

Беременность и заболевания почек



Саратов
25 апреля 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)

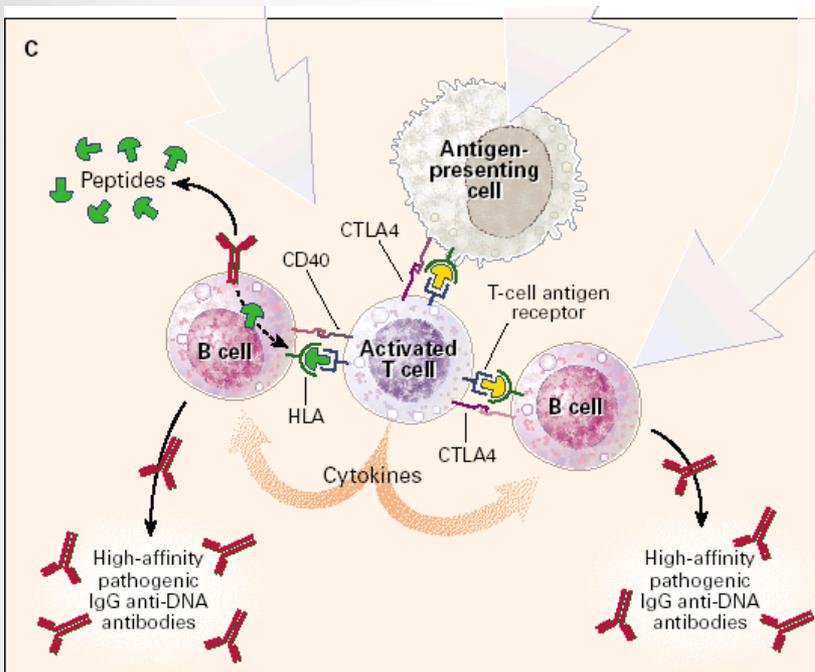
Досрочное родоразрешение

- 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

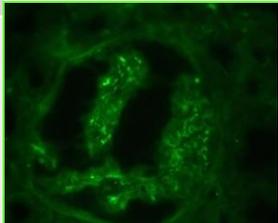
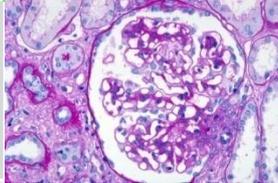
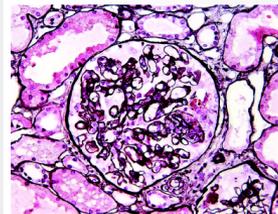
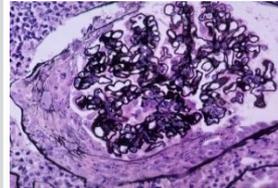
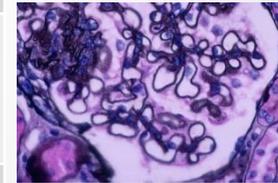
- TReg клетки абсолютно необходимы для обеспечения иммунной толерантности при поддержании нормальной беременности
- количество TReg клеток при СКВ снижено, а количество провоспалительных Th17 клеток повышено

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

Поражения почек у пациентов с СКВ

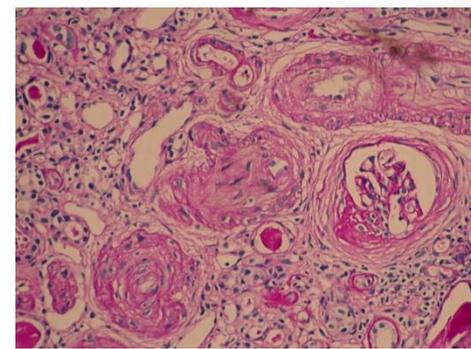
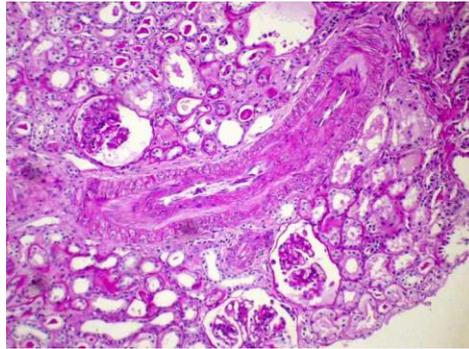
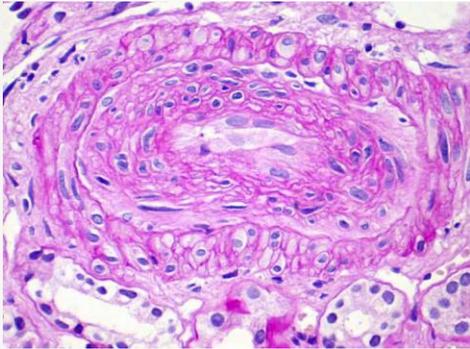
Проявления	Распространенность
Протеинурия <ul style="list-style-type: none">• Нефротический синдром	100% 45-65%
Гематурия <ul style="list-style-type: none">• Микрогематурия• Эритроцитарные цилиндры• Макрогематурия	80% 10% 1-2%
Нарушение функции почек <ul style="list-style-type: none">• Быстро прогрессирующий 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 (?), не прямые 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
 - Мониторирование 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 абортов 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

Хронический пиелонефрит

- Контроль посевов мочи ежемесячно
- Отдых в положении на боку
- Повышенное потребление жидкости
- Избегать ограничения соли
- Адекватная а/б терапия

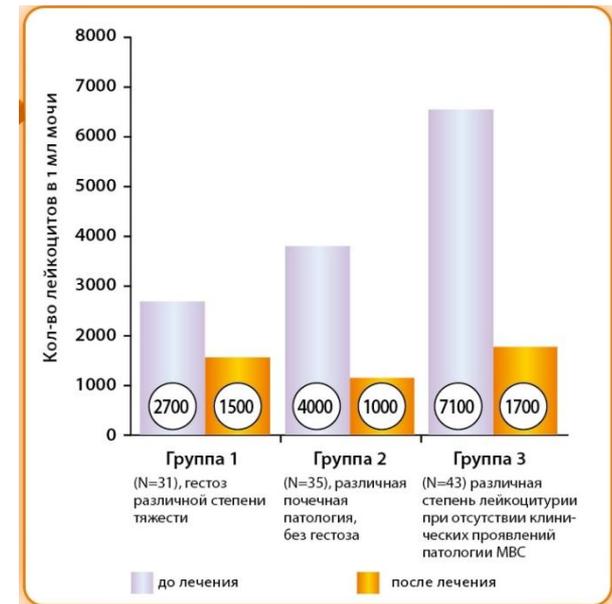
Безопасность антибиотиков, используемых для лечения ИМП при беременности

Категория	Препараты
Широко используемые, риск для плода не показан	Амоксициллин, ампициллин, цефалексин, цефалотин, налидиксовая кислота (невиграмон), нитрофурантоин (фурадонин), пенициллины
Используемые ограничено, риск для плода не показан, исследования на животных не выявили повреждения плода	Азетронам, цефтазидим, цефотаксим, цефаклор, амокисклав, флоксацин (флуклоксациллин), пиперациллин
Используемые ограничено, риск для плода не показан, исследования на животных не проводились	Ванкомицин
Используемые ограничено, риск для плода не показан, исследования на животных выявили риск повреждения плода	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, имипенем, триметоприм
Могут вызывать повреждения плода	Сульфаниламиды, ко-тримоксазол, фузидин
Доказано вызывают повреждения плода	Тетрациклины, гентамицин и др. аминогликозиды, хлорамфеникол (левомицетин)

- Лечение обострений хронического пиелонефрита в период беременности (рекомендации НЦАГиП):
 - антибактериальная терапия + канефрон
 - после прекращения а/б терапии: канефрон 2-3 недели
 - в дальнейшем канефрон профилактически по 1 неделе ежемесячно до родоразрешения
- Профилактика послеродовых осложнений у беременных с инфекцией мочеполовых органов:
 - санация родовых путей и канефрон - последняя неделя беременности и 7-10 дней после родов

Динамика лейкоцитурии на фоне применения канефрона у беременных

Проблемы беременности, 2007, №13



Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование (координатор исследования - Российское общество акушеров-гинекологов)

- Основная группа (стандартная терапия + канефрон) - 480 женщин
- Группа сравнения (стандартная терапия, в т.ч. полусинтетические пенициллины или нитрофураны) - 70 женщин

Исследование не выявило признаков фетотоксического действия канефрона, что делает возможным применение его на всех сроках беременности

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

<p>Креатинин < 1,5 мг/дл (<130 μмоль/л)</p>	<p>Снижение СКФ у 10% женщин Основная причина прогрессирования до тХПН - артериальная гипертензия</p>	<p>Рождение живых детей у > 90% женщин</p>
<p>Креатинин 1,5-2,5 мг/дл (130-220 μмоль/л)</p>	<p>Снижение СКФ у 30% женщин При неконтролируемой АГ - у 50% тХПН в короткие сроки - у 10%</p>	<p>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)</p>
<p>Креатинин > 2,5 мг/дл (>220 μмоль/л)</p>	<p>Очень высокая вероятность тХПН во время беременности или в короткие сроки после родов</p>	<p>Высокая вероятность потери плода</p>

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 μ моль/л)
 - низкие дозы иммуносупрессантов: преднизолон \leq 15 мг/сутки, азатиоприн \leq 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