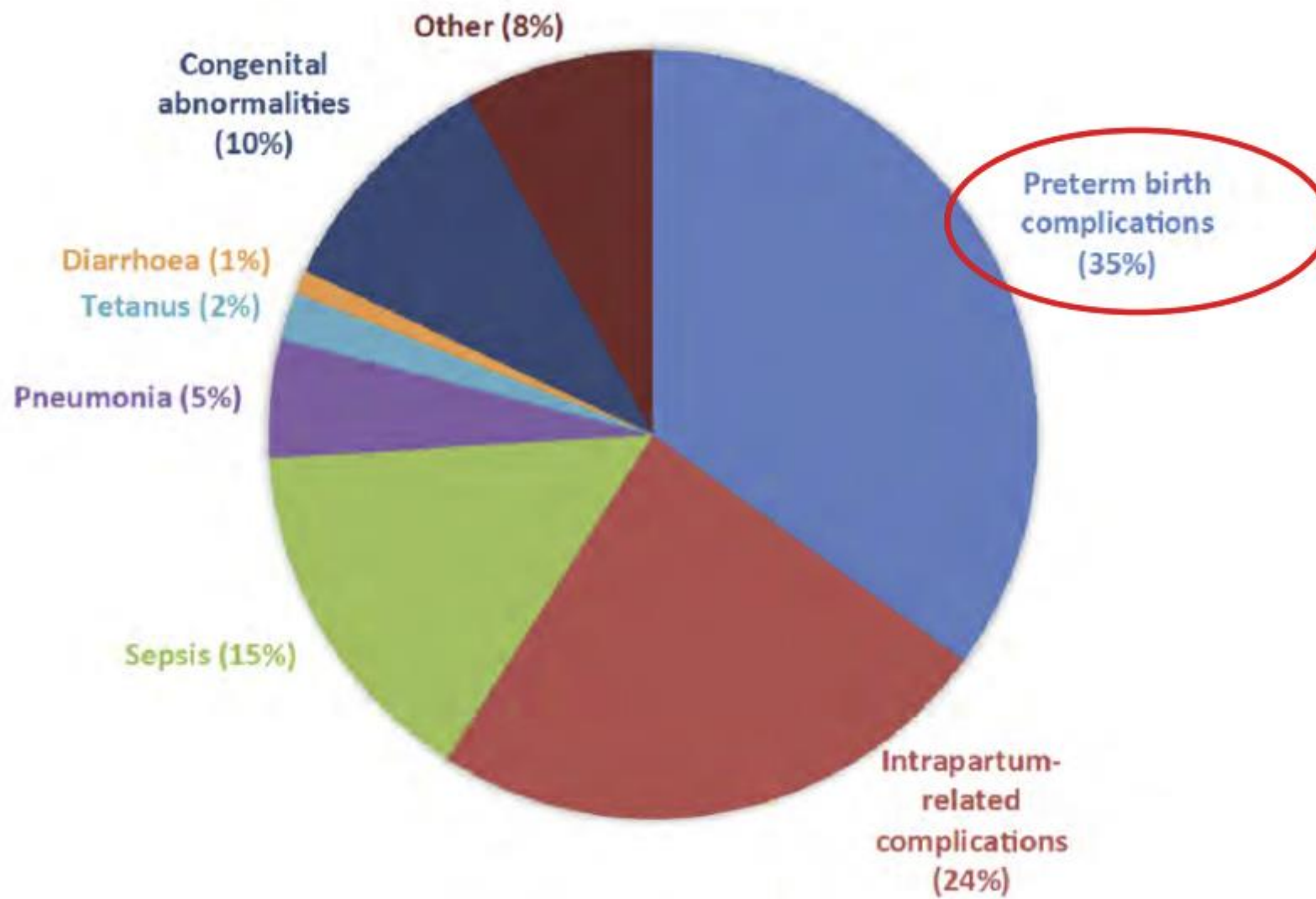


Соображения касающиеся использования отдельных иммуносупрессантов во время беременности

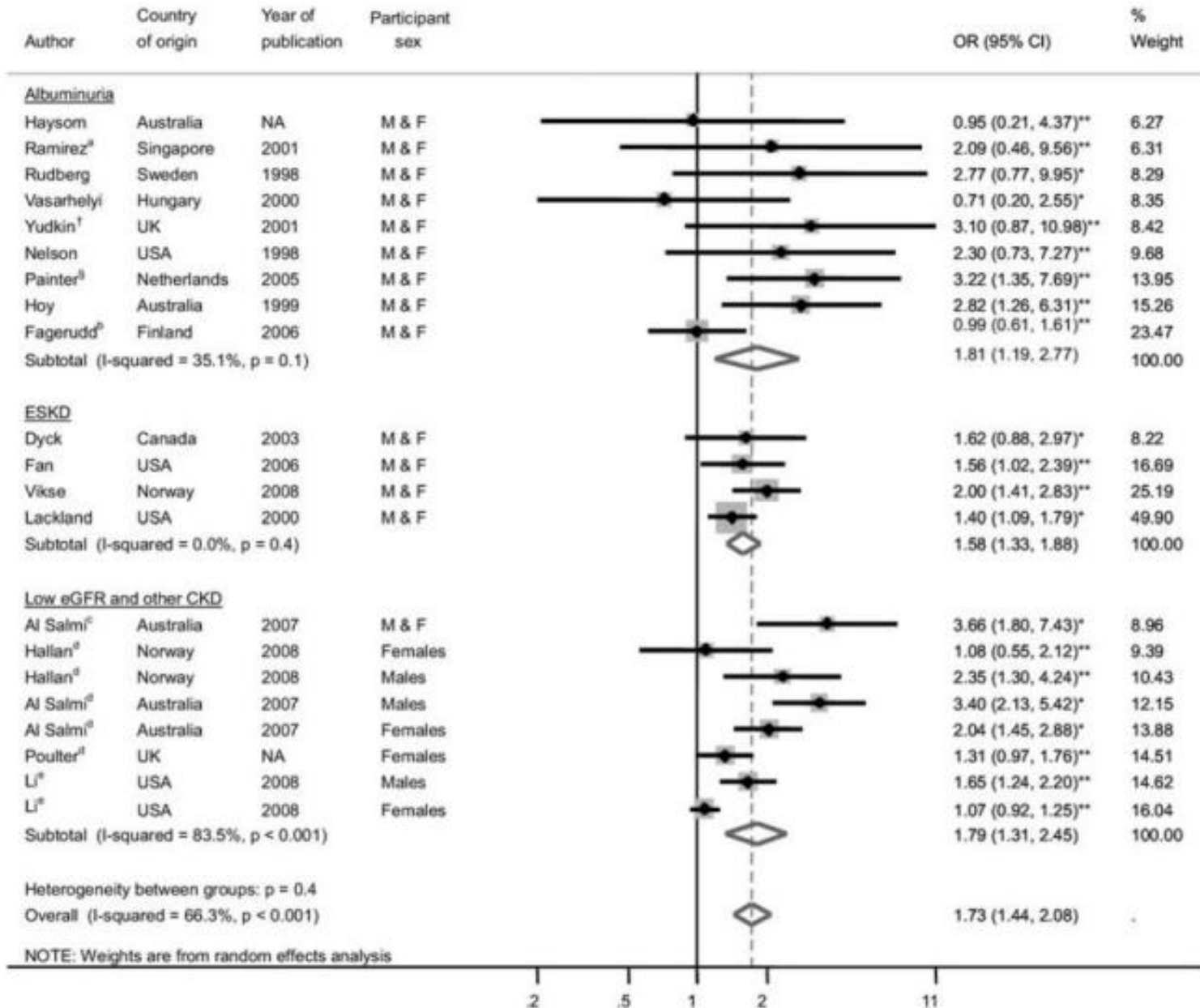


	Risk of foetal toxicity in humans
Glucocorticoids (GC)	GC can cross the placenta but are metabolized by 11 β -HSD2 to inactive products except dexamethasone and betamethasone. Foetal toxicity cannot be ruled out (Class C according to FDA).
Calcineurin inhibitors (CNI): Cyclosporine/Tacrolimus	CNI metabolites can be detected in the placenta. The CNI maternal–fetal transplacental passage is influenced by the activity of P-glycoprotein which pumps CNI out of the trophoblast cells of the placenta and restricts its passage across the placental barrier (Class C). Frequent therapeutic drug monitoring is advised during pregnancy. The target drug level, however, is debatable. Changes in distribution volume and the lower albumin levels during pregnancy may result in higher unbound drug levels, thus exposing patients to CNI side effects, including hypertension which may mimic pre-eclampsia.
Nucleotide synthesis inhibitors: Azathioprine (AZA) Salts of mycophenolic acid (MPA)	Placenta is a barrier to 6-mercaptopurine, the main metabolite of AZA, hence the lack of teratogenicity of AZA. The FDA classified AZA as a drug at potential risk of teratogenic effects [Class C) based on animal studies. However, clinical experience did not show an excess of malformations in pregnant women exposed to AZA. MPA during pregnancy is associated with an increased risk of congenital malformations (Class D /Evidence of teratogenicity).
Alkylating agents (AA): Cyclophosphamide/ Chlorambucil	Teratogenesis of AA is well demonstrated in animals. These drugs are mutagenic and can cause urogenital malformations including unilateral renal agenesis. The gene mutations induced by AA are dose- dependent and cumulative (class D).
Monoclonal antibodies Rituximab (RTX) Eculizumab Belimumab	Data regarding using RTX during pregnancy are scarce. RTX contains an IgG that can cross the placenta. RTX is considered in class C. There is selective transport of unbound eculizumab across the placenta. The levels observed in umbilical cord blood samples may affect the concentrations of complement in newborns. There are no formal studies evaluating the use of belimumab in pregnant women.

Причины смертности новорожденных



Малый вес при рождении и риск ХБП



NOTE: Weights are from random effects analysis

Вместо заключения

- Итоги конференции еще не подведены, по ряду вопросов достигнут консенсус, но осталось много нерешенных проблем и тем для проведения будущих исследований
- В течение года будет опубликован отчет о конференции
- Всемирный День Почки на тему «Почки и женское здоровье» - 2018 год
- Существует множество национальных рекомендаций по ведению беременности при заболеваниях почек, изданных в Австралии, Италии, Великобритании, Нидерландах – 2012-2022 годы
- Согласительная конференция KDIGO на тему «Здоровье почек у женщин» – 2023 год
- Следующим этапом, вероятно, будет создание Клинических практических рекомендаций KDIGO по ведению ХБП у женщин - ???? год

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!