

Влияние гепарина и антиагрегантов на исход беременности у женщин с хронической почечной недостаточностью

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², А.В. Ватазин¹, С.В. Новикова², В.М. Гурьева²

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 101000 Москва, ул. Покровка, д. 22а

Impact of heparin and antiplatelet agents on pregnancy outcome in women with chronic renal failure

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², A.V. Vatazin¹, S.V. Novikova², V.M. Gurieva²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2 Schepkina str., 129110 Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22a Pokrovka str., 101000, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: беременность, исходы, антикоагулянты, гепарин, антиагреганты, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность

Беременность у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) чаще по сравнению с общей популяцией имеет неблагоприятный исход из-за повышенной частоты серьезных осложнений, в том числе, преэклампсии (ПЭ) и фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

Цель исследования: оценка эффективности применения гепарина и антиагрегантов для профилактики осложнений и улучшения исходов беременности у женщин с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Дизайн и методы: в исследование включены 15 женщин с ХБП, имевших в анамнезе желанные беременности, во время которых не проводилось лечение гепарином и/или антиагрегантами. При последней беременности все пациентки имели уже ХБП 3 стадии (медиана СКФ 49 мл/мин) и с ранних сроков беременности получали гепарин и дипиридамола с целью профилактики ПЭ и ФПН. Исследуемую группу составили 16 беременностей, которые велись с использованием гепарина и антиагрегантов, а контрольную группу – 21 анамнестическая беременность без приема антикоагулянтов и антиагрегантов у тех же женщин.

Результаты: в исследуемой группе беременностей частота благоприятных исходов было достоверно выше по сравнению с группой контроля – 15 из 16 (93,7%) против 9 из 21 (42,9%), $p = 0,002$. Ни одной пациентке не потребовалось начать постоянную заместительную почечную терапию в течение 12 мес после родов.

Заключение: у женщин с ХБП 3 стадии применение гепарина и дипиридамола способствовало повышению частоты благоприятного исхода беременности – рождению живых детей и выживанию их в постнатальном периоде без значимого ухудшения почечной функции у матерей в течение года.

The pregnancy has more likely a poorer outcome in patients with chronic kidney disease (CKD) than in general population due to the increased frequency of serious complications including preeclampsia (PE) and placental insufficiency.

Objectives: The study was undertaken to assess the effectiveness of heparin and antiplatelet therapy for prevention of complications and improvement pregnancy outcomes in women with chronic renal failure (CRF).

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна.

129110 Москва, ул. Щепкина д.61/2. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Телефон: +7 (495) 684-57-91 E-mail: renalnephron@gmail.com

Design and methods: the study included 15 women with CKD who already has got a wanted pregnancy during which they have not been treated with heparin and/or antiplatelet agents. At the beginning of a new pregnancy all patients had already CKD stage 3 (median GFR 49 mL/min) and were treated since the early stages of pregnancy with heparin and dipyridamole for the prevention of PE and placental insufficiency. The study group consisted of 16 pregnancies with the use of heparin and antiplatelet agents; the control group was 21 anamnestic pregnancies of the same women without receiving anticoagulants or antiplatelet agents.

Results: in the study group the frequency of favorable outcomes of pregnancies was significantly higher than in the control group: 15 out of 16 (93.7%) versus 9 out of 21 (42.9%), $p=0.002$. None of the patients needed a permanent renal replacement therapy during 12 months after delivery.

Conclusions: in women with CKD stage 3 heparin and dipyridamole helped to improve pregnancy outcomes: live birth and survival in the postnatal period without significant deterioration in renal function in mothers during the year.

Key words: pregnancy, outcomes, anticoagulants, heparin, antiplatelet agents, chronic kidney disease, chronic renal failure

Введение

Беременность у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) чаще, чем в общей популяции, имеет неблагоприятный исход из-за повышенной частоты акушерских и перинатальных осложнений, причем риск такого исхода и для плода, и для матери нарастает с ухудшением почечной функции [17, 18]. Неблагоприятные исходы во многом обусловлены осложнениями беременности, связанными с патологией плаценты, – преэклампсией (ПЭ), внутриутробной задержкой роста плода (ВЗРП), его антенатальной, интранатальной или постнатальной гибелью, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, поздними потерями беременности. Несмотря на это, в настоящее время вероятность успешной беременности достаточно высока даже у женщин с хронической почечной недостаточностью (ХПН), преимущественно при ХБП 3 стадии, особенно при планировании беременности, интенсивном наблюдении команды специалистов за течением беременности, использовании активной профилактики осложнений [3, 4, 18, 21, 25].

Одним из наиболее грозных осложнений беременности является ПЭ, которая развивается после 16-18 недель гестации и проявляется артериальной гипертензией и протеинурией. Важнейшим патогенетическим механизмом ПЭ служит дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов – снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и повышение уровня его растворимых рецепторов (sFlt1). Нарушение баланса между этими факторами приводит к неполноценной имплантации, снижению глубины инвазии трофобласта в спиральные артерии матки с последующими нарушениями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. У пациенток с ПЭ нарушение баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами имеет отношение и к поражению почек: установлена обратная корреляция между параметрами скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и sFlt-1 и прямая – между СКФ и VEGF [2].

Патологические процессы, приводящие к появлению ПЭ, начинаются задолго до появления ее клинической симптоматики. Развернутая клиническая картина ПЭ всегда свидетельствует о достаточно глубоком поражении органов и систем. Эффективной терапии ПЭ в настоящее время не существует, необходимо прерывание беременности, в том числе и при таких сроках гестации, когда шансы новорожденного на выживание минимальны. Кроме того, присоединение ПЭ приводит к острому почечному повреждению, что у женщин с ХБП может существенно ускорить прогрессирование почечной недостаточности.

Частота развития ПЭ увеличивается у женщин с ХБП по мере прогрессирования почечной недостаточности, достигая 40% при уровне креатинина сыворотки 125-180 мкмоль/л, и 60% и более – при значениях этого показателя выше 180 мкмоль/л [25]. С другой стороны, хорошо известно повышение риска развития ХБП у женщин, ранее перенесших ПЭ. Возможно, эти явления отчасти можно объяснить наличием общих патогенетических механизмов ХБП и ПЭ – дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных факторов, а также нарушений регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [24].

Отсроченное развитие клинической симптоматики и отсутствие действенных методов лечения диктуют необходимость поиска эффективной профилактики ПЭ. С этой целью широко используются антитромбоцитарные препараты. Описано успешное использование сочетания ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола у женщин с заболеваниями почек [5]. В крупном систематическом обзоре, включающем более 32000 пациенток с высоким риском ПЭ, было показано, что прием антитромбоцитарных препаратов (низкие дозы аспирина или дипиридамола) снижал риск ПЭ, родов до 37 недель гестации и смерти новорожденных [16].

При высоком риске ПЭ применяются и прямые антикоагулянты. Доказано, что у женщин с антифосфолипидным синдромом исходы беременности улучшаются при использовании гепарина и малых

доз аспирина [8, 10, 27]. Не столь однозначные данные получены при исследовании антикоагулянтов как препаратов для профилактики неблагоприятного исхода беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом без очевидных тромбофилий, хотя и в этом случае имеются положительные результаты. Например, при тяжелой ПЭ в анамнезе использование гепарина в сочетании с аспирином в качестве профилактики ПЭ, ВЗРП и неблагоприятного исхода беременности более эффективно, чем применение с этой целью только аспирина [13, 15, 23]. В экспериментальных работах показана важная роль гепарина в процессе инвазии и дифференцировке трофобласта [19]. У женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии использование низкомолекулярного гепарина, начиная с первого триместра и на протяжении всей беременности, существенно снижало частоту ранних и поздних потерь плода [7]. Недавно проведенный мета-анализ показал эффективность низкомолекулярного гепарина в профилактике повторных тяжелых связанных с плацентой осложнений беременности – ПЭ, рождения детей с низким весом (менее 10-го перцентиля), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, поздних выкидышей [20]. В то же время, систематический обзор de Jong P.G. с соавт. не подтвердил эффективность низкомолекулярных гепаринов и/или антиагрегантов в снижении частоты акушерских осложнений у женщин с необъяснимым повторным невынашиванием беременности (имеющих или не имеющих врожденную тромбофилию), но авторы отмечают, что необходимо проведение дальнейших хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований [11].

Безусловно, важную роль в описанном выше профилактическом эффекте гепарина играет его антикоагулянтный эффект. Беременность в норме является гиперкоагуляционным состоянием, но чрезмерная гиперкоагуляция способствует развитию осложнений, в том числе – тяжелой ПЭ [12]. Отечественными исследователями показано, что у беременных с субкомпенсированной формой хронической фетоплацентарной недостаточности наблюдалась гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности крови по сравнению с физиологическим течением беременности [1]. Но действие гепарина не ограничивается антикоагулянтным эффектом; препарат прямо или опосредованно участвует в адгезии бластоцисты к эндометрию и последующей инвазии [14], усиливает ангиогенез в кондиционированной клетками человеческой плаценты среде, что косвенно подтверждает роль дополнительных (неантикоагулянтных) эффектов гепарина в профилактике ПЭ [22]. Имеются клинические данные о достоверном повышении уровня циркулирующего плацентарного фактора в третьем триместре беременности у женщин,

получавших низкомолекулярный гепарин, при этом уровень sFlt1 был сравним с контрольной группой [26]. Эти находки могут объяснять эффективность НМГ в профилактике осложнений беременности, связанных с плацентой. Нам представляется особенно важным условием профилактического действия антиагрегантов и гепарина их своевременное назначение – на этапе планирования или в ранние сроки беременности (I триместр), это позволяет добиться полноценной имплантации и плацентации и снизить риск развития ПЭ [19].

Мы не нашли в литературе данных об эффективности применения гепарина и антиагрегантов с целью улучшения исходов беременности у пациенток с ХПН, что и послужило побудительным мотивом проведения нашего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность применения гепарина и антиагрегантов для улучшения исходов беременности у женщин с ХПН

Материалы и методы

Из 48 пациенток с ХПН, наблюдавшихся во время беременности в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), было отобрано 15 женщин, имевших в анамнезе желанные беременности. В течение этих беременностей женщинам не назначались антикоагулянты и антиагреганты. Во время последней (последних) беременностей, протекавших под наблюдением специалистов МОНИИАГ, эти же пациентки получали дипиридабол и гепарин – нефракционированный или низкомолекулярный. Остальные 33 женщины, не вошедшие в исследование, или были первобеременными, или имели в анамнезе беременности, прерванные по желанию пациенток (не по медицинским показаниям), или не получали по какой-либо причине гепарин и антиагреганты при последней беременности.

Поскольку этические причины делают сложным проведение рандомизированного сравнительного исследования эффективности гепарина и антиагрегантов для улучшения исхода беременности при ХПН, выбранная для изучения группа женщин была также и ретроспективной контрольной группой. Сравнились исходы желанных беременностей без использования антикоагулянтов и антиагрегантов (проанализированных ретроспективно) и результаты проспективного наблюдения за течением и исходом последующих беременностей у тех же пациенток на фоне применения гепарина и дипиридамола (у всех больных это была последняя или две последних беременности).

У отобранных 15 пациенток было всего 49 беременностей. Двенадцать медицинских аборт, выполненных в прошлом по желанию женщин, не учитывались. Желанных беременностей было всего

37. В исследуемую группу вошли 16 беременностей на фоне использования гепарина и диглиридамола, а в группу сравнения (контрольную) – 21 анамнестическая беременность без применения антикоагулянтов и антиагрегантов у тех же женщин (рис.1).

Средний возраст женщин на момент наступления последней беременности составил $30,5 \pm 4,7$ лет. Стаж ХБП был известен у 11 из 15 пациенток: его медиана составила 19 лет (мин. 3; макс. 32). Данные о продолжительности ХПН (стойкого снижения СКФ ниже 60 мл/мин) имелись у 9 женщин, медиана стажа ХПН была 3 года (мин. 2; макс. 10). Ни у кого из пациенток на момент зачатия (при последней беременности) не отмечалось обострения заболевания почек, у 1 женщины с патологией почечных сосудов до беременности наблюдалась тяжелая артериальная гипертензия (АГ).

Беременности без профилактического применения антикоагулянтов и антиагрегантов протекали либо при той же стадии ХБП (3а или 3б), либо ХБП была менее выраженной. По данным, полученным из медицинских документов, 6 из 21 прошлых беременностей протекали без ХПН (при ХБП 1-й или 2-й стадии), 9 – при той же стадии ХБП, что и последняя беременность (ХБП 3-й стадии), и еще 6 – при неизвестной стадии ХБП. Все беременности с использованием гепарина и диглиридамола наступили уже при ХПН. Группы достоверно различались в пользу контрольной по числу беременностей без почечной недостаточности даже в том случае, если предположить, что 6 анамнестических беременностей с неизвестным состоянием почечной функции протекали уже на фоне ХПН ($p = 0,027$)

– наихудший из возможных вариантов. Таким образом, беременности контрольной группы наступали и развивались в заведомо более благоприятных условиях в силу временного фактора, поскольку с течением времени ХБП, как правило, прогрессирует.

Все пациентки в начале наблюдения в МОНИИАГ были подробно информированы о высоком риске беременности при ХПН для матери и для плода, после чего продолжали настаивать на пролонгировании беременности.

Все включенные в исследование пациентки к моменту наступления последней беременности (1 женщина – двух последних, проходивших под наблюдением МОНИИАГ) имели 3 стадии ХБП: медиана СКФ до беременности составила 49 мл/мин (мин. 35; макс. 58). У 10 пациенток имелась ХБП 3а стадии, а у 5 – 3б стадии (табл. 1). Стадия ХБП определялась в соответствии со значением СКФ до беременности, поскольку в силу физиологических изменений почечного кровотока и плазмотока СКФ возрастает уже в ранние сроки беременности [6, 9].

Причиной ХПН у 9 больных был хронический гломерулонефрит (у 1 пациентки – волчаночный нефрит), у 3 – хронический пиелонефрит (в т.ч. у 2 – на фоне аномалий развития мочеполовой системы), у 2 – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у одной пациентки – вазоренальная АГ (табл. 1).

Благоприятным исходом беременности считалось рождение ребенка без аномалий развития и выживание его в постнатальном периоде при отсутствии значимого ухудшения почечной функции у матери после родов (отсутствие стойкого сниже-

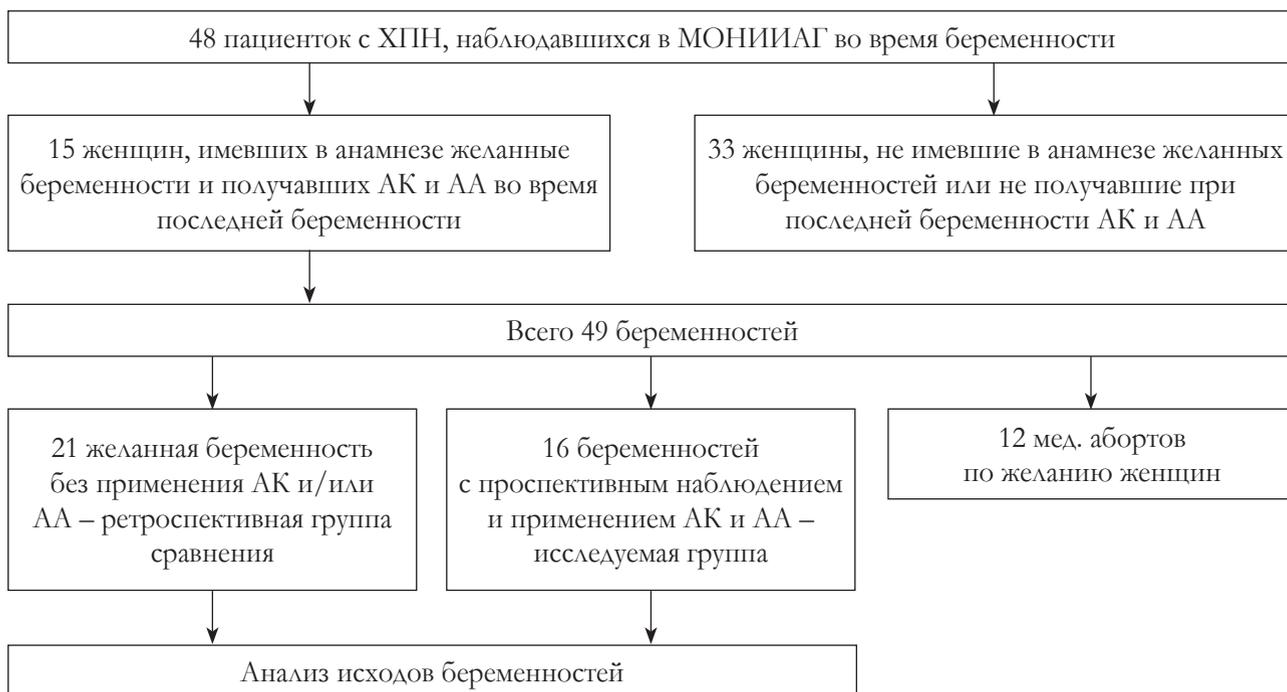


Рис. 1. Дизайн исследования
Примечание: АК – антикоагулянты, АА – антиагреганты

Таблица 1

Клинические данные и исходы беременностей у пациенток с ХПН

| № | Фамилия, имя | Возраст на момент наступления последней беременности, лет | Диагноз | Стадия ХБП при последней беременности | Число беременностей, всего | Число родов, всего | Акушерский анамнез (беременности без гепарина и антиагрегантов) | Исход беременности на фоне лечения гепарином и дипиридамолом | Число предыдущих беременностей | | Число беременностей на фоне применения гепарина и дипиридамола | |
|----|--------------|---|--|---------------------------------------|----------------------------|--------------------|---|---|--------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| | | | | | | | | | С неблагоприятным исходом | С благоприятным исходом | С неблагоприятным исходом | С благоприятным исходом |
| 1 | С.О. | 30 | Хр. гломеруло-нефрит. АГ | 3б | 2 | 2 | 1 срочные роды | Преждевременные оперативные роды | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 2 | К.Е. | 29 | Хр. гломеруло-нефрит | 3а | 4 | 3 | 1 мед. аборт по желанию, 1 роды в 38 недель (перинатальная смерть плода), 1 срочные роды, ребенок выжил | Срочные оперативные роды | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 3 | М.Н. | 35 | Хр. гломеруло-нефрит, гематурическая форма | 3а | 6 | 2 | 3 мед. аборта по желанию, 1 самопроизвольный выкидыш в 7 недель, 1 преждевременные роды | Срочные самопроизвольные роды | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 4 | Г.И. | 29 | СКВ. Волчаночный нефрит | 3б | 3 | 1 | 1 мед. аборт по желанию, 1 самопроизвольный выкидыш в 18 недель | Срочные оперативные роды | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 5 | М.Ю. | 31 | Хр. гломеруло-нефрит (морфологически – IgA-нефропатия) | 3а | 3 | 2 | 1 мед. аборт по желанию, 1 срочные самопроизвольные роды | Преждевременные оперативные роды, ребенок умер на 12 сутки | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 6 | К.Е. | 36 | Хр. гломеруло-нефрит | 3б | 2 | 2 | 1 срочные роды | Срочные самопроизвольные роды | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 7 | Т.Т. | 21 | Хр. пиелонефрит | 3б | 3 | 2 | 1 самопроизвольный выкидыш в 8 недель | Преждевременные оперативные роды | 2 | 0 | 0 | 1 |
| 8 | К.В. | 26 | Хр. гломеруло-нефрит, гематурическая форма | 3а | 4 | 2 | 2 мед. аборта по желанию, 1 роды | Преждевременные оперативные роды | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 9 | Б.О. | 39 | Хр. гломеруло-нефрит | 3а | 3 | 2 | 1 мед. аборт по желанию, 1 срочные роды | Срочные оперативные роды | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 10 | К.Е. | 30 | Хр. тубуло-интерстициальный нефрит | 3а | 5 | 3 | 1 прерывание беременности по мед. показаниям в 20 недель, 1 ранний и 1 поздний самопроизвольный выкидыш | 1 срочные самопроизвольные роды и 1 преждевременные индуцированные роды | 3 | 0 | 0 | 2 |
| 11 | Х.А. | 24 | Миселдисплазия, нейрогенный мочевого пузыря. Хр. пиелонефрит | 3б | 2 | 1 | 1 прерывание по мед. показаниям – поздний индуцированный выкидыш | Преждевременные оперативные роды | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 12 | И.Е. | 34 | Аномалия развития мочевыводящих путей. Хр. пиелонефрит. | 3а | 5 | 2 | 3 мед. аборта по желанию, 1 срочные оперативные роды | Преждевременные оперативные роды | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 13 | К.Ю. | 31 | Хр. гломеруло-нефрит. АГ | 3а | 3 | 2 | 1 аборт в 6 недель по мед. показаниям, 1 преждевременные оперативные роды | Срочные оперативные роды | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 14 | Н.Е. | 34 | Хр. тубуло-интерстициальный нефрит | 3а | 2 | 1 | 1 аборт по мед. показаниям в 5 недель | Срочные оперативные роды | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 15 | Ю.З. | 29 | Стеноз левой и окклюзия правой верхнеполюсной почечной артерии. Вазоренальная АГ | 3а | 2 | 1 | 1 аборт по мед. показаниям в 10 недель | Преждевременные оперативные роды | 1 | 0 | 0 | 1 |

ния СКФ или снижение СКФ менее 25% от исходного уровня). Неблагоприятным исходом было решено считать антенатальную или интранатальную гибель плода или смерть в младенческом возрасте (в течение первого года жизни) и/или стойкое снижение СКФ у матери на 25% и более от уровня до беременности или необходимость начала постоянной заместительной почечной терапии в течение года после родов.

При беременностях, протекавших под наблюдением акушера-гинеколога МОНИИАГ и нефролога, с ранних сроков беременности (I триместр) или уже на этапе планирования пациентки начинали п/к введение одного из препаратов низкомолекулярного гепарина 1-2 раза в сутки или нефракционированного гепарина в ингаляциях через небулайзер по 12,5-25 тыс. ЕД 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, а также прием дипиридамола внутрь в дозе 225 мг/сут (по 75 мг 3 раза в день). Антикоагулянты отменялись не позднее, чем за 12 часов до родов, но в первые сутки послеродового периода (не ранее, чем через 6 часов после родов) введение гепарина возобновлялось и продолжалось в течение 5-6 недель.

С целью коррекции АД в плановом порядке применялись дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), иногда в сочетании с селективными бета-адреноблокаторами (биспролол, небиволол) и допегитом. При лечении ПЭ использовалась магниевая терапия; при этом суточная доза сульфата магния уменьшалась в соответствии со снижением СКФ, а также контролировался уровень магния сыворотки.

Для лечения анемии во время беременности использовались препараты железа перорально или парентерально в сочетании с фолиевой кислотой. При развитии в послеродовом периоде тяжелой анемии продолжали лечение препаратами железа и добавляли введение эритропоэз-стимулирующих препаратов длительного действия (метксиполэтиленгликоль-эпоэтин бета, 1-2 введения по 75-100 мкг п/к).

При развитии фетоплацентарной недостаточности (ФПН) беременным назначали эссенциале, актовегин, ксантинола никотинат парентерально. В случае ФПН с повышенной сократительной активностью матки назначались бета-адреномиметики – гинипрал внутрь или в/в капельно. При высоком риске досрочного родоразрешения (угроза преждевременных родов, преэклампсия) всем пациенткам в течение двух суток проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном (дексазоном) в дозе 8 мг/сут в/м.

Статистическая обработка данных. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение); показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались при помощи медианы и диапазона

колебаний; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

В группе проспективного наблюдения (использование гепарина и дипиридамола) ПЭ развилась при 10 из 16 беременностей (62,5%), тяжелая ПЭ – при 2 из 16 (12,5%). Наблюдался 1 неблагоприятный исход – глубоко недоношенная девочка, родившаяся с массой 670 г при сроке беременности 25 недель у пациентки с тяжелой ПЭ, погибла на двенадцатый день жизни. Медиана срока родов составила 36 нед. (мин. 25 нед., макс. 38,5 нед.), медиана массы детей при рождении – 2485 г (мин. 670 г; макс. 3100 г). Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й мин. жизни была 7 баллов (мин. 4 балла; макс. 8 баллов), на 5-й минуте жизни – 8 баллов (мин. 6 баллов; макс. 9 баллов). Пороков развития у новорожденных не выявлено. Ни в одном случае у беременных и новорожденных не наблюдалось серьезных геморрагических осложнений. Ни одной пациентке не потребовалось начать заместительную почечную терапию в течение 12 мес после родов.

В группе беременностей с профилактическим применением гепарина и дипиридамола по сравнению с группой без использования антикоагулянтов и антиагрегантов благоприятных исходов беременности было достоверно больше – 15 из 16 (93,7%) против 9 из 21 (42,9%), $p = 0,002$ (табл. 2). При этом беременности исследуемой группы развивались в среднем менее благоприятных условиях – при большем стаже ХБП, а у части женщин – и при более выраженном снижении почечной функции.

Мы провели также сравнительный анализ исходов беременности, исключив трех пациенток, у которых были в анамнезе аборт по медицинским показаниям в ранние сроки беременности (до 12 недель), исходя из того, что могли применяться слишком жесткие показания к прерыванию беременности у женщин с ХБП. Но и в этом случае беременностей с благоприятным исходом было значимо больше в группе гепарина и дипиридамола (табл. 3).

Обсуждение и выводы

В небольшом сравнительном исследовании влияния гепарина и антиагрегантов на исход беременности при ХБП, включавшем 15 пациенток с ХБП, имевших 37 желанных беременностей, мы получили достоверное улучшение исходов для плода при проведении профилактики дипиридамолом и гепарином осложнений, связанных с плацентой. Если из числа беременностей, вошедших в группу иссле-

Таблица 2

Исходы беременностей у женщин с ХБП без применения антикоагулянтов с антиагрегантами и на фоне использования гепарина и дипиридамола с учетом аборт в ранние сроки по медицинским показаниям

| Группы | Число беременностей с неблагоприятным исходом | Число беременностей с благоприятным исходом |
|--|---|---|
| Без гепарина и антиагрегантов | 12 | 9 |
| С профилактическим применением гепарина и дипиридамола | 1 | 15 |
| $p = 0,002$ | | |

Таблица 3

Исходы беременностей у женщин с ХБП без применения антикоагулянтов с антиагрегантами и на фоне использования гепарина и дипиридамола без учета аборт в ранние сроки по медицинским показаниям

| Группы | Число беременностей с неблагоприятным исходом | Число беременностей с благоприятным исходом |
|--|---|---|
| Без гепарина и антиагрегантов | 9 | 8 |
| С профилактическим применением гепарина и дипиридамола | 1 | 12 |
| $p = 0,017$ | | |

дования, 93,7% завершились успешно, то из числа предшествующих беременностей, во время которых у тех же пациенток не проводилась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, и которые послужили контрольной группой – успешно завершились только 42,9%. Данные результаты тем более убедительны, что почечная функция у пациенток в период беременностей, послуживших контрольной группой, была заведомо лучше.

Безусловно, данное исследование имеет существенные недостатки: оно небольшое по числу включенных больных, не рандомизированное, не полностью проспективное (беременности контрольной группы анализировались ретроспективно). Кроме того, женщины получали различные препараты гепарина, а способы его введения также не были унифицированы: часть пациенток получала нефракционированный гепарин п/к, другая часть – в виде ингаляций, а третья – один из препаратов низкомолекулярного гепарина п/к. Можно также предположить, что на улучшение исходов беременностей на фоне профилактики осложнений гепарином и дипиридамолом оказал влияние «эффект центра»: более тщательное наблюдение и возможность более полного обследования пациенток в научно-исследовательском институте, лучшая техническая оснащенность параклинических подразделений,

раннее распознавание осложнений и их лечение, своевременное принятие решений о необходимости досрочного родоразрешения, наличие современной неонатологической службы и т.д. Тем не менее, наиболее существенным отличием протокола ведения беременных с ХБП, применявшегося в МОНИИАГ, было использование гепарина и дипиридамола с ранних сроков беременности, которое, как мы считаем, и позволило добиться высокой частоты благоприятных исходов беременности у женщин с неблагоприятным соматическим статусом и отягощенным акушерским анамнезом.

Таким образом, у женщин с ХБП 3 стадии применение гепарина и дипиридамола способствовало повышению частоты благоприятного исхода беременности – рождению живых детей и выживанию их в постнатальном периоде. Для уточнения механизмов благоприятного влияния антикоагулянтов и антиагрегантов на исход беременности при ХПН и разработки оптимальных режимов применения препаратов у беременных с почечной недостаточностью требуются дальнейшие исследования. Безусловно, пациентки, выносившие беременность на фоне ХПН, в дальнейшем нуждаются в тщательном наблюдении, оценке скорости прогрессирования почечной недостаточности и проведении нефропротективной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Белугина О.С., Михалев Е.В., Габитова Н.А., Ермоленко С.П. Диагностика нарушений системы гемостаза у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и новорожденных детей. Сиб. мед. журнал. 2010. 25(4). Вып. 2: 57-59.
2. Козловская Н.А., Меркушева А.И., Кирсанова Т.В. и др. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Взгляд нефролога. Арх. акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. 1 (1): 13-21.
3. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2013. 15 (2): 124-134.
4. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. Повторная успешная беременность и необычное течение преэклампсии у пациентки с почечным аллотрансплантатом. Клин. нефрология. 2014. 5: 36-39.
5. Рогов В.А., Тареева И.Е., Сидорова И.С. и др. Ацетилсалициловая кислота и курантил в профилактике осложне-

ний беременности при гломерулонефрите и гипертонической болезни. Тер. Арх. 1993. 6: 65-68.

6. Руководство по нефрологии. Под ред. Р.В. Шрайера, перевод с англ. под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.

7. *Badany A.M., Kbiary M., Sherif L.S. et al.* Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J. Obstet. Gynaecol.* 2008. 3: 280-284.

8. *Bouvier S., Cochery-Nouvelon E., Lavigne-Lissalde G. et al.* Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014. 123(3): 404-413.

9. *Briner V.A., Berl T., Schrier R.W.* Renal function in pregnancy, In Schrier RW (Ed): *Renal and Electrolyte Disorders*, 4th edition. Boston, Mass, Little, Brown. 1992: 635-680.

10. *Delesalle C., de Vienne C., Le Hello C. et al.* Antiphospholipid syndrome and pregnancy: Obstetrical prognosis according to the type of APS. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2014. Jul 17. pii: S0368-2315(14)00152-5. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.06.002

11. *de Jong P.G., Kaandorp S., Di Nisio M.* Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Jul 4;7:CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

12. *Dusse L.M., Alpoim P.N., Lwaleed B.A. et al.* Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clin. Chim. Acta.* 2013. 415: 226-229.

13. *Ferrazzani S., D'Alessio M.C., Fatigante G. et al.* Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens. Pregnancy.* 2006. 25(2): 115-127.

14. *Fiedler K., Würfel W.* Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur. J. Med. Res.* 2004. 9(4): 207-214.

15. *Gris J.C., Chauleur 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 randomized controlled NOH-PE trial. *Thromb. Haemost.* 2011. 106(6): 1053-1061.

16. *Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F.* WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. 2. CD000492.

17. *Piccoli G.B., Attini R., Vasario E. et al.* Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. 5: 844-855.

18. *Piccoli G.B., Fassio F., Attini R. et al.* Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27(Suppl. 3): 111-118.

19. *Quaranta M., Erez O., Mastrolia S.A. et al.* The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *PeerJ.* 2015. 3: e691. Doi: 10.7717/peerj.691

20. *Rodger M.A., Carrier M., Le Gal G. et al.* Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014. 23(6): 822-882.

21. *Smyth A., Radovic M., Garovic V.D.* Women, renal disease and pregnancy. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 20(5): 402-410.

22. *Sobel M.L., Kingdom J., Drenth S.* Angiogenic response

of placental villi to heparin. *Obstet. Gynecol.* 2011. 117(6): 1375-1383.

23. *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. 52(2-3): 59-67.

24. *van der Graaf A.M., Toering T.J., Faas M.M., Lely A.T.* From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Suppl 3: iii51-57.

25. *Williams D., Davison J.* Chronic kidney disease in pregnancy. *B.M.J.* 2008. 336: 211-215.

26. *Yinon Y., Ben Meir E., Margolis L. et al.* Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta.* 2014 Dec 20. pii: S0143-4004(14)00908-4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.008.

27. *Zheng X.J., Deng X.L., Liu X.Y.* Pregnancy outcome in 54 patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective clinical study. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2014. 46(2): 323-328.

Дата получения статьи: 3.03.2015

Дата принятия к печати: 30.04.2015