

Успешное завершение беременности у пациентки с терминальной почечной недостаточностью, более 10 лет находящейся на лечении программным гемодиализом

(Клиническое наблюдение и обзор литературы)

А.В. Беспалова¹, Т.В. Бондаренко¹, Н.Л. Козловская², Л.Ю. Моргунов¹, В.А. Анашкин³, О.Н. Лаврова³, Э.Ю. Трибельгорн³, И.В. Мартынова¹, О.Ю. Груздева¹, И.Г. Никольская⁴

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева” Департамента Здравоохранения города Москвы (ГБУЗ “ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ”)

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева

³ Общество с ограниченной ответственностью “Центр Диализа”, г. Москва

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ “МО МОНИИАГ”)

Successful pregnancy in a woman with end-stage renal disease receiving hemodialysis for more than 10 years

(Case report and review)

A.V. Bepalova¹, T.V. Bondarenko¹, N.L. Kozlovskaya², L.Y. Morgunov¹, V.A. Anashkin³, O.N. Lavrova³, E.Y. Tribelgorn³, I.V. Martynova¹, O.Y. Gruzdeva¹, I.G. Nikolskaya⁴

¹ A.K. Eramishancev Moscow City Hospital (chief of hospital A.A. Krapivin)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ International Dialysis Centers, Moscow

⁴ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Ключевые слова: беременность, терминальная почечная недостаточность, программный гемодиализ

Беременность у пациенток с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на постоянном лечении программным гемодиализом (ПГД), до сих пор остается сложной и редкой клинической ситуацией. Несмотря на тенденцию к увеличению процента благополучных исходов, течение подобной беременности сопряжено с высоким риском гестационных осложнений как у матери, так и у плода. Представленная статья посвящена описанию подобного уникального клинического случая – успешного завершения беременности у пациентки с ТПН, более 10 лет находящейся на лечении ПГД. В обзоре литературных данных обсуждаются вопросы, касающиеся планирования, тактики ведения беременности, включающей изменения режима ПГД, коррекции анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и артериальной гипертензии, назначения антикоагулянтной терапии и профилактики возможных осложнений у беременных с ТПН, получающих лечение ЗПТ (ПГД).

Адрес для переписки: Бондаренко Татьяна Витальевна. 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15
Телефон: 8 (495) 471-19-61 E-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru

Pregnancy in a woman with end-stage renal disease (ESRD) on long-term hemodialysis is a difficult and rare clinical situation. Such pregnancy is associated with increased maternal and fetal complications. We report a case of successful management of a pregnancy in a woman with end-stage renal disease and receiving hemodialysis for more than 10 years. We also reviewed planning, pregnancy management, dialysis strategy, problems of anemia, fluid balance, secondary hyperparathyroidism, anticoagulation, and prevention of complications in women with ESRD receiving long-term hemodialysis.

Key words: pregnancy, end-stage renal disease, hemodialysis

Введение

Прошло почти 40 лет после первого сообщения Confortini P. и соавт. [9] об успешном ведении и благополучном исходе беременности у пациентки 35 лет, получающей заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД) по поводу терминальной почечной недостаточности (ТПН). Однако многие вопросы, касающиеся тактики ведения беременности у пациенток на ПГД, до настоящего времени не решены, хотя со временем процент благополучных исходов возрос, отражая тем самым общую тенденцию к улучшению ситуации. К примеру, если, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, в 1980 г. только 22,9% из 115 беременностей закончились рождением детей [35], то в 1998 году Vagon J.A. и соавт. [6] обнародовали результаты Бельгийского национального исследования, по итогам которого успешный результат был достигнут примерно в половине случаев. Эти данные сопоставимы с результатами Японского обзора, опубликованного в 1999 году, согласно которому у 48,6% пациенток на ПГД беременность закончилась рождением жизнеспособных детей (36 из 74 беременностей) [36]. Okundaye и соавт. [27], опубликовав в 1998 году результаты Регистра Соединенных Штатов Америки, показали, что частота благополучных исходов выше у диализных пациенток, впервые начинающих лечение ГД, чем у женщин, уже получавших диализную терапию к моменту начала беременности (рождение жизнеспособных детей в 76,3% случаев из 57 беременностей и 40,2% из 184 беременностей соответственно).

При этом по данным некоторых крупных специализированных медицинских центров, частота благоприятных исходов беременности у этого контингента больных превышает 70% [7, 30]. Тем не менее, несмотря на положительные тенденции, опыт ведения подобных пациенток, в том числе и мировой, все еще крайне ограничен. До сих пор отсутствуют четкие рекомендации по ведению беременности и лечению таких пациенток. В связи с этим вопросы, касающиеся планирования беременности, зачатия и пролонгирования и ведения беременности у женщин, получающих ЗПТ, остаются нередко крайне сложными для практических врачей – как для акушеров-гинекологов, так и, особенно, нефрологов, а сами подобные клинические ситуации оказываются исключительными. Приводим собственное наблюдение благо-

приятного исхода беременности и особенностей ее ведения у женщины, получающей лечение ПГД.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 33 лет, находящаяся на лечении ПГД более 10 лет, поступила на обследование и лечение в нефрологическое отделение ГKB №20 в марте 2013 г. В анамнезе хронический гломерулонефрит (ХГН), диагностированный в 2002 году на основании результатов нефробиопсии. Поскольку выписка была утеряна, морфологический вариант гломерулонефрита неизвестен, патогенетическая терапия, по словам пациентки, не проводилась. В 2003 г. диагностирована ТПН, в связи с чем начато лечение ПГД, в ООО «Центр Диализа» при ГKB №20 наблюдалась с 2011 года. Пациентка получала ПГД в режиме 270 минут 3 раза в неделю, диализатор FX 80 (эффективная поверхность 1,8 м²), диализат AF 81 (бикарбонатный диализат, HCO₃ 30 ммоль/л, кальций 1,5 ммоль/л), величина Kt/V 1,4, величина додиализной мочевины в среднем 24,2 ммоль/л, мочевины после ПГД в среднем 5,2 ммоль/л). От трансплантации почки больная отказалась в связи с негативным отношением к данному виду ЗПТ. Основными вторичными осложнениями ТПН у нее были хроническая нефрогенная анемия и вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) тяжелого течения. Уровень артериального давления оставался в пределах нормы: 120-130/80-90 мм рт. ст., постоянной антигипертензивной терапии больная не получала. Уровень гемоглобина колебался в приемлемом для пациентов, находящихся на постоянном ПГД, диапазоне – 96-110 г/л, и корригировался приемом препаратов железа и эритропоэтином (космофер или ликферр 100 мг в/в 1 раз/нед. и аранесп 60 мг в/в 1 раз/нед.). Кроме того, у пациентки имелись выраженные нарушения в системе фосфорно-кальциевого гомеостаза, кальций – 2,0-2,27 ммоль/л, (норма 2,15-2,5 ммоль/л), фосфор – 1,48-2,02 ммоль/л (норма менее 1,5 ммоль/л), уровень паратгормона (ПТТ) – 2612,27 пг/мл (при норме 130-300 пг/мл), в связи с чем курсами неоднократно назначались препараты кальция (карбонат кальция), аналоги биологически активного метаболита витамина Д (земплар), а также препараты из группы кальцимитетиков (мимпара).

В акушерском анамнезе пациентки: первая беременность в 2001 г., закончившаяся медицинским

абортом по желанию пациентки. С начала диализной терапии менструальный цикл имел нерегулярный характер (менструации через 30-90 дней), в связи с чем беременность не планировалась и не предполагалась. Однако она наступила, и в начале марта 2013 г. неожиданно для самой пациентки и для врачей была диагностирована на сроке уже около 22 нед. От предложенного прерывания беременности больная категорически отказалась, хотя высокий риск возможных осложнений, в том числе антенатальной гибели плода и преэклампсии, ей были разъяснены. Тактика ведения беременности и дальнейшего лечения была выработана на консилиуме с участием нефрологов и акушеров и впоследствии неоднократно корректировалась. Основными проблемными вопросами, решаемыми в течение беременности, были разработка оптимального режима и протокола сеансов ПГД, лечение анемии, коррекция показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза, проведение антикоагулянтной терапии, оценка необходимости применений дексаметазона на поздних сроках.

С момента констатации беременности пациентка была переведена на ежедневные процедуры диализной терапии в режиме ГДФ 24 часа в неделю, кроме воскресенья, что позволило обеспечить стабилизацию показателей азотемии на минимально возможном уровне и избежать многоводия. По данным УЗИ плода, многоводие было зарегистрировано лишь однажды, на сроке 22 нед. в начале марта 2013 г., еще до изменения режима диализной терапии. В дальнейшем при проведении УЗИ плода количество околоплодных вод оставалось нормальным, индекс амниотической жидкости составлял 13,5. Сеансы ПГД проводились по 4 часа 6 раз в неделю, диализатор FX 80 (эффективная поверхность 1,8 м²), диализат AF 81 (бикарбонатный диализат, HCO₃ 30 ммоль/л, кальций 1,5 ммоль/л), величина Kt/V колебалась в диапазоне 1,48-1,6, объем ультрафильтрации (ОУФ) составлял от 2,0 до 3,5 л, скорость кровотока через артерио-венозную фистулу (АВФ) – 350 мл/мин. В среднем недельная прибавка веса пациентки во II и III триместрах составляла 400 и 250 г. в неделю соответственно. Сеансы ПГД пациентка переносила удовлетворительно, эпизодов повышения или снижения АД зарегистрировано не было.

В связи с наличием анемии и нарушения фосфорно-кальциевого обмена, которые могли повлиять на дальнейшее течение беременности, особое внимание уделялось их коррекции. С начала беременности уровень гемоглобина у пациентки снизился, несмотря на продолжение антианемической терапии: если в конце октября 2012 г. (т. е. перед самой беременностью) он составлял 102 г/л, то в марте 2013 г. (на момент констатации беременности) – всего 83 г/л. С целью коррекции анемии в дополнение к космоферу (100 мг 1 раз/нед. в/м) и арнеспу (60 мкг 1 раз/нед. п/к) были назначены фолиевая кислота (1 мг 1 р/д) и витамин В₁₂ (500 мкг

3 раза/нед. в/м). Однако, несмотря на проводимое лечение и нормальные показатели феррокинетики, уровень гемоглобина существенно не изменился и составлял 78-91 г/л. Учитывая международный опыт ведения беременности у женщин с ТПН, пациентке с 30-31 нед. беременности был назначен рекормон в дозе 2000 ЕД x 3 раза/нед. п/к, с последующим увеличением дозы до 4000 ЕД x 3 раза/нед. п/к, что позволило до завершения беременности поддерживать уровень гемоглобина в диапазоне 95-100 г/л.

Требовал коррекции и имеющийся у больной вторичный гиперпаратиреоз с крайне высоким уровнем ПТГ (2333 пг/мл). На фоне приема препаратов кальция (карбонат кальция 200 мг 3 раза/сут с последующим увеличением дозы до 1,5 г/сут), а также интенсификации режимов диализа удалось достичь нормализации уровня фосфора (1,1-1,21 ммоль/л), кальция (2,19-2,51 ммоль/л), однако уровень ПТГ оставался высоким. Учитывая наличие у женщины остеопороза (по данным денситометрии на сроке 23-24 нед. на уровне distal radius T-индекс составлял – 7,3, Z-индекс – 7,2, что соответствовало выраженной степени остеопороза), высокий риск возможных тяжелых его осложнений в виде возникновения переломов, преобладание потенциальной пользы для матери над риском для плода, было принято решение возобновить лечение кальцимитетиками, прерванное после констатации беременности. Назначен цинакальцет (мимпара), начиная с дозы в 30 мг/сут с увеличением в течение 2 дней до 60 мг/сут., альфа-кальцидол 0,25 мкг 1 раз/сут, а также продолжен прием карбоната кальция 1,5 г/сут, что позволило избежать возникновения переломов у матери и компенсировать показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза. Отрицательного влияния на плод в ближайшем периоде наблюдения выявлено не было.

С момента констатации беременности сеансы ПГД проводились с применением фрагмина в дозе 7500 ЕД за сеанс 6 раз/нед., что обеспечивало относительно стабильное состояние свертывающей системы крови (показатели Д-димера колебались в диапазоне 610-686 нг/мл), уровень фибриногена 3,3-7,5 г/л). Кроме того, постоянная антикоагулянтная терапия была направлена на профилактику тромботических осложнений беременности, возможных у подобных пациенток. Чтобы избежать нарастания гиперкоагуляционных изменений в свободный от ПГД день, по воскресеньям к лечению был добавлен ингаляционный прием НФГ через небулайзер по 12500 ЕД x 2 раза/сут с интервалом в 12 часов.

Развитие плода протекало без осложнений, что подтверждали данные ультразвуковых исследований в динамике на всех сроках гестации. Гемодинамических изменений плодно-плацентарного кровотока не определялось, истмико-цервикальной недостаточности и угрозы прерывания беременности не было. Прибавка массы плода в II триместре

составляла в среднем 200 г в 2 недели. На сроке 28-29 нед. и повторно на сроке 32-33 нед. проводилась профилактика дистресс-синдрома новорожденного дексаметазоном 8 мг 3 раза/сут, с учетом возможно преждевременного родоразрешения.

На сроке 34-35 недель в связи с дородовым излитием околоплодных вод пациентка была в экстренном порядке оперативно родоразрешена путем кесарева сечения. Родилась живая недоношенная девочка массой 2160 г, длиной 43 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Продолжительность операции составила 25 мин, объем кровопотери – 600 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана на 6-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. В 1-е сутки после родов пациентке был проведен сеанс ПГД длительностью 120 мин, в последующие три дня ежедневно проводились сеансы по 240 мин, после чего возобновились процедуры гемодиализа в обычном режиме (по 240 минут 3 раза в неделю).

Девочка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных немедленно после рождения. В 1-е сутки жизни у ребенка отмечалось повышение уровня креатинина до 456 мкмоль/л с последующей нормализацией на 3 сутки (60 мкмоль/л). Значимой полиурии не наблюдалось, диурез составлял 3,0-5,0 мл/кг/час. На 3-е сутки жизни новорожденная выездной бригадой реанимации была переведена в отделение неонатологии ГКБ № 70, откуда выписана домой в удовлетворительном состоянии через 1 месяц.

Обсуждение

Беременность у пациенток, находящихся на постоянном лечении ПГД, до сих пор остается уникальной и сложной клинической ситуацией, в большинстве случаев неожиданной для лечащих врачей и самих женщин [19], как это имело место в представленном наблюдении. К факторам, ограничивающим возможность диализных пациенток иметь детей, относится снижение фертильности, обусловленное наличием гипогонадизма вследствие физических и/или эмоциональных проблем [29]. Анемия и гиперпролактинемия считаются важными, но далеко не единственными причинами аменореи или появления ановуляторных циклов. Снижение фертильности связано, прежде всего, с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы, что, в свою очередь, приводит к дисфункции яичников. Другими факторами являются депрессия, снижение либидо, применение многокомпонентной лекарственной терапии [22, 28]. Если же беременность все-таки наступила, то, как и в случае с нашей больной, ее, как правило, диагностируют поздно, поскольку нерегулярный менструальный цикл и периодические боли в животе, зачастую привычные для диализных пациенток, не сразу наводят врачей и самих женщин на

мысль о возможной беременности [39]. Диагностику беременности у этого контингента больных затрудняет также повышенный даже в отсутствие беременности уровень хорионического гонадотропина (ХГЧ) в результате нарушения его выведения почками. В связи с этим единственным надежным методом диагностики и определения срока гестации является ультразвуковое исследование [16]. В последние годы беременности у женщин, получающих диализную терапию, стали отмечаться чаще, чему способствуют повышение эффективности ПГД (улучшение показателя Kt/V), коррекция анемии препаратами железа и эритропоэтина, что приводит к улучшению как общего состояния здоровья таких пациенток, так и их репродуктивной функции, и повышает тем самым шансы женщин, находящихся на ЗПГ, иметь детей [22, 31]. Несмотря на определенные благоприятные тенденции, в том числе и к увеличению частоты рождения живых детей (с 40 до 75%), беременность у этой популяции диализных больных по-прежнему сопряжена с высоким риском осложнений, включая глубокую анемию, многоводие, инфекцию мочевыводящих путей, преждевременную отслойку плаценты, преждевременные роды, неконтролируемую артериальную гипертензию, преэклампсию/эклампсию, вплоть до летального исхода у матери, ограничение и задержку внутриутробного развития, дыхательные нарушения, антенатальную гибель – у плода. В связи с этим, согласно приказу Минздравсоцразвития России № 819 от 29 декабря 2007 г., у таких пациенток имеются абсолютные медицинские показания к прерыванию беременности (креатинин крови свыше 200 мкмоль/л до наступления беременности). В случае решения женщины о пролонгировании беременности и категорического отказа от прерывания, лечение и ведение такой пациентки должно осуществляться в тесном сотрудничестве нефрологов и акушеров, как это имело место в данном случае.

В соответствии с существующими сегодня рекомендациями мы увеличили время диализной терапии до 24 часов в неделю, поскольку известно, что увеличение еженедельного суммарного времени гемодиализа благоприятно влияет на течение беременности, способствуя уменьшению выраженности уремической интоксикации у плода, и позволяет расширить пищевой и водный режим матери, что также оказывает положительное влияние на плод. Считается, что интенсификация гемодиализа позволяет избежать гипотрофии плода, увеличить ожидаемую продолжительность беременности и снизить риск ее осложнений. Оказалось, что у беременных женщин, получающих более 20 часов гемодиализа в неделю, удастся пролонгировать беременность до более поздних сроков, а дети имеют больший вес при рождении [18]. Общее суммарное еженедельное время диализа в разных исследованиях вариабельно, но в любом случае оно должно быть достаточным

для поддержания у матери стабильных показателей азотистого и водно-электролитного обмена, уровня артериального давления, нормального количества околоплодных вод, прибавки в весе между сеансами [28]. Установлено, что интенсификация гемодиализа оказывает профилактическое действие в отношении многоводия, возникающего в 30-70% случаев беременности у таких пациенток. Основными причинами многоводия являются резкие колебания концентрации азотистых метаболитов до и после процедуры гемодиализа; высокий уровень мочевины, предшествующий сеансу ГД, способен вызвать осмотический диурез у плода, приводя, таким образом, к увеличению продукции околоплодных вод. Увеличение еженедельного времени диализа, устраняя резкие изменения уровня мочевины в крови матери, позволяет избежать этого осложнения [24]. Продолжительность диализного времени у подобных больных точно не определена. В описанных к настоящему времени наблюдениях минимальное еженедельное время гемодиализа составляло 15 часов [8], а максимальное доходило до 40 часов [7]. Наилучшим режимом диализной терапии признан тот, при котором больные получают максимально возможное время на гемодиализе – «столько, сколько может выдержать пациентка», но не менее 24 часов в неделю [8, 12, 17, 28]. Правомочность такого подхода подтверждается данными Вагуа М. и соавт. [7], продемонстрировавшими, что ночной гемодиализ, обладающий значительными преимуществами по длительности и удобству для пациенток, у женщин с ГПН оказал наиболее благоприятное влияние на исходы беременности, завершившейся в 92% случаев рождением живых детей на более позднем сроке (в среднем $36,2 \pm 3$ недели гестации) и с более высоким весом ребенка при рождении (в среднем $2417,5 \pm 657$ г).

В целом большинство родов в этой популяции – преждевременные, со средним гестационным возрастом ко времени родов 32,4 недели [27]. В исследовании Giavras I. и соавт. [10] гестационный возраст в среднем составлял 30,5 недель. Согласно данным Японского обзора, представленного в 1999 году Тома Н. и соавт. [36], средний срок гестации составил $31,9 \pm 4,5$ недели (от 23 до 38,7 недель), а вес ребенка при рождении находился в диапазоне $1543,5 \pm 671,9$ г (от 530 до 2856 г).

Исход беременности у нашей пациентки, протекавшей без многоводия и завершившейся на сроке 35 нед. рождением жизнеспособного ребенка весом 2160 г, согласуется с утвердившейся сегодня международной практикой.

Об эффективности правильно подобранного режима гемодиализа судят по показателям азотистого метаболизма перед процедурой гемодиализа. Целевое значение азота мочевины крови не должно превышать 50 мг/дл ($17,1$ ммоль/л) [5, 10, 22, 29, 38]. В нашем случае величина додиализной мочевины составляла в среднем $12,9$ ммоль/л (от $7,3$ до

$17,0$ ммоль/л). Величину объема ультрафильтрации следует подбирать индивидуально, что достигается постоянным мониторингом «сухого» (последнего) веса пациентки с учетом прироста еженедельной массы ее тела за счет увеличивающейся массы тела плода. Нефрологам, ведущим таких больных, необходимо помнить, что при физиологическом течении беременности прибавка веса женщины происходит неравномерно – она минимальна в I триместре и постепенно нарастает по мере увеличения срока гестации. У беременных пациенток, получающих ПГД, прибавка в весе за весь I триместр не должна превышать 1-1,5 кг, а во II и III триместрах может составлять 300-500 г в неделю. Потеря веса матери за счет чрезмерно большого объема ультрафильтрации может снизить плацентарный кровоток, что является неблагоприятным фактором для развития плода [38]. «Сухой» вес матери и гестационная прибавка в весе должны постоянно сопоставляться с весом плода, мониторировать который необходимо при ультразвуковых исследованиях в динамике [17]. Кроме того, правильно подобранный объем ультрафильтрации должен обеспечить отсутствие эпизодов артериальной гипотензии, гиповолемии и возникновения аритмии, которые также могут спровоцировать осложнения в развитии плода. В представленном нами наблюдении сеансы ПГД пациенткой переносились хорошо, эпизодов колебания артериального давления (эпизодов артериальной гипотензии, в том числе и в ближайшие часы после сеансы ПГД, или повышения артериального давления), зарегистрировано не было.

Таким образом, режим гемодиализа у беременных пациенток может меняться в зависимости от срока беременности, а мониторинг показателей азотистого и водно-электролитного обмена должно осуществляться еженедельно. Подход к ведению таких больных должен быть максимально индивидуализирован, что затрудняет выработку единого стандартизированного протокола лечения гемодиализом беременных.

Другой проблемой, с которой сталкиваются врачи при ведении беременности у диализных пациенток, является анемия. Трудности коррекции анемии у этих больных хорошо иллюстрирует пример нашей пациентки, у которой с момента констатации беременности длительно не удавалось вернуться к целевому уровню гемоглобина, достигнутому ранее, несмотря на комплексную антианемическую терапию в соответствии с рекомендациями для беременных, получающих ПГД. Анемия, безусловно, оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, приводя в наиболее тяжелых случаях к потенцированию риска преждевременных родов и возрастанию риска антенатальной гибели плода [2, 23]. Снижение гемоглобина вследствие как нарастающего дефицита железа, обусловленного быстрым ростом плода, так и феномена «разведения» крови в связи с физиологической

задержкой жидкости во время беременности, наблюдается даже у здоровых беременных [3]. Очевидно, что развитие беременности у пациенток с ТПН, закономерно приведет к усугублению анемии, характерной для этого состояния.

С учетом многообразных причин анемии у диализных больных, включающих в себя, помимо дефицита эритропоэтина, действие уремических токсинов на эритроциты, снижение уровня железа из-за кровоточивости, обусловленной тромбоцитарной дисфункцией, неадекватного всасывания в кишечнике и гемодиализных кровопотерь, удаление при гемодиализе фолиевой кислоты [20], лечение анемии у таких пациенток во время беременности препаратами железа и эритропоэтина должно сочетаться с приемом фолиевой кислоты (что особенно важно из-за ее профилактического действия в отношении врожденных аномалий развития плода), а мониторинговые показатели, отражающие тяжесть анемии, необходимо осуществлять еженедельно. При нормальной беременности обычно рекомендуют ежедневный прием 0,4 мг фолиевой кислоты; последние данные указывают, что у больных на ГД эта доза должна быть увеличена до 0,8 мг (полная суточная доза 0,8-1 мг/сут) [10]. В нашем случае пациентка также принимала препарат фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут. Целевой уровень гемоглобина у беременных, получающих лечение ПГД, оценивается по разному – в среднем в диапазоне 90-110 г/л [23]. Для его достижения у таких пациенток, наряду с продолжением лечения препаратами железа (главным образом, для внутривенного введения), необходимо использование препаратов эритропоэтина в дозах, увеличенных на 50-100% [13, 19, 38]. У пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе, потери железа увеличиваются и составляют в среднем 780 мг в год [10]. У беременных же диализных пациенток эта величина дополнительно возрастает и может достигать 800-1000 мг за весь период беременности, компенсацию чего не обеспечивает пероральный прием препаратов железа и что, в свою очередь, требует модификации антианемической терапии. Четких рекомендаций по дозированию препаратов эритропоэтина и выбору между эритропоэтинами короткого и пролонгированного действия во время беременности, к сожалению, не существует. В ряде случаев достаточны низкие дозы препаратов короткого действия (2000-4000 МЕ дважды в неделю) [25]. В других ситуациях требуются более высокие дозы препаратов эритропоэтина (40-60 МЕ/кг веса тела шесть раз в неделю) в комбинации с интенсификацией диализа [4]. В любом случае использование препаратов эритропоэтина безопасно во время беременности и не сопровождается неблагоприятными эффектами у матери (в том числе повышение уровня АД) или плода. Коррекция же анемии ассоциирована с благоприятным исходом беременности. Так, Asamiya Y. и соавт. на основании анализа беременности у 24 пациенток, находящихся

на лечении ПГД, продемонстрировали прямую связь между нормальным уровнем гемоглобина матери и успешным завершением беременности [5]. Аналогичные результаты получены в других исследованиях, установивших прямую корреляцию благоприятного исхода беременности (рождение живого ребенка, выжившего впоследствии) с нормальными показателями материнского гемоглобина [24, 29].

Еще одной из важнейших проблем, стоящих перед врачами при ведении беременности у диализных пациенток, является коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Особенные трудности вызывает ведение беременности у женщин с выраженным вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), как это было у нашей больной. В патогенезе ВГПТ можно выделить несколько звеньев: повышение содержания фосфора в плазме, уменьшение уровня ионизированного кальция плазмы крови (Ca^{2+}); уменьшение синтеза и активности кальцитриола; снижение чувствительности парацитовидных желез к действию кальцитриола и кальция; развитие резистентности органов-мишеней к действию ПТГ [33]. ВГПТ влечет за собой большое количество возможных осложнений беременности, как для матери, так и для плода. Развитие ренальной остеодистрофии повышает риск остеопоротических переломов у больной. Гиперкальциемия может привести как к возникновению метастатической кальцификации и нарушению диастолической функции сердца у самой пациентки, так и к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена плода, вызвав гипокальциемию, гиперфосфатемию и, в конечном итоге, недоразвитие скелета ребенка.

При ведении таких больных необходимо принимать во внимание суммарное количество кальция, поступающего из диализата и содержащегося в принимаемых пациенткой препаратах. Ежедневный гемодиализ с концентрацией кальция в диализате 3,5 мEq/л может спровоцировать развитие гиперкальциемии, в связи с чем предпочтительнее сочетать более низкую концентрацию кальция в диализате – 2,5 мEq/л – с пероральным приемом 1,0-2,0 г /сут карбоната кальция [29]. Кальцитриол (1,25(OH)2D3) – активный метаболит витамина D, образующийся в результате дигидроксирования по 1 и 25 позициям в почках и печени соответственно. Использование кальцитриола показано с целью коррекции гиперпаратиреоза и при наличии дефицита данного метаболита витамина D [29]. Парикальцитол (19-нор-1,25-дигидроксивитамин D2) является селективным активатором рецепторов витамина D и оказывает ингибирующий эффект на синтез и секрецию ПТГ, не уступающий кальцитриолу [1]. Кальцимитетики, к которым относятся такой препарат, как цинакальцет, ранее не проходили испытания у беременных пациенток [14,21]. Кальцимитетики представляют собой современный класс лекарственных средств, которые, как и парикальцитол, активируют кальциевые рецепторы парацит-

товидных желез, увеличивая их чувствительность к внесклеточному кальцию и тем самым подавляя секрецию ПТГ, но, в отличие от парикальцитола, не повышают концентрацию кальция в плазме [1, 26]. Кальцимитетики рекомендованы к применению у беременных лишь с учетом преобладания потенциальной пользы для матери и плода над потенциальным риском для ребенка. У нашей пациентки с тяжелым ВГПТ и, как следствие, выраженным вторичным остеопорозом во время беременности существовал высокий риск развития переломов, в связи с чем для профилактики возможных осложнений был возобновлено лечение кальцимитетиками, которые не оказали отрицательного влияния на плод.

По-прежнему остается актуальным вопрос режимов антикоагулянтной терапии у беременных, получающих лечение ПГА, особенно учитывая постоянное использование гепаринов во время процедуры ГД. В настоящее время гепарины, как нефракционированный (НФГ), так и низкомолекулярные (НМГ), играют важную роль в лечении невынашивания беременности. Известно, что у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе применение гепарина в сочетании с аспирином в качестве профилактики преэклампсии, задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) и неблагоприятного исхода беременности более эффективно, чем применение с этой целью только аспирина [11,32,37]. Одним из важнейших патогенетических механизмов преэклампсии является дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными плацентарными факторами – снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и повышение уровня его растворимых рецепторов (sFlt1). Оказалось, что применение НМГ во время беременности повышает в циркуляции концентрацию обоих факторов, но уровень VEGF увеличивается в большей степени [40]. В исследовании *In vitro* было показано, что НФГ и НМГ усиливают ангиогенез в кондиционированной клетками человеческой плаценты среде, что косвенно подтверждает роль неантикоагулянтного эффекта гепарина в профилактике преэклампсии [34]. Таким образом, очевидно, что антикоагулянтная терапия является вдвойне необходимой у беременных пациенток с ТПН на программном ГД: и с целью проведения адекватных сеансов ПГА и с целью предупреждения преэклампсии, риск которой у них многократно повышен. Необходимо регулярно контролировать параметры свертывающей системы крови и при необходимости корректировать дозировку препаратов, а, возможно, и усиливать антикоагулянтную терапию путем дополнительного их назначения во внедиализные дни. Именно такая тактика была избрана в случае нашей пациентки: 6 дней в неделю НМГ во время процедуры диализа, а в единственный недиализный день – НФГ ингаляционно по рекомендации акушеров. Данный метод антикоагуляции себя оправдал – с момента констатации беременности у пациентки отсутствовали признаки избыточной для каждого срока

гестации активации свертывающей системы крови. По-видимому, это тоже внесло свой вклад в благоприятное течение беременности, завершившейся без осложнений на 35-й неделе рождением жизнеспособного ребенка. Сам срок, на котором в представленном наблюдении произошло преждевременное излитие околоплодных вод, почти на 4 недели превышает среднюю продолжительность беременности у подобных пациенток – известно, что, несмотря на в целом благоприятный прогноз, средний срок гестации к моменту родов составляет 30,5 нед.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует возможность благополучного течения беременности и рождения здорового ребенка у женщины с терминальной почечной недостаточностью даже после 10 лет лечения ПГА. Несмотря на постоянное увеличение числа наблюдений, подобных представленному в данной статье, что стало возможным благодаря постепенному отходу нефрологов и акушеров от «запретительной тактики» в отношении беременности у пациенток с ТПН, находящихся на постоянном лечении ПГА, эта ситуация по-прежнему остается уникальной и сложной клинической задачей для практических врачей разных специальностей. Такие пациентки, несомненно, относятся к группе высокого риска развития тяжелых гестационных осложнений, как у матери, так и у плода и новорожденного. Однако вероятность успеха повышается в случаях планировании беременности, тщательно разработанной при совместном наблюдении нефрологами и акушерами тактики ведения беременности, включающей изменения режима ГД, коррекцию анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и артериальной гипертензии, грамотную антикоагулянтную терапию, регулярное мониторирование состояния матери и плода, профилактику возможных осложнений, начиная с ранних сроков беременности и, что не менее важно, дисциплинированность пациенток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Г.В. Волгина, Ю.В. Перепеченых. Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2000. №4. С. 352-357.
2. Е.И. Прокотенко, И.Г. Никольская, А.В. Ватазин и оавт. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2013. № 2. С. 125-134.
3. Руководство по нефрологии / Под ред. Р.В. Шрайера, перевод с англ. под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.

4. *Amoedo M.L., Fernandez E., Borrás M. et al.* Successful pregnancy in a hemodialysis patient treated with erythropoietin // *Nephron*. 1995. Vol. 70. P. 262–263.
5. *Asamiya Y., Otsubo S., Matsuda Y. et al.* The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age // *Kidney Int*. 2009. Vol. 75(11). P. 1217–22.
6. *Bagon J.A., Vernaev H., De Muylder X et al.* Pregnancy and dialysis // *Am J Kidney Dis*. 1998. Vol. 31. P. 756–765.
7. *Barua M., Hladunewich M., Keunen J., et al.* Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 3. P. 392–396.
8. *Chou C.Y., Ting I.W., Lin T.H., Lee C.N.* Pregnancy in patients on chronic dialysis: A single center experience and combined analysis of reported results // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. Vol. 136. P. 165–170.
9. *Confortini P., Galanti G., Ancona G., et al.* Full-term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis // *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1971. Vol. 8. P. 74–80.
10. *Giatras I., Levy D.P., Malone F.D., et al.* Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines // *Nephrol Dial Transplant*. 1998. Vol. 13(12). P. 3266–72.
11. *Gris J.C., Chaleur C., Molinari N. et al.* Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia // The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106 (6). P. 1053–1061.
12. *Haase M., Morgera S., Bamberg C.H. et al.* A Systematic approach to managing pregnant dialysis patients – the importance of an intensified haemodiafiltration protocol // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. P. 2537–42.
13. *Holley J.L., Reddy S.S.* Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management // *Semin Dial*. 2003. Vol. 16(5). P. 384–8.
14. *Horjus C., Groot I., Telting D. et al.* Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 22(8). P. 741–9.
15. *Hou C.Y., Ting I.W., Lin T.H., Lee C.N.* Pregnancy in patients on chronic dialysis: A single center experience and combined analysis of reported results // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. Vol. 136. P. 165–170.
16. *Hou S., Firaneck C.* Management of the pregnant dialysis patient // *Adv Ren Replace Ther*. 1998. Vol. 5(1). P. 24–30.
17. *Hou S.* Modification of dialysis regimens for pregnancy // *Int J Artif Organs*. 2002. Vol. 25. P. 823–6.
18. *Hou S.* Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease // *Am J Kidney Dis*. 1999. Vol. 33(2). P. 235–52.
19. *Hou S.* Pregnancy in dialysis patients: Where do we go from here? // *Semin Dial*. 2003. Vol. 16. P. 376–378.
20. *Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C. et al.* Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 504–510.
21. *Hussar D.A.* New drugs 05, part I. // *Nursing*. 2005. Vol. 35(2). P. 54–61. quiz 61–3.
22. *Jungers P., Chauveau D.* Pregnancy in renal disease // *Kidney Int*. 1997. Vol. 52(4). P. 871–85.
23. *Levy A., Fraser D., Katz M., et al.* Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005. Vol. 122(2). P. 182–6.
24. *Luders C., Castro M.C., Titan S.M. et al.* Obstetric Outcome in Pregnant Women on Long-term Dialysis: A Case Series // *Am J Kidney Dis* 2010. Vol. 56(1). P. 77–85.
25. *McGregor E., Stewart G., Junor B.J.R., Rodger R.S.C.* Successful use of recombinant human erythropoietin in pregnancy // *Nephrol Dial Transplant*. 1991. Vol. 6. P. 292–293.
26. *Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W. et al.* Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 760–771.
27. *Okundaye I., Abrinko P., Hou S.* Registry of pregnancy in dialysis patients // *Am J Kidney Dis*. 1998. Vol. 31. P. 766–773.
28. *Piccoli G.B., Conijn A., Consiglio V. et al.* Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 5(1). P. 62–71.
29. *Reddy S.S., Holley J.L.* Management of the pregnant chronic dialysis patient // *Adv Chronic Kidney Disease*. 2007. Vol. 14(2). P. 146–55.
30. *Romão J.E. Jr, Luders C., Kabbale S., et al.* Pregnancy in women on chronic dialysis // *Nephron*. 1998. Vol. 78. P. 416–422.
31. *Schaefer R.M., Kokot F., Wernze H. et al.* Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin // *Clin Nephrol*. 1989. Vol. 31(1). P. 1–5.
32. *Sergio F., Maria Clara D., Gabriella F. et al.* Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone // *Hypertens. Pregnancy*. 2006. Vol. 25 (2). P. 115–127.
33. *Silver J., Kilav R., Naveh-Manly T.* Mechanisms of secondary hyperparathyroidism // *Am J Physiol*. 2002. Vol. 283. P. 367–376.
34. *Sobel M.L., Kingdom J., Drenlo S.* Angiogenic response of placental villi to heparin // *Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 117 (6). P. 1375–1383.
35. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation: Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association // *Br J Obstet Gynaecol*. 1980. Vol. 87. P. 839–845.
36. *Toma H., Tanabe K., Tokumoto T., et al.* Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan // *Nephrol Dial Transplant*. 1999. Vol. 14. P. 1511–1516.
37. *Urban G., Vergani P., Tironi R. et al.* Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intra-uterine growth retardation in an antecedent pregnancy // *Int. J. Fertil. Womens Med*. 2007. Vol. 52 (2–3). P. 59–67.
38. *Vázquez-Rodríguez J.G.* Hemodialysis and pregnancy: technical aspects // *Cir Cir*. 2010. Vol. 78(1). P. 99–102.
39. *Walsh A.M.* Management of a pregnant woman dependent on haemodialysis // *EDTNA ERCA J*. 2002. Vol. 28(2). P. 91–4.
40. *Yagel S.* Angiogenesis in gestational vascular complications // *Thromb. Res*. 2011. Vol. 127 (Suppl. 3). P. 64–66.

Дата получения статьи: 04.10.2014

Дата принятия к печати: 30.11.2014